



**Чучалин Александр Григорьевич**  
академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

## Редакционная колонка

*Уважаемые читатели!*

Второй номер журнала "Пульмонология" большей частью посвящен профессиональным легочным заболеваниям. В передовой статье проф. *О.С.Васильевой* особое внимание уделяется проблемам профессиональных заболеваний органов дыхания у медицинских работников, в частности таким, как туберкулез; также речь идет и о гепатите, аллергии к латексу. В статье говорится и о новом синдроме у пациентов, работающих именно в сфере здравоохранения, получившем название "синдром сгоревшего врача".

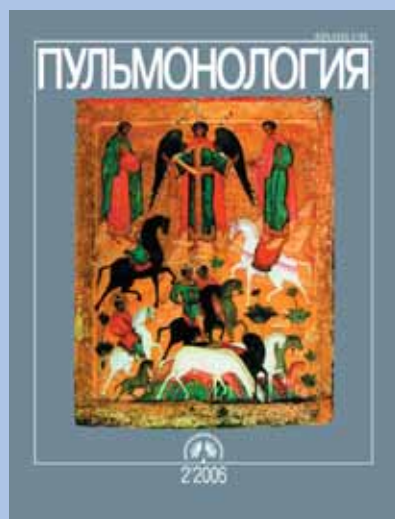
Мы, продолжая традицию, публикуем некоторые международные клинические рекомендации, в частности, рекомендации Британского Торакального общества (*BTS*), посвященные обследованию взрослых больных с односторонним выпотом в плевральную полость. Для российских врачей это важная тема, т. к. в настоящее время активно в этой области практически никто не работает.

Оригинальные исследования, как всегда, привлекают внимание читателей новыми сферами изучения различных аспектов болезней легких. Например, в статье *О.М.Курбачевой и соавт.* раскрыта очень тревожная тема — пневмония у пациентов, находящихся в психиатрических стационарах. Ведь среди этой группы больных часто непосредственной причиной смерти как раз является внутрибольничная пневмония. В статье *Э.К.Зильбер и соавт.* исследуется эффективность методов тренировок дыхательных мышц и прочих скелетных мышц в комплексе дыхательной реабилитации больных ХОБЛ. Это сильная группа проф. *А.П.Зильбера*, занимающаяся многими аспектами как интенсивной, так и клинической пульмонологии. В следующей публикации этого номера приводятся данные по безопасности аллергенспецифической иммунотерапии больных поллинозом. Это исследование представлено в статье *О.М.Курбачевой и соавт.*

При рассмотрении дискуссионных вопросов между двумя направлениями в учении о механизме дыхательных движений проф. *Ф.Ф.Тетенов и соавт.* анализируют важнейшие факты, выявленные при исследовании механики дыхания при различных формах патологии и в эксперименте на животных, которые не укладывались в общепринятое представление о механике дыхания и рассматривались как признаки кризиса парадигмы *Ф.Дондерса*. Безусловно, его работа привлечет внимание читателей второго номера журнала "Пульмонология".

*Главный редактор журнала "Пульмонология"*

*А. Г. Чучалин*



Научно-практический журнал  
Выходит 6 раз в год  
Основан в 1990 году

## На обложке Чудо о Флоре и Лавре. Нач. XVI в

Братья-близнецы Флор и Лавр были христианами и приняли мученическую смерть во 2 веке н.э. во время правления императора Адриана. На Руси они стали считаться защитниками лошадей. Особое почитание их культ получил на новгородской земле.

Иконографическая схема сложилась на Руси на основе литературного текста. Как правило, она двухрядная. В верхней части архангел Михаил вручает поводья коней Флору и Лавру. Таким образом он как бы наделяет их умением объезжать лошадей. В нижней части иконы представлены группа всадников-коневодов и их кони. Над всадниками обычно пишут их имена: "Колесип, Елюосип, Нелосип" – искаженные греческие Спевсипп, Елевсипп, Мелевсипп, что значит "скорый конь", "всадник" и "заботящийся о коне". Они поначалу тоже были язычниками, а затем, как и оба их хозяина Флор и Лавр, приняли мученическую смерть в качестве христиан. День памяти святых Флора и Лавра 29 января.

Публикуемая икона – самая совершенная из написанных на этот сюжет. Она соответствует иконографической традиции, но как красиво скомпонованы все элементы композиции. Верхний ярус, видимо, символизирующий небесную сферу, решен симметрично: здесь помещены архангел Михаил и святые Флор и Лавр. Под ними изображения коней, но это не простые кони, а скорее некие идеи коней. Они абсолютно одинаковы, только даны в зеркальном отражении и отличаются по цвету. Они больше похожи на каких-нибудь геральдических зверей, чем на реальных животных.

А в нижней части, представляющей землю, показано все многообразие жизни. Это ощущение достигается бесконечным чередованием красочных пятен. Всадники, лошади сгрудились в кучу. Их силуэты перекрывают друг друга, повторяются, множатся. И все это красочное великолепие порождает праздничное, ликующее настроение.

Е.Н.Зиничева

## Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

## Содержание

### Передовая статья

**О.С.Васильева**

Профессиональные заболевания органов дыхания у медицинских работников .5

### Клинические рекомендации

**Н.А.Маскелл, Р.Дж.А.Бутланд**

Рекомендации Британского Торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом .....13

### Оригинальные исследования

**Зильбер Э.К.**

Методы дыхательной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких: оценка результатов по материалам Респираторного центра Карелии .....27

**Курбачева О.М., Павлова К.С., Шульженко А.Е.**

Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозом.38

**Татарский А.Р., Чикина С.Ю.**

Использование шагомера при оценке физической толерантности у легочных больных .....43

**Исакова Ж.Т., Пак О.А., Юсупова Э.У., Гончарова З.А., Тумашова А.Ф., Кожомкулов М.Д., Кожомкулов Д.К., Чубаков Т.Ч., Алишеров А.Ш., Friedland J., Алдашев А.А.**

Молекулярно-эпидемиологический анализ рифампицин устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на территории Кыргызской Республики .....48

**Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В., Кудрявцев В.Б., Чучалин А.Г.**

Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха .....53

**Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Гребнева И.В., Коваленко В.Н., Садрутдинова Н.Р.**

Эффективность вакцины "Пневмо-23" у рабочих с хронической обструктивной болезнью легких .....56

**Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В.**

Эффективность Симбирск в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования .....60

**Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г.**

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола .....68

**Чикина С.Ю., Соодаева С.К., Копылев И.Д., Пашкова Т.Л., Черняев А.Л., Чучалин А.Г.**

Ретроспективный анализ использования N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов Чернобыльской аварии с радионуклидной пневмопатией .....72

**Приходько А.Г.**

Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом .....78

**Абуева Р.М., Гаджиева Т.А.**

Распространенность бронхиальной астмы у девочек-подростков г. Махачкалы и состояние эндокринной функции яичников .....83

**Провоторов В.М., Морозов С.Г., Кампицкая О.В.**

Взаимосвязи психологического и иммунологического статуса у больных бронхиальной астмой с алекситимией .....88

|                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Долгина Е.Н., Беляев Д.Л.</b><br>Оценка терапевтической эффективности человеческого лейкоцитарного интерферона-α для инъекций и комплексного препарата цитокинов лейкинферона в лечении детей, больных бронхиальной астмой | 92  |
| <b>Минкаилов К.-М.О., Минкаилов Э.К.</b><br>Клинические и функционально-фармакологические особенности впервые диагностированной астмы                                                                                         | 99  |
| <b>Колодкина О.Ф.</b><br>Некоторые прогностические факторы неблагоприятного исхода пневмонии у пациентов психиатрической больницы                                                                                             | 103 |
| <b>Обзоры</b>                                                                                                                                                                                                                 |     |
| <b>Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев К.Ф.</b><br>Вопросы исследования биомеханики дыхания                                                                                                                                   | 109 |
| <b>Визель А.А., Пронина Е.Ю., Визель И.Ю., Сафин И.Н., Батыршин Р.Ф., Юнусова М.А.</b><br>Опыт применения короткодействующих ингаляционных холиноблокаторов при лечении больных с бронхообструктивным синдромом               | 116 |
| <b>Черняк Б.А.</b><br>Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клиничко-патогенетическое обоснование                                                                                                  | 121 |
| <b>Новости ERS</b>                                                                                                                                                                                                            | 128 |

## Contents

### Editorial

|                                                                                |   |
|--------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>O.S.Vasilieva</b><br>Occupational respiratory disease in healthcare workers | 5 |
|--------------------------------------------------------------------------------|---|

### Clinical guidelines

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>N.A.Maskell, R.J.A.Butland</b><br>BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults | 13 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### Original studies

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Zilber E.K.</b><br>Methods of respiratory rehabilitation in COPD patients: findings of the Karelia Respiratory Center                                                                                                                                                                                               | 27 |
| <b>Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Shulzhenko A.E.</b><br>Safety of allergen-specific immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis                                                                                                                                                                            | 38 |
| <b>Tatarsky A.R., Chikina S.Yu.</b><br>Use of step counter to evaluate functional tolerance in respiratory patients                                                                                                                                                                                                    | 43 |
| <b>Isakova Zh.T., Pak O.A., Yusupova E.U., Goncharova Z.A., Tumashova A.F., Kozhomkulov M.D., Kozhomkulov D.K., Chubakov T.Ch., Alisherov A.Sh., Friedland J., Aldashev A.A.</b><br>Molecular epidemiological characterization of rpoB-mutations in rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis in Kyrgyz Republic | 48 |
| <b>Klimanov I.A., Soodaeva S.K., Lisitsa A.V., Kudryavtsev V.B., Chuchalin A.G.</b><br>Standardizing of pre-analytic evaluation of exhaled breath condensate                                                                                                                                                           | 53 |
| <b>Stepanishcheva L.A., Ignatova G.L., Fedosova N.S., I.V.Grebneva, Kovalenko V.N., Sadrutdinova N.R.</b><br>Efficacy of vaccination of workers with chronic obstructive pulmonary disease (preliminary report)                                                                                                        | 56 |

### Редакционная коллегия журнала

**А.Г.Чучалин** – главный редактор  
**Н.А.Дидковский** – зам. главного редактора  
**Д.Г.Солдатов** – ответственный секретарь  
**О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев, М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, А.А.Овчинников, М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская, А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев**

### Редакционный совет

**Абросимов В.Н.** (Рязань),  
**Визель А.А.** (Казань),  
**Кириллов М.М.** (Саратов),  
**Лещенко И.В.** (Екатеринбург),  
**Луценко М.Т.** (Благовещенск),  
**Мавраев Д.Э.** (Махачкала),  
**Путов Н.В.** (Санкт-Петербург),  
**Сидорова Л.Д.** (Новосибирск),  
**Симбирцев С.А.** (Санкт-Петербург),  
**Суханова Г.И.** (Владивосток),  
**Трубников Г.В.** (Барнаул),  
**Усенко Ю.Д.** (Киев),  
**Шойхет Я.Н.** (Барнаул),  
**Voisin C.** (Франция),  
**Dieckersman R.** (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH** (Австрия)  
**GLAXOSMITHKLINE** (Великобритания)

### Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61  
 НИИ пульмонологии Росздрава,  
 редакция журнала "Пульмонология"  
 телефон / факс 465-48-77  
 e-mail: pulmo@pulmonology.ru  
 http://www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

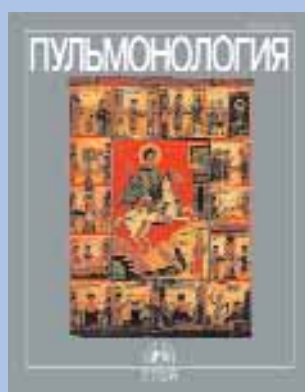
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор **Н.Н.Доломанова**

Научный редактор **С.Н.Авдеев**  
 Корректор **Н.В.Сухова**  
 Перевод **С.Ю.Чикина**  
 Компьютерная верстка **В.И.Рохлин**  
 Художественный редактор **П.П.Ефремов**

Подписано в печать 25.05.2006. Формат 60 x 90 1 / 8.  
 Печать офсет. Тираж 2000 экз. Заказ № 437  
 ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"  
 Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"  
 © Пульмонология, 2006

|                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Tsoy A.N., Arkhipov V.V., Gavrishina E.V., Averyanov M.G.</i><br>Efficacy of Symbicort in real clinical practice: results of Russian National trial                                                                              | 60  |
| <i>Aisanov Z.R., Kozlova L.I., Kalmanova E.N., Chuchalin A.G.</i><br>Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac pathology: experience of therapy with Foradil                                                                | 68  |
| <i>Chikina S.Yu., S.K.Soodaeva, Kopylev I.D., Pashkova T.L., Chernyaev A.L., Chuchalin A.G.</i><br>Retrospective analysis of administration of N-acetylcysteine in Chernobyl clean-up workers with radionuclide-induced pneumopathy | 72  |
| <i>Prikhodko A.G.</i><br>Irway response to inhaled distilled water in patients with bronchial obstruction                                                                                                                           | 78  |
| <i>Abueva R.M., Gadzhieva T.A.</i><br>Prevalence of asthma and endocrine ovarian status in adolescent females of Makhachkala                                                                                                        | 83  |
| <i>Provotorov V.M., Morozov S.G., Kamplitskaya O.V.</i><br>Relationships between psychological and immune status of asthma patients with alexithymia                                                                                | 88  |
| <i>Dolgina E.N., Belyaev D.L.</i><br>Therapeutic efficacy of infusive human leukocytic interferon alfa and complex medication of leukinterferon cytokinein therapy of asthma children                                               | 92  |
| <i>Minkailov K.-M.O., Minkailov E.K.</i><br>Clinical, functional and pharmacological features of newly diagnosed asthma with atypical course                                                                                        | 99  |
| <i>Kolodkina O.F.</i><br>Some predictive factors of poor outcome of pneumonia in patients at a psychiatric hospital                                                                                                                 | 103 |
| <b>Reviews</b>                                                                                                                                                                                                                      |     |
| <i>Tetenev F.F., Bodrova T.N., Tetenev K.F.</i><br>Discussing points of investigation of respiratory biomechanics                                                                                                                   | 109 |
| <i>Visel A.A., Pronina E.Yu., Visel I.Yu., Safin I.N., Batyrshin R.F., Yunusova M.A.</i><br>Experience of use of short-acting anticholinergic inhalers in patients with bronchial obstruction                                       | 116 |
| <i>Chernyak B.A.</i><br>The strategy of long-term combined therapy of asthma: clinical and pathogenic justification                                                                                                                 | 121 |
| <b>ERS news</b>                                                                                                                                                                                                                     | 128 |



## Читайте в следующем номере:

Аллергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии

*Гущин И.С.*

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. Клинические рекомендации ERS, 2005

Факторы риска хронической обструктивной болезни легких, их взаимосвязь и прогностическая значимость

*Гамбарян М.Г. и соавт.*



*О.С.Васильева*

## Профессиональные заболевания органов дыхания у медицинских работников

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

*O.S.Vasilieva*

## Occupational respiratory disease in healthcare workers

Условия труда работников здравоохранения различных специальностей заслуживают пристального внимания из-за высокого риска развития профессиональных заболеваний и, в первую очередь, органов дыхания.

Наиболее значимыми профессиональными неблагоприятными факторами, способными вызвать болезни верхних и нижних дыхательных путей, являются: повседневный контакт с инфекционными агентами, аллергенами различного происхождения, биологически активными веществами и химическими соединениями, в том числе токсическими.

### Актуальность и история вопроса

Внимание к проблеме здоровья медицинских работников в России впервые было обращено в начале прошлого столетия. В это время регистрировалась высокая заболеваемость и летальность у врачей от контакта с инфекционными пациентами, а также в результате сенсибилизации лекарственными препаратами и отравления токсическими веществами.

*В.М.Бехтерев* в 1924 году писал: "Вопрос об охране здоровья медицинских работников в интересах охраны народного здоровья важен, подобно тому, как охрана материнства и детства важна в интересах здоровья будущего поколения" [1].

*Д.Н.Жбанков* подчеркивал, что медицинская профессия является едва ли не самой опасной для здоровья и жизни из всех "интеллигентных" профессий. Позже многие известные деятели медицины (*С.М.Богословский*, 1925; *В.П.Роцин*, 1935; *С.И.Ашбель*, 1979; *И.И.Зольникова*, 1981; *Н.Р.Измеров*, 1984; *А.П.Берсенева*, 1990) обращали внимание на высокую заболеваемость медицинских работников туберкулезом, гриппом, ОРВИ, гепатитами, лекарственной аллергией, бронхиальной астмой, интоксикациями, радиационными поражениями и другими болезнями, связанными с профессиональной деятельностью [2, 3, 4].

К сожалению, как подчеркивает в своей монографии "Профессиональные заболевания медицинских работников" *В.В.Косарев*, положение с охраной здо-

ровья данной категории лиц в нашей стране к концу XX века в лучшую сторону не изменилось [1].

Безусловно, положительным фактом следует считать изданный Минздравом РФ приказ № 459 от 30 декабря 1999 г. "О мерах по совершенствованию охраны труда в организациях здравоохранения", а также Информационное письмо Федерального центра Госсанэпиднадзора РФ: "О состоянии профессиональной заболеваемости у работников здравоохранения" от 26.02.2001 г. [5]. В указанных документах обращается внимание главных врачей и руководителей медицинских учреждений на угрожающую тенденцию к росту числа профессиональных заболеваний медработников за последнее десятилетие. Предложен перечень необходимых профилактических мер по улучшению состояния здоровья медиков с обязательным проведением медицинских осмотров: предварительных — при поступлении на работу и периодических — с учетом специфики условий труда отделений. Однако практика показывает, что на сегодняшний день исполнение перечисленных мер в подавляющем большинстве медучреждений не осуществляется, также, как и проведение профосмотров, регламентированных Приказом МЗ и МПРФ № 90 от 14.03.1996 г. [6].

### Эпидемиология профессиональной заболеваемости

Согласно данным медицинской статистики российского здравоохранения, профессиональная заболеваемость медработников различных специальностей с начала 1990-х гг. неуклонно возрастает. Как видно из табл. 1, за период с 1992 по 1999 гг. число зарегистрированных случаев профзаболеваний увеличилось более чем в 3 раза (с 134 до 434). При этом показатель профессиональной заболеваемости на 10 тыс. работников здравоохранения в 1999 г. практически приблизился к среднеотраслевому (1,74 и 1,77, соответственно).

Следующий резкий подъем профессиональной заболеваемости медперсонала наблюдался в 2001–2002 гг., достигнув 2,5 случая на 10 тыс. работников,

**Таблица 1**  
**Показатели профессиональной заболеваемости работников здравоохранения в РФ в сравнении со среднеотраслевыми показателями профессиональной заболеваемости по РФ\***

| Год  | Число случаев | Показатель на 10 тыс. работников здравоохранения | Среднеотраслевой показатель на 10 тыс. работников |
|------|---------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1990 | 161           | 0,49                                             | 1,96                                              |
| 1991 | 135           | 0,25                                             | 2,08                                              |
| 1992 | 134           | 0,59                                             | 1,88                                              |
| 1993 | 209           | 0,67                                             | 1,85                                              |
| 1994 | 205           | 0,57                                             | 1,81                                              |
| 1995 | 261           | 0,71                                             | 1,89                                              |
| 1996 | 267           | 0,74                                             | 2,33                                              |
| 1997 | 318           | 0,88                                             | 2,32                                              |
| 1998 | 415           | 1,66                                             | 1,85                                              |
| 1999 | 434           | 1,74                                             | 1,77                                              |

Примечание: \* — Сведения из "Информационного письма..." [5].

что превысило суммарные средние показатели по другим отраслям (рис. 1).

В структуре профзаболеваний на 1-м месте стоит туберкулез органов дыхания, на 2-м — сывороточный гепатит; на 3- и 4-м местах — бронхиальная астма (БА), аллергия лекарственно-медикаментозная, дерматит, экзема [5].

До 80 % профболезней регистрируется ежегодно среди женщин, работающих в больничных учреждениях, туберкулезных стационарах, в амбулаторно-поликлинической сети. Основная доля заболеваний приходится на средних медицинских работников, врачей и лаборантов.

По отдельным регионам России число ежегодных вновь зарегистрированных случаев профзаболеваний составляет от 0,8 до 69 на 10 тыс. работников здравоохранения. По данным Самарского центра профпатологии (любезно предоставленным проф. А.В.Жестковым), за период с 2002 по 2004 гг. по области было установлено от 8,6 до 11,5 диагнозов профессиональных заболеваний на 10 тыс. медицинских работ-

ников, что в 4–5 раз превысило показатели по РФ в целом. При этом на аллергические заболевания и болезни органов дыхания приходится 22,6 % в общей структуре профболезней.

Среди легочных патологий с переменным "успехом" лидируют туберкулез и БА, что отражено в динамике ежегодных показателей заболеваемости на рис. 2.

Заболеваемость туберкулезом медицинских работников значительно превышает показатели заболеваемости туберкулезом населения России (64 на 100 тыс. работающих против 34,2 — на 100 тыс. населения; среди персонала противотуберкулезных учреждений — 293,3). По статистической отчетности Ивановской и Свердловской областей, заболеваемость туберкулезом среди работников фтизиатрических учреждений и бактериологических лабораторий выше в 8 и 30 раз по сравнению со средними данными по области [7].

В структуре аллергических заболеваний медработников ведущие места принадлежат крапивнице, аллергическому дерматиту, риносинусопатиям.

К сожалению, в нашей стране не ведется официальная статистика заболеваемости латексной аллергией, которая все чаще диагностируется в последние годы среди медперсонала больниц и поликлиник. Нередко дерматиты и крапивница, вызванные постоянным контактом с латексом (хирургические перчатки и прочие медицинские резиновые предметы), сопровождаются аллергией верхних дыхательных путей, неспецифической гиперреактивностью бронхов (НГРБ), БА.

По результатам исследований, проведенных в нашем институте (НИИ пульмонологии, г. Москва) и Самарском Госмедуниверситете (проф. А.В.Жестков) аллергия к латексу встречается у 32,3–22,6 % работников хирургических отделений и манипуляционных кабинетов. Среди врачей-лаборантов, медсестер, санитарок общетерапевтической службы, постоянно и нерегулярно пользующихся резиновыми стерильными и нестерильными перчатками, аллергия дыхательных путей диагностируется с частотой от 10,3 до 15,7 %.

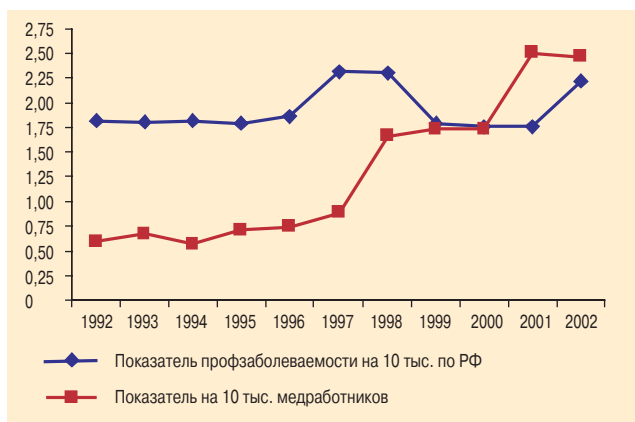


Рис. 1 Динамика показателей профессиональной заболеваемости у работников системы здравоохранения в РФ



Рис. 2. Динамика профессиональных заболеваний органов дыхания у медицинских работников г. Самары и Самарской области, впервые диагностированных в 2000–2004 гг. (на 10 тыс. работающих)

Латекс-индуцированная БА встречается в 2,5–6,7 % случаев, преимущественно у хирургов, анестезиологов, стоматологов [8].

Изучение санитарно-гигиенических условий труда медработников разных категорий и анализ причин высокой распространенности болезней дыхательной системы позволили выделить основные неблагоприятные и вредные профессиональные факторы, приводящие к развитию бронхолегочной патологии.

### Факторы риска развития туберкулеза и других инфекционных заболеваний органов дыхания

Заражение медперсонала туберкулезом может произойти воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями передачи микобактерий или бактерий Коха. В первую очередь заражаются врачи, средний и младший медперсонал фтизиатрических больниц, противотуберкулезных диспансеров и санаториев. Угрозу заболевания туберкулезом представляют и отделения торакальной хирургии общемедицинского профиля, патологоанатомические и судебно-медицинские лаборатории, где также возможен контакт с нераспознанными больными или

зараженными материалом. По степени риска заболевания туберкулезом на 1-м месте — персонал бактериологических лабораторий, имеющий контакт с живой патогенной культурой, на 2-м — врачи-хирурги, оперирующие больных туберкулезом, затем медперсонал стационаров и поликлиник противотуберкулезных учреждений, патоморфологи, врачи скорой помощи и персонал общетерапевтической службы [7, 8].

Чаще медицинские работники болеют очаговым туберкулезом, реже — инфильтративным. Почти не встречается диссеминированная форма, туберкуломы, что, по-видимому, объясняется достаточным уровнем профессиональной культуры врачей и возможностью своевременной диагностики и лечения.

Помимо туберкулеза, медицинские работники подвержены заболеваниям легких, вызванным вирусом гриппа и парагриппозных инфекций, патогенными грибами рода *Candida*, *Aspergillus* и другими.

Проведенные нами обследования медицинского персонала среднего и младшего звеньев ГКБ № 57 г. Москвы выявили наличие у них следующих вирусов: Гриппа А и В (33 %), Коксаки (67 %), парагриппа (67 %), аденовирусы (50 %), герпеса (100 %), кори (67 %), краснухи (33 %), энтеровирусы (17 %). При-

**Таблица 2**  
*Агенты, вызывающие БА и аллергию верхних дыхательных путей у медицинских работников\**

| Агент                                                                                                                                                     | Профессия                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>А. Вещества с высоким молекулярным весом</b>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                            |
| Латекс                                                                                                                                                    | хирурги, анестезиологи, гинекологи, урологи, патологоанатомы, стоматологи, врачи-лаборанты, средний и младший медперсонал                                                                  |
| Лабораторные животные                                                                                                                                     | работники вивария, научно-исследовательских лабораторий                                                                                                                                    |
| Альбумины бычьей крови                                                                                                                                    | биохимики, иммунологи                                                                                                                                                                      |
| Вакцины                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                            |
| Ферменты:<br>пепсин, рипсин, панкреатин,<br>амилаза, пептидаза, лизоцим                                                                                   | работники вирусологических и клинико-биохимических лабораторий, физиотерапевты, фармакологи                                                                                                |
| <b>В. Вещества с низким молекулярным весом</b>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                            |
| Антибиотики:<br>пенициллин, амоксициллин,<br>ампициллины, пенициламины<br>спирамицин, цефалоспорины<br>эритромицин, тетрациклин                           | медсестры процедурных кабинетов, врачи разных специальностей, фармакологи                                                                                                                  |
| Другие лекарственные средства:<br>витамины, сальбутамол, гидразид<br>изоникотиновой кислоты, циметидин,<br>опийные препараты, НПВС                        | медперсонал БИТ, врачи-пульмонологи, врачи функциональных кабинетов, медсестры, врачи, фармацевты                                                                                          |
| Биологически активные вещества:<br>гексахлорфенол, хлоргексидин,<br>глутаралдегид, хлорамин,<br>аммоний кватернариум (бензалконий)                        | санитары, лаборанты, медсестры                                                                                                                                                             |
| Химические вещества:<br>препараты для наркоза, этиленоксид,<br>метиленовый синий фиксатор для<br>рентгеновских пленок, формалин,<br>формальдегид, терпены | анестезиологи, хирурги, младший и средний медперсонал операционных блоков, дерматологи, стоматологи, санитарки, врачи-рентгенологи, лаборанты, патанатомы, санитарки, медсестры, лаборанты |
| Синтетические материалы:<br>пыль зубных протезов, пломб,<br>металлы-аллергены<br>ЭКГ-чернила (метиленовый синий)                                          | стоматологи, медсестры и санитарки зубопротезных и зубопротезных кабинетов, лаборанты и врачи ЭКГ-кабинета                                                                                 |

Примечание: \* — M.Chan-Yeung, G-L.Malo [9].

чем у 86 % обследованных обнаружено более 3 видов вирусов.

Вирусоносительство ослабляет иммунитет, и на фоне сниженных защитных свойств организма легко присоединяются любые возбудители инфекции. В последние годы часто встречаются среди медперсонала госпитальные пневмонии, имеются случаи заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Заражение перечисленными инфекциями возможно различными путями, как воздушно-капельным, так и чрескожным, пероральным. Опасен не только контакт с больными лицами, но и биологическим материалом: слюной, кровью, калом, мокротой, лаважной жидкостью, потом.

### Факторы риска развития профессиональной астмы и аллергии верхних дыхательных путей

Целый ряд профессиональных агентов, присутствующих в воздушной среде больничных помещений, с которыми приходится ежедневно соприкасаться медперсоналу различных специальностей, таит в себе опасность развития аллергии, острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, БА (табл. 2).

Контакт с сенсибилизаторами на рабочем месте может вызвать не только местные аллергические реакции, но и явиться причиной системной аллергии, вплоть до анафилактического шока.

В первую очередь, это относится к агентам с высоким молекулярным весом — аллергенам растительного и животного происхождения. Ярким представителем их является латекс.

Около 4 тыс. резиновых и полимерных изделий медицинского предназначения изготовлены из латекса или содержат его в своем составе. Латекс называют еще натуральным каучуком по аналогии с каучуковым деревом — *Hevea Brasiliense*, откуда его добывают в виде млечного сока. В настоящее время выделено около 20 видов белков латекса, способных индуцировать IgE — опосредованные реакции.

Латекс — идеальный материал для изготовления прочных резиновых изделий, отличающихся особой эластичностью и растяжимостью. Эти качества послужили причиной для изменения технологии изготовления резины во всем мире с обязательным включением в нее натурального каучука совместно с целым рядом химических добавок для сохранения его природных свойств.

Приведенный ниже перечень медицинских предметов первой необходимости для общего пользования и оснащения операционных блоков — позволяет понять причину высокой распространенности латексной аллергии (табл. 3).

Целым рядом исследований (включая и проведенные в нашем институте) показаны основные пути сенсибилизации медперсонала латексным аллергеном (ЛАГ) — кожный и ингаляционный. Наиболее частый контакт кожи с ЛАГ осуществляется при ра-

боте в медицинских перчатках и соприкосновении с другими предметами, указанными в табл. 3. Ингаляционный путь сенсибилизации происходит за счет распространения в воздухе ЛАГ, адсорбированного на частицах протекторной пудры, которой обрабатывают перчатки и другие резиновые предметы [8–13].

Чаще это имеет место в помещениях, где неоднократно происходит встряхивание перчаток: пред- и послеоперационные комнаты, лаборатории, смотровые и манипуляционные кабинеты. Гиперчувствительность к ЛАГ проявляется в основном в виде аллергии немедленного типа: крапивницы, астмы, анафилаксии. Однако имеют место и замедленные реакции с развитием аллергического контактного

Таблица 3  
Медицинские предметы, содержащие латекс

| Предметы общемедицинского пользования               |
|-----------------------------------------------------|
| • лейкопластырь (заклеивающие ленты)                |
| • сумки для скорой помощи                           |
| • эластические биндажи, ремни                       |
| • клизмы, спринцовки                                |
| • кало- и мочеприемники                             |
| • зубные протезы                                    |
| • электродные подушечки                             |
| • резиновые присоски                                |
| • грелки                                            |
| • стерильные и нестерильные резиновые перчатки      |
| • системы для гемодиализа                           |
| • система для в/в вливания лекарственных препаратов |
| • система для проведения анестезии и подачи наркоза |
| • неонатальный инкубатор                            |
| • резиновое судно                                   |
| • надувные матрасы                                  |
| • резиновые груши                                   |
| • защитные фартуки рентгенологические листы         |
| • трубки стетоскопа                                 |
| • манжета и трубки манометра                        |
| • система искусственного питания                    |
| • мочевые катетеры                                  |
| • турникеты                                         |
| • дренажи                                           |
| • резиновые пробки для пузырьков                    |
| Предметы, входящие в оснащение операционных блоков  |
| • аппараты для измерения давления крови             |
| • желчеприемник                                     |
| • система для торакального дренажа                  |
| • занавеска для больного                            |
| • эндотрахеальные трубки                            |
| • эпидуральные катетеры                             |
| • заслонки для глаз                                 |
| • держатели для головы                              |
| • шланги к лапароскопу                              |
| • манжеты к пластиковым трахеальным трубкам         |
| • адаптеры для инъекционных игл                     |
| • назо-фарингеальные трубки                         |
| • система для сбора (подсчета) игл                  |

дерматита, экземы, отсроченных по времени приступов удушья (от 6 до 24–48 ч) после работы с латексом.

Замедленный тип гиперчувствительных реакций, в первую очередь, обусловлен аллергией к химическим агентам, которые добавляют к резине в процессе ее изготовления. Нельзя исключить также и разные свойства белков латекса. У некоторых sensibilizированных лиц после реэкспозиции ЛАГ мы регистрировали двойные — немедленно-замедленные реакции: появление кожной сыпи через 20–60 мин после повторного контакта с ЛАГ с последующим, спустя 6–12 ч, развитием затрудненного дыхания, ринореи, приступов удушья. Как правило, длительно существующая аллергия кожных покровов, ринит и конъюнктивит, вызванные латексом, сопровождаются неспецифической гиперреактивностью дыхательных путей. На протяжении первых 2–3 лет постоянной работы с ЛАГ у лиц с атопией нередко наблюдается развитие БА.

Наибольшую опасность для медработников представляет анафилактический шок, который у лиц с атопией может развиваться даже при непродолжительном контакте с ЛАГ. Анафилаксия, как и БА, встречается в основном у хирургов, анестезиологов, медсестер реанимационной службы.

Работники клиничко-биохимических, иммунологических и вирусологических лабораторий, помимо латекса, имеют контакт и с другими биологически активными веществами: вакцинами, альбуминами бычьей крови, ферментами — пепсином, трипсином, панкреатином, амилазой, пептидазой и лизоцимом [14]. С ферментами работают физиотерапевты, отпуская ингаляции и другие процедуры, фармакологи, провизоры. Перечисленные агенты сами по себе являются сенсibilizаторами, а в сочетании с ЛАГ происходит перекрестное взаимоусиление их аллергенных свойств. Это служит причиной развития у персонала гиперчувствительных реакций и, в первую очередь, со стороны верхних и нижних дыхательных путей.

Тяжелые астматические реакции часто регистрируются у работников вивариев и научно-исследовательских учреждений от контакта с лабораторными животными: морскими свинками, белыми мышами, крысами и их кормами [9].

Наиболее агрессивными в плане сенсibilизации являются моча и слюна животных. Длительный контакт с ними может привести к отеку Квинке и анафилаксии. Не исключена также возможность развития перекрестных аллергических реакций с ЛАГ, так как работники перечисленных подразделений постоянно пользуются резиновыми перчатками.

Высокоопасными факторами риска развития аллергии верхних дыхательных путей у медицинских работников являются также некоторые вещества с низким молекулярным весом.

Как видно из табл. 2, указанные агенты присутствуют в достаточном количестве на рабочих местах

персонала любого медучреждения и подразделения. Не являясь полными аллергенами, а только гаптенами, эти вещества при попадании в организм связываются с белками-носителями, приобретая полные антигенные свойства, которые по своей активности ничуть не уступают высокомолекулярным веществам. Примером могут служить антибиотики — полусинтетические и синтетические. Аллергия местная и системная, астма и анафилактический шок, вызванные антибиотиками пенициллинового ряда, известны давно [1–3, 15, 16]. Характерны как немедленные, так и поздние аллергические реакции, вызванные антибиотиками.

До 12 % фармакологов гиперчувствительны к спирамицину, тетрациклину, цефалоспорином, эритромицину.

Легкие аллергические реакции проявляются в виде кожной сыпи, конъюнктивита, ринореи. Частый контакт с антибиотиками служит причиной развития хронического ринофарингита, глоссита, генерализованной крапивницы, сухих свистящих хрипов, которые возникают после повторных ингаляций даже минимальных количеств антибиотика.

В течение 2–3 лет постоянной работы в контакте с антибиотиками у атопиков возможно развитие БА, которая довольно быстро приобретает средне-тяжелую и тяжелую формы тяжести течения. Лабораторные исследования крови медработников, sensibilizированных антибиотиками, выявили массивную реализацию гистамина лейкоцитами, выброс энзимов, которые вызывают расширение кровеносных сосудов и повышение проницаемости их стенок. Эти процессы могут поддерживаться и быть спровоцированы некоторыми продуктами питания, содержащими антибиотики, которые добавляют в корм животных: молоком, мясом, а также химическими агентами. В литературе есть сведения, что лица, умершие от анафилаксии, вызванной пищевыми продуктами, имели аллергию к пенициллину [9, 16].

По результатам наших исследований, аллергия к антибиотикам и некоторым пищевым продуктам имела место у 7,8 % медработников с гиперчувствительностью к белкам латекса, по-видимому, за счет свойств ЛАГ давать перекрестные аллергические реакции.

Способность к перекрестной аллергии у синтетических пенициллинов была отмечена зарубежными учеными. *Carlesi et al.*, наблюдал 3 медсестер после ингаляции апмициллин-пенициллиновой смеси. Было показано, что пеницилламин, являющийся синтетическим дериватом пенициллина, индуцирует развитие астматического приступа, соответствующего по времени поздней аллергической реакции. Другими исследованиями выявлено развитие БА, опосредованной IgE — зависимым механизмом у фармакологов от цефалоспоринов и цефтазидина [9, 16].

Наряду с аллергенным действием антибиотики способны оказывать токсический эффект, симпто-

мы которого имеют много общего с отравлением ядовитыми веществами.

Помимо антибиотиков, в арсенале медицинских сестер и врачей имеются другие лекарственные препараты разные по своему химическому строению, составу и терапевтическому действию, но одинаково опасны как индукторы развития аллергических реакций и, в частности, БА. Это — витамины, альфа-метилдопа, салбутамол, циметидин, изоникотиновая кислота. Перечисленные препараты в виде аэрозолей присутствуют в воздухе манипуляционных кабинетов, лабораторий исследования функции внешнего дыхания, операционных и блока интенсивной терапии, больничных палат. Сенсибилизация к ним проявляется в первую очередь со стороны органов дыхания: появление першения в горле, чиханья, водянистого насморка, заложенности в носу, слезотечения, кашля, свистящего затрудненного дыхания.

Парадоксальным представляется развитие бронхоспастической реакции у врача в ответ на распыление аэрозоля  $\beta$ -агониста — салбутамола. Контакт с препаратом происходит во время исследования обратимости бронхиальной обструкции у пациентов или лечения тяжелого астматического приступа большими дозами салбутамола через небулайзер. Зарубежные авторы описывают клиническую картину БА от глицила — основного компонента салбутамола [11].

Сoutts с соавторами сообщают на страницах печати о развитии у 15 % обследованных медицинских работников респираторных симптомов через 6–8 ч после ингаляций циметидина. Наличие специфических IgG и IgG4 было продемонстрировано у медсестер и фармацевтов, имевших неоднократный контакт с опиумом и морфином.

Известно немало случаев развития немедленной аллергической реакции со стороны дыхательных путей, проявляющейся ринореей, приступообразным кашлем, затрудненным дыханием и удушьем у работников противотуберкулезных диспансеров при лечении больных гидразидом изоникотиновой кислоты, а также у фармацевтов, вдыхающих пыль препарата.

Из этой же группы аминов антигипертензивный препарат — гидралазин способен индуцировать позднюю астматическую реакцию, механизм которой не ясен. Также не распознана причина развития бронхоспазма и астмы при экспозиции других аминов, в частности противоглистного препарата — пиперазина гидрохлорида [9].

Биологически активные вещества и разнообразные химические соединения, широко используемые в медицинской практике медсестер, санитарок и лаборантов так же, как и лекарственные препараты, относятся к агентам, вызывающим аллергию и БА.

Наиболее распространены в применении как дезинфицирующие средства вещества, содержащие хлор и фенол.

Хлорамин при длительном контакте способен вызвать замедленные и двойные немедленно-замедленные гиперчувствительные реакции верхних дыхательных путей, сопровождающиеся приступами затрудненного дыхания, переходящими в БА. Причем однократное вдыхание хлорамина в больших дозах вызывает, как правило, острую неаллергическую астму или синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, обозначаемый в зарубежной медицинской литературе сокращенно *RADS* (*Reactive airway dysfunction syndrome*). У лиц, перенесших *RADS*, длительное время сохраняется НГРБ. После повторных ингаляций одного и того же агента, даже в очень небольших концентрациях, возможно развитие симптомов аллергической астмы.

Глютаралдегид и хлоргексидин постоянно применяются в поликлиниках и стационарах для дезинфекции медицинских инструментов — эндоскопов, ножниц, щипцов и др., а также для уборки помещений.

Для этих же целей используются гексахлорфенол и бензалконий (аммониум кватернариум). Известны случаи заболевания астмой не только лиц, непосредственно соприкасающихся с перечисленными агентами (санитарок и медсестер), но и у врачей, присутствующих в помещениях, где происходит уборка [12].

Формальдегид (формалин) и фенол в небольших концентрациях служат причиной возникновения у патологоанатомов и врачей-лаборантов острых и хронических ринофарингитов, трахеитов, трахеобронхитов. Длительная экспозиция формальдегида вызывает раздражение слизистых оболочек глаз, носа, глотки, и гортани. Высокие концентрации приводят к бронхоконстрикции и синдрому *RADS*. Описаны не единичные случаи профессиональной астмы у работников моргов, патологоанатомических лабораторий, кафедр анатомии медвузов [17, 18].

Причинами развития аллергии дыхательных путей и профессиональной астмы могут быть газообразные вещества, используемые для наркоза, пары ледяной (уксусной) кислоты, фиксаторы для проявки рентгеновских пленок. Издавна широко применяемый в дерматологии и стоматологии метиленовый синий (который также составляет основу чернил для графической записи ЭКГ) при длительном контакте способен вызвать сенсибилизацию [19].

В работе врачей-стоматологов помимо общих факторов риска развития профессиональной аллергии и астмы, имеют место специфические вредные воздействия на органы дыхания: мелкодисперсная пыль при сверлении зубов, изготовлении, обработке и подготовки синтетических зубных протезов, металло-керамических коронок, установлении пломб. Ультрамелкие пылевые частицы при попадании в глуболежащие отделы респираторных органов могут стать причиной развития бронхиолитов, альвеолитов и пневмокониозов [9, 13].

## Диагностика профессионального заболевания и особенности течения

Установить связь инфекционного или аллергического легочного заболевания с профессиональной деятельностью врача, медсестры или санитарки представляет немало трудностей. Поэтому официальная медицинская статистика не располагает на сегодняшний день реальными цифрами профессиональной заболеваемости медработников.

Сложности диагностики заключаются в том, что:

- любое из описанных заболеваний может развиваться в условиях, не связанных с работой;
- профессиональная грамотность медицинского работника подчас наводит экспертов на ложное представление об аггравации или симуляции симптомов заболевания;
- медработники (в силу психологических особенностей) неохотно заботятся о своем здоровье и не выполняют требования к прохождению этапов длительного обследования для доказательства профзаболевания.

Критериями для подтверждения связи выявленного заболевания с условиями труда являются следующие:

- развитие первых симптомов болезни в период продолжительной работы не менее 1–2 лет в медицинском учреждении;
- санитарно-гигиеническое подтверждение присутствия на рабочем месте в воздухе вредных факторов, способных вызвать развившееся заболевание;
- отсутствие в анамнезе указаний на ранее имевшееся заболевание при работе в других профессиональных условиях;

Подтверждением наличия профессионального аллергического заболевания служат:

- положительный симптом экспозиции причинного агента в условиях работы и элиминации его вне работы (дома, на отдыхе и др.);
- наличие НГРБ;
- положительные ингаляционные и / или кожные тесты с предполагаемым антигеном;
- положительный натурный эксперимент с реэкспозицией агента на рабочем месте.

Особенностями течения профессионального легочного и аллергического заболевания в условиях прежней работы являются:

- быстрое прогрессирование патологического процесса;
- нарастание тяжести симптомов;
- длительное отсутствие терапевтической эффективности;
- частые рецидивы заболевания с сокращением сроков ремиссии.

Прекращение контакта с профвредными веществами и объектами может обеспечить полное исчезновение симптомов аллергии, острого неаллергического и токсического воспаления дыхательных

путей, а также длительную ремиссию бронхиальной астмы.

Положительную динамику в состоянии здоровья мы отмечали у 2 медсестер и санитарки с латексной аллергией, впоследствии сменивших характер своей работы. Отсутствие контакта с латексом и другими сенсibilизаторами в течение 1,5–2 лет способствовало исчезновению кожных аллергических реакций, прекращению приступов удушья, снижению уровня общего IgE в сыворотке крови до нормальных цифр и отсутствию специфического IgE к ЛАГ.

Это указывает на необходимость своевременной диагностики заболевания и прекращения контакта с его возбудителем.

Однако в сложившихся социально-экономических условиях нашей страны медработники с профзаболеваниями, как впрочем, и представители других специальностей, не хотят терять работу и продолжают трудиться в прежних неблагоприятных условиях. Это приводит к частым рецидивам и хронизации заболеваний, временной нетрудоспособности и ранней инвалидности.

Причина заключается в несоблюдении администрацией ранее принятых законодательств, требующих обязательного перевода работника с профзаболеванием в другие производственные условия с сохранением его прежнего заработка или выплатой денежной компенсацией утраты трудоспособности, установленных МСЭК.

Проблема профессиональной заболеваемости медицинских работников должна решаться совместными усилиями органов здравоохранения и социальной защиты. Необходима разработка единых правовых актов и законодательств, адаптированных к новым экономическим условиям и позволяющих сохранить финансовое обеспечение лицам, оставившим прежнее место работы по причине профессионального заболевания.

## Литература

1. *Косарев В.В.* Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара; 1998.
2. *Ашбель С.И., Шаронова З.И.* Вопросы гигиены труда и профпатологии медицинских работников, имеющих производственный контакт с лекарственными препаратами. Гиг. труда. 1981; 6: 6–9.
3. *Берсенева А.П. и соавт.* Состояние здоровья медицинских работников по результатам автоматизированного доврачебного обследования. Сов. мед. 1981; 10: 60–63.
4. *Измеров Н.Г.* Задачи научных исследований по гигиене труда медицинских работников. В кн.: Труд и здоровье медицинских работников. М.; 1984. 14.
5. Информационное письмо о состоянии профессиональной заболеваемости у работников здравоохранения. М.; 2001.
6. Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации № 90 от 14.03.1996 г. "О порядке проведения предварительных и периодических осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии". М.; 1996.

7. Приймак А.А., Плотникова Л.М. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников и меры их социальной защиты. Пробл. туб. 1992; 11-12: 24–25.
8. Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З. Аллергия к латексу у медицинских работников. Пульмонология. 2000.
9. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J-L., Bernstein D.I. Asthma in the workplace. New York; Basel; 1999; 523–534.
10. Du Buske L., Babahkin A., Cieslewicz G. et al. Clinical assessment of latex allergy among hospital health care providers. Allergy-Immunol. 1999; 118: 253–254.
11. Fawcett I.W., Pepys J., Erooga M.A. Asthma due to "glycyl compound" powder — an intermediate in production of salbutamol. Clin. Allergy 1976; 6: 405–409.
12. Gannon P.E.G., Bright P., Campbell M. Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and X ray departments. Thorax 1995; 50: 156–159.
13. Tarlo S.M., Sussman G.L., Holness D.L. Latex sensitivity in dental student and staff: a cross-sectional study. J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 99: 396–401.
14. Wiessmann K.J., Baur X. Occupational lung diseases following long-term inhalation of pancreatic extracts. Eur. J. Respir. Dis. 1985; 66: 13–20.
15. Артамонова В.Г., Попова Н.Г. Заболевания, вызываемые антибиотиками, грибами, продуцентами и продуктами микробиологического синтеза. В кн.: Профессиональные заболевания. М.: Медицина; 1996. 325–344.
16. Vandenplas O., Delwiche J.P. et al. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 54–60.
17. Harving H., Korsgaard J., Pedersen O.F. Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. Lung 1990; 168: 15–21.
18. Vandenplas O., Delwiche J.P. et al. Occupational asthma to latex and amoxicillin. Allergy 1997; 52: 1147–1149.
19. Cullinan P., Hayes J., Cannon J. Occupational asthma in radiographers. Lancet 1992; 340: 14–47.

Поступила 04.04.06  
© Васильева О.С., 2006  
УДК 616.2-057:614.25

*Н.А.Маскелл, Р.Дж.А.Бутланд*

## Рекомендации Британского Торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом

Совместно с Группой по болезням плевры Британского Торакального общества, подгруппой Комитета по стандартам медицинской помощи Британского Торакального общества

*N.A.Maskell, R.J.A.Butland*

## BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults

On behalf of the British Thoracic Society Pleural Disease Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee

### Введение

Плевральный выпот — результат скопления жидкости в плевральной полости, — частая медицинская проблема. Он может возникать за счет нескольких механизмов, включая повышенную проницаемость плевральных листков, повышенное давление в легочных капиллярах, снижение отрицательного внутриплеврального давления, снижение онкотического давления и обструкцию лимфатических путей оттока.

Появление плеврального выпота означает наличие патологии легких, плевры или внелегочной патологии. Поскольку дифференциальная диагностика включает широкий круг заболеваний, необходимо осуществить системный подход к обследованию такого больного с целью установить диагноз максимально быстро с минимумом инвазивных исследований. Это очень важно, так как дифференциальная диагностика включает злокачественную мезотелиому, при которой в 40 % случаев аспирационная биопсия стимулирует распространение опухоли [1]. Таким образом, предпочтительно использовать минимум инвазивных методик.

На рис. 1 приведен диагностический алгоритм обследования больного с плевральным выпотом.

### Клиническая оценка и анамнез

- Аспирация не должна выполняться при двухстороннем выпоте при большой вероятности плеврального транссудата, кроме случаев с подозрением на атипичное течение или неэффективность терапии [C].
- При клинической оценке следует тщательно проанализировать принимаемые лекарства [C].

Первый шаг в оценке плеврального выпота — выяснить, является ли он экссудатом или транссуда-

том, сначала по данным анамнеза и врачебного осмотра, затем по результатам биохимического анализа плевральной жидкости.

Клиническая картина часто дает возможность идентифицировать транссудат. В серии из 33 случаев все 17 транссудатов были правильно диагностированы по клиническим данным, когда врач не был информирован о результатах анализа плевральной жидкости [2]. Следовательно, в соответствующей клинической ситуации, например, при левожелудочковой недостаточности и рентгенологическом подтверждении наличия выпота нет необходимости получать образец выпота для анализа, если только нет атипичных черт, или выпот не отвечает на терапию.

Примерно 75 % больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и плевральным выпотом жалуются на плевральные боли. Такие выпоты обычно занимают менее трети гемиторакса, и тяжесть одышки часто не соответствует их размеру. Поскольку исследования плевральной жидкости не информативны в диагностике ТЭЛА, необходимо быть более уверенными в этом диагнозе для избежания ошибок [1].

Также важен лекарственный анамнез. Многие лекарственные препараты, хотя и нечасто, могут быть причиной плеврального экссудата. Эти препараты и частота вызываемого ими плеврального выпота перечислены в блоке 1. Более подробную информацию можно найти в Британском Национальном формуляре и на интернет-сайте.

### Причины плеврального выпота

Плевральный выпот разделяется на транссудат и экссудат. Транссудат появляется, когда гидростатический баланс, влияющий на образование и абсорб-

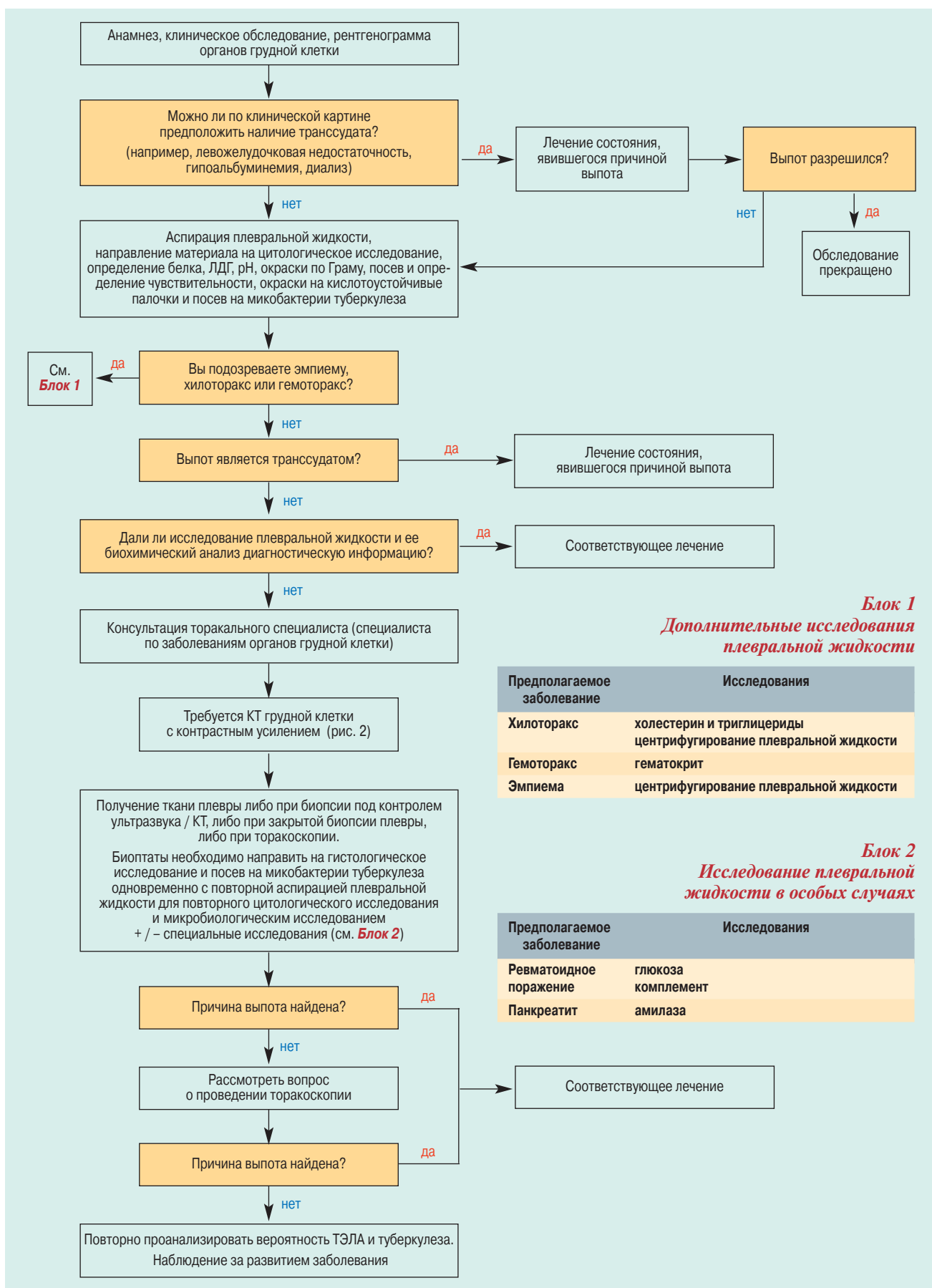


Рис. 1. Алгоритм обследования больного с односторонним плевральным выпотом неясной этиологии

цию плевральной жидкости, меняется в сторону накопления жидкости в полости плевры. Проницаемость капилляров для белка остается нормальной [3]. Напротив, экссудат появляется, когда повреждается поверхность плевры, и / или нарушается проницаемость местных капилляров [4]. Существует множество причин для образования трансудата и экссудата, они приведены в блоках 2 и 3 вместе с их частотой.

### Аспирация плевральной жидкости

- Образец плевральной жидкости для диагностики следует собирать тонкой полый иглой (21G) в шприц емкостью 50 мл. Жидкость помещают в стерильный пузырек и бутылку (как для посева крови) и исследуют содержание белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ, для уточнения диагноза при пограничных количествах белка), pH, окрашивают по Граму и для выявления кислотоустойчивых палочек, проводят цитологическое и микробиологическое исследования [С].

Это основные исследования, по результатам которых планируют дальнейшее обследование больного. Аспирация плевральной жидкости может проводиться в клинике или у постели больного, хотя при небольших объемах плеврального выпота часто требуется рентгенологический контроль. Жидкость, в объеме 50 мл, разливают на 3 порции в стерильные пробирки для отправки на микробиологическое, биохимическое и цитологическое исследования.

Микробиологическое исследование осадка плевральной жидкости с окраской по Граму необходимо во всех случаях, особенно при подозрении на парапневмонический выпот. Информативность посевов повышается, если жидкость транспортируют в лабораторию в бутылках для посевов крови, особенно при наличии анаэробных возбудителей [5].

Для цитологического исследования достаточно 20 мл плевральной жидкости; чем быстрее после по-

#### Очень частые причины

- Левожелудочковая недостаточность
- Цирроз печени
- Гипоальбуминемия
- Перитонеальный диализ

#### Менее частые причины

- Гипотиреоз
- Нефротический синдром
- Митральный стеноз
- ТЭЛА

#### Редкие причины

- Констриктивный перикардит
- Уриноторакс
- Сдавление верхней полой вены
- Гиперстимуляция яичников
- Синдром Мейгса

#### Частые причины

- Злокачественные заболевания
- Парапневмонический выпот

#### Менее частые причины

- Инфаркт легкого
- Ревматоидный артрит
- Аутоиммунные заболевания
- Доброкачественный выпот при асбестозе
- Панкреатит
- Постинфарктный синдром

#### Редкие причины

- Синдром желтых ногтей
- Лекарства (см. Блок 1)
- Грибковые инфекции

лучения жидкость будет доставлена в лабораторию, тем лучше. Если часть жидкости свертывается, цитолог должен зафиксировать сгусток и исследовать его как гистологический препарат. Транспортировка жидкости с добавлением цитрата предотвращает свертывание, что используется в некоторых лабораториях. Если транспортировка жидкости задерживается, ее следует хранить при 4 °C не более 4 дней [6].

### Анализ плевральной жидкости

#### Основные характеристики плевральной жидкости

- Следует отмечать внешний вид и запах плевральной жидкости [С].
- В диагностике гемоторакса помогает определение гематокрита плевральной жидкости.

После аспирации плевральной жидкости следует оценить ее внешний вид и запах. При анаэробной инфекции появляется неприятный запах, что может помочь в выборе антибиотика. Плевральная жидкость может быть серозной, с примесью крови либо

### Блок 1

#### Лекарства, которые могут быть причиной плеврального выпота

##### Свыше 100 описанных случаев в мире\*

- Амидарон
- Нитрофурантоин
- Фенитоин
- Метотрексат

##### 20–100 описанных случаев в мире\*

- Карбамазепин
- Прокаионамид
- Пропилтиоурацил
- Пеницилламин
- Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- Циклоспорин
- Бромкриптин

Примечание: \* (2001).

## Блок 4

### Ключевые положения при обследовании больных с плевральным выпотом неясного генеза

- Если содержание белка в плевральной жидкости между 25 и 35 г / л, рекомендуется использовать критерии Лайта для точной дифференциальной диагностики экссудата и транссудата.
- Измерение pH плевральной жидкости следует выполнять при всех негнойных выпотах, если подозревается инфекция.
- При транспортировке на микробиологическое исследование образец плевральной жидкости должен быть помещен в стерильную пробирку (для окраски по Граму, окраски на кислотоустойчивые палочки и посева на микобактерии туберкулеза) и в бутылку для посева крови, чтобы повысить точность диагностики.
- Только 60 злокачественных выпотов выявляются при цитологическом исследовании плевральной жидкости.
- КТ грудной клетки с контрастным усилением более информативна при наличии жидкости в плевральной полости, это позволяет лучше визуализировать плевру и определить наилучшее место для взятия биопсии плевры, если цитологическое исследование безрезультатно.

Таблица 1

Внешний вид плевральной жидкости

| Жидкость            | Предполагаемое заболевание      |
|---------------------|---------------------------------|
| Гнилостный запах    | Анаэробная эмпиема              |
| Частицы пищи        | Разрыв пищевода                 |
| Примесь желчи       | Холесторакс (билиарная фистула) |
| Молочный цвет       | Хилоторакс / псевдохилоторакс   |
| Вид «рыбного соуса» | Разрыв амёбного абсцесса        |

полностью геморрагической или гнойной. Если плевральная жидкость мутная или молочного цвета, ее нужно центрифугировать. Если супернатант прозрачный, мутность жидкости может быть обусловлена клеточным детритом, при этом высока вероятность эмпиемы. Если супернатант мутный, это может быть при высоком содержании липидов, что встречается при хилотораксе или псевдохилотораксе [7]. В табл. 1 содержатся характеристики плевральной жидкости при различных заболеваниях плевры.

При примеси крови в плевральной жидкости следует определить гематокрит, особенно если есть сомнения о наличии гемоторакса. Если гематокрит превышает половину величины гематокрита периферической крови пациента, это признак гемоторакса. Если гематокрит плевральной жидкости менее, чем 1 %, примесь крови в плевральной жидкости не имеет значения [8]. Выраженный геморрагический характер плевральной жидкости обычно встречается при злокачественных поражениях, ТЭЛА с инфарктом легкого, травме, доброкачественных плевральных выпотах при асбестозе и синдроме посткардиального повреждения [9].

### Дифференциальный диагноз экссудата и транссудата

- Для дифференциального диагноза транссудата и экссудата необходимо измерить содержание белка в плевральной жидкости. Этого бывает достаточно, если у больного уровень сывороточного белка в норме, а содержание белка в плевральной жидкости менее 25 г / л или более 35 г / л. В дру-

## Блок 5

### Критерии Лайта

Плевральная жидкость является экссудатом, если присутствуют один или более следующих критериев:

- Соотношение белка плевральной жидкости и сывороточного белка более 0,5
- Соотношение ЛДГ плевральной жидкости и сывороточной ЛДГ более 0,6
- ЛДГ плевральной жидкости превышает 2/3 от верхней границы нормы сывороточной ЛДГ.

гих ситуациях используют критерии Лайта (см. блок 5) [В].

Классический способ отличить транссудат от экссудата — измерение концентрации белка в плевральной жидкости: экссудат содержит более 30 г / л белка, транссудат — менее 30 г / л белка. Однако следует с осторожностью интерпретировать эти результаты, если у больного изменен уровень сывороточного белка. К сожалению, плевральная жидкость часто имеет концентрацию белка, близкую к 30 г / л, что затрудняет дифференциальную диагностику. В таких случаях измеряют концентрацию белка и ЛДГ в сыворотке и плевральной жидкости, что позволяет применить критерии Лайта для более точной диагностики (блок 5) [10].

С критериями Лайта сравнивали множество других биохимических маркеров, включая холестерин плевральной жидкости, градиент альбумина, соотношение билирубина в сыворотке и плевральной жидкости [11–15]. Точность этих показателей при дифференциальной диагностике транссудата и экссудата была проанализирована в мета-анализе 8 исследований с участием 1 448 больных [15]. Критерии Лайта оказались лучшими. Дальнейший анализ показал, что более точным дифференциально-диагностическим показателем может быть уровень ЛДГ более 0,66, верхней границы нормальной величины ("модифицированный критерий Лайта").

Таким образом, критерии Лайта, по-видимому, являются наиболее точным способом отличить транссудат от экссудата. Недостаток этих критериев в том, что они иногда определяют плевральный выпот у больного с левожелудочковой недостаточностью, получающего диуретики, как экссудат. При таких обстоятельствах следует учитывать клинические данные.

### Клеточный состав плевральной жидкости

- Лимфоцитоз плевральной жидкости часто встречается при злокачественных поражениях и туберкулезе.
- Эозинофильный плевральный выпот не всегда бывает доброкачественным.

При преобладании полиморфноядерных лейкоцитов у больного в плевре имеется острый процесс. Если при этом определяется затемнение в легочной ткани, наиболее вероятным диагнозом является параневмонический выпот либо ТЭЛА с инфарктом легкого. При отсутствии затемнения в легочной тка-

ни наиболее часто диагностируется ТЭЛА, вирусные инфекции, острый туберкулез либо доброкачественный плевральный выпот при асбестозе [8, 15].

Эозинофильный плевральный выпот диагностируется при наличии 10 % и более эозинофилов в плевральной жидкости. Эозинофилия плевральной жидкости мало используется в дифференциальной диагностике плевральных выпотов [8]. Доброкачественная этиология включает парапневмонический выпот, туберкулез, лекарственно-индуцированный плеврит, доброкачественный выпот при асбестозе, синдром Чарджа—Страусса, инфаркт легкого и паразитарные заболевания [16–18]. Часто это результат попадания воздуха или крови в плевральную полость [17]. Однако частой причиной эозинофильного выпота являются и злокачественные заболевания; в одной из публикаций 11 из 45 эозинофильных выпотов были обусловлены раком [18].

Если в клеточном составе плевральной жидкости преобладают лимфоциты, наиболее вероятными диагнозами являются туберкулез и злокачественные поражения. Высокий лимфоцитоз в плевральной жидкости увеличивает вероятность туберкулезного плеврита [8], но в 10 % туберкулезных плевральных выпотов преобладают нейтрофилы [19]. Лимфоцитарный плевральный выпот также могут вызвать лимфома, саркоидоз, ревматические заболевания, хилоторакс [20].

Стентирование коронарных сосудов часто вызывает плевральные выпоты, которые обычно поддаются консервативному лечению. Плевральный выпот большого объема, сопровождаемый клинической симптоматикой, может развиваться не более чем у 1 % пациентов в послеоперационном периоде. Такие выпоты преимущественно левосторонние и подсчет клеточного состава может прояснить ситуацию. Выпоты с примесью крови обычно эозинофильные, возникают рано и обусловлены кровотечением в плевральную полость в послеоперационном периоде. Не содержащие крови выпоты имеют тенденцию к небольшому лимфоцитозу, возникают позже и обычно трудно поддаются лечению [21].

## рН

- рН следует измерять во всех случаях негнойных выпотов [В].
- При выпотах инфекционной этиологии рН менее 7,2 означает необходимость дренирования плевральной полости [В].

Снижение рН плевральной жидкости менее 7,2 при нормальном рН крови наблюдается при тех же заболеваниях, что и низкий уровень глюкозы в плевральной жидкости [22]. рН менее 7,2 свидетельствует о значительном накоплении ионов водорода, поскольку нормальный уровень рН около 7,6 связан с накоплением бикарбонатов в плевральной полости. Основное клиническое значение плеврального рН состоит в выявлении инфекционного воспаления плевры [23, 24]. К другим заболеваниям, вызываю-

щим экссудативный плевральный выпот с низким рН, относятся коллагеновые сосудистые заболевания (в частности, ревматоидный артрит), разрывы пищевода и злокачественные новообразования [22].

Проспективное исследование значения рН при злокачественном плевральном выпоте, проведенное *Rodriguez и Lopez* [25] у 77 больных с использованием торакоскопии, показало, что рН менее 7,3 связан с большим распространением опухоли, при котором вероятность положительного цитологического исследования составляет 90 %, а вероятность неэффективного плеврореза — 50 %. *Sahn и Good* показали, что снижение рН (менее 7,3) прогнозирует низкую выживаемость при злокачественных заболеваниях плевры (при рН более 7,3, средняя выживаемость — 9,8 мес.; при рН менее 7,3, выживаемость — 2,1 мес.) [26].

## Глюкоза

Уровень глюкозы в плевральной жидкости менее 3,3 ммоль / л обнаруживается при плевральных экссудатах при эмпиеме, ревматических заболеваниях, волчанке, туберкулезе, злокачественных опухолях или разрывах пищевода [27]. Самая низкая концентрация глюкозы выявляется при ревматоидных выпотах и эмпиеме [27–30]. При инфекционном поражении плевры рН более информативен, чем глюкоза [24–31]. Ревматоидный артрит редко бывает причиной выпота, если уровень глюкозы в плевральной жидкости выше 1,6 ммоль / л [28].

## Амилаза

- Измерение амилазы требуется при остром панкреатите или разрыве пищевода [С].
- Изоферментный анализ при высокой концентрации амилазы помогает дифференцировать злокачественное поражение плевры и разрыв пищевода от патологии брюшной полости.

Уровень амилазы в плевральной жидкости помогает оценить экссудативный выпот. Амилаза плевральной жидкости считается повышенной, если она превышает верхний предел нормы для амилазы сыворотки, или если соотношение амилазы плевральной жидкости к амилазе сыворотки более 1,0 [29]. Это является основанием заподозрить острый панкреатит, образование псевдокиста в поджелудочной железе, разрывы пищевода, внематочную беременность с разрывом трубы или злокачественное заболевание плевры (особенно аденокарциному) [8]. Уровень амилазы в плевральной жидкости повышается примерно в 10 % случаев злокачественных плевральных выпотов [32].

Изоферментный анализ помогает поставить диагноз при подозрении на разрыв пищевода, так как при этом повышается уровень амилазы слюны [33]. Если амилаза слюны повышена, но нет признаков разрыва пищевода, наиболее вероятным диагнозом является злокачественная опухоль. При плевральном выпоте, обусловленном патологией поджелу-

дочной железы, в плевральной жидкости обычно определяется панкреатическая амилаза [34].

В проспективном исследовании 176 больных 10 человек имели плевральный выпот с большим содержанием амилазы. У 4 из них был панкреатит, который ранее не диагностировался. У остальных плевральный выпот был обусловлен не патологией поджелудочной железы, а другими заболеваниями, среди которых преобладал рак легкого [35]. Частота плеврального выпота на фоне острого панкреатита — более 50 %. У таких больных панкреатит протекает тяжелее, с более частым развитием псевдокист, чем при панкреатите без плеврального выпота [36].

## Цитология

- Злокачественный выпот может быть выявлен по цитологическому исследованию плевральной жидкости только в 60 % случаев.
- Если первый анализ плевральной жидкости отрицательный, следует повторить исследование еще раз [B].
- Исследованию подлежат как мазки плевральной жидкости, так и гистологические блоки и, если жидкость образует сгусток, его надо фиксировать и приготовить из него гистологический препарат [B].

При подозрении на злокачественное поражение плевры цитологическое исследование плевральной жидкости является быстрым и минимально инвазивным диагностическим методом. Результаты крупных исследований, посвященных чувствительности цитологического исследования плевральной жидкости, приведены в табл. 2 [37–40]. Чувствительность варьирует от 40 % до 87 % со средним значением около 60 %. Из 55 случаев злокачественных заболеваний плевры, диагностированных по цитологическому исследованию плевральной жидкости, Garcia и соавт. [41] показали, что в 65 % случаев диагноз был установлен по 1-му образцу жидкости, в 27 % — по 2-му и только в 5 % — по 3-му.

Ретроспективный обзор 414 больных с 1973 по 1982 гг. сравнивает диагностическую ценность цитологического исследования как единственного метода диагностики и сочетания его с биопсией плевры [40]. У 281 пациента (68 %) плевральный выпот был обусловлен опухолью. Диагноз опухоли было выставлен

по цитологическому исследованию у 162 больных (58 %), при добавлении "слепой" биопсии плевры злокачественная опухоль была выявлена еще у 20 человек (7 %). Положительный результат исследования зависит от профессионального уровня и заинтересованности цитолога, вида опухоли; при аденокарциноме частота положительных результатов выше, чем при мезотелиоме, плоскоклеточном раке, лимфоме и саркоме. Частота положительных результатов повышается при одновременном исследовании гистологических блоков и мазков [42].

Возрастает значение иммуноцитохимии как дополнения к гистологическому исследованию при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных мезотелиальных клеток, а также мезотелиомы и аденокарциномы [43, 44]. Для подтверждения цитологического диагноза эпителиальной злокачественной опухоли также широко используется эпителиальный мембранный антиген (ЭМА) [44, 45]. При выявлении злокачественных клеток для дифференциальной диагностики мезотелиомы и аденокарциномы часто применяют маркеры железистоклеточного рака CEA, B72.3 и Leu-M1, кальретинин, цитокератин 5 / 6 [44–46].

## Имидж-диагностика

### Обзорная рентгенография

- При подозрении на плевральный выпот должна выполняться рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях [C].

Рентгенологические признаки плеврального выпота на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки обычно достаточно характерные. Изменения на прямой рентгенограмме, как правило, появляются при наличии в плевральной полости примерно 200 мл жидкости. Однако на латеральной рентгенограмме органов грудной клетки можно выявить уже 50 мл жидкости по появлению тупого заднего косто-диафрагмального угла [47]. Иногда помогают в диагностике латеральные снимки в положении лежа, так как свободная жидкость перемещается к соответствующему участку грудной стенки, что помогает дифференцировать утолщение плевры и наличие свободной жидкости в плевральной полости [48].

В отделениях интенсивной терапии рентгенологическое обследование часто выполняется больному в положении лежа, при этом свободная жидкость будет располагаться в задних отделах грудной клетки. На такой рентгенограмме жидкость в полости плевры часто выглядит как дымчатое затемнение одной половины грудной клетки при сохранении сосудистого рисунка. Другие симптомы включают исчезновение четкой границы купола диафрагмы на стороне выпота и утолщение малой междолевой щели. По рентгенограмме, выполненной в положении лежа, часто можно недооценить объем плеврального выпота [49].

**Таблица 2**  
**Чувствительность цитологического исследования плевральной жидкости при злокачественных поражениях плевры**

| Ссылка              | Число пациентов | Число случаев злокачественных заболеваний | % диагностированных по цитологическому исследованию |
|---------------------|-----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Salyer et al. [40]  | 271             | 95                                        | 72,6                                                |
| Prakash et al. [42] | 41,4            | 162                                       | 57,6                                                |
| Nance et al. [41]   | 385             | 109                                       | 71,0                                                |
| Hirsh [39]          | 300             | 117                                       | 53,8                                                |
| Всего               | 1370            | 371                                       | 61,6                                                |

Подлегочные выпоты часто возникают, когда плевральная жидкость скапливается в подлегочном пространстве. Чаще это бывает транссудат; такие выпоты трудно распознаются по прямой рентгенограмме и требуют боковой проекции либо ультразвукового исследования. Прямая рентгенограмма органов грудной клетки часто выявляет подъем купола диафрагмы на стороне выпота с более крутой латеральной и более пологой медиальной его частью. На боковой рентгенограмме задняя часть купола диафрагмы может сглаживаться с резким снижением контура на уровне большой междолевой щели [50].

### Ультразвуковое исследование

- Аспирация плевральной жидкости под ультразвуковым контролем является безопасным и точным методом получения жидкости при малом объеме выпота или его осумковании [В].
- Фибриновые перемычки лучше визуализируются при ультразвуковом, чем компьютерно-томографическом исследовании.

При установлении объема плевральной жидкости и контролируемом торакоцентезе ультразвук является более точным методом, чем прямая рентгенограмма органов грудной клетки [51, 52]. После неуспешного торакоцентеза или при отграничении выпота плевральная пункция под ультразвуковым контролем дает положительный результат в 97 % случаев [48]. В исследовании с участием 320 больных *Yang et al.* [53] показали, что плевральные выпоты со сложным экзогенным паттерном с фибриновыми перемычками или без них, либо с однородной экзогенностью всегда экссудаты, а гипогенные выпоты могут быть как экссудатами, так и транссудатами. Ультразвук также применяют для выявления отграничения плеврального выпота и дифференцировки выпота и утолщения плевры [54, 55]. Дополнительное преимущество ультразвукового исследования состоит в возможности использования переносных ультразвуковых аппаратов, что позволяет обследовать больного в постели в положении сидя или лежа [56, 57].

### Компьютерная томография

- Компьютерная томография (КТ) при плевральном выпоте должна выполняться с контрастированием [С].
- Если дренирование плевральной полости затруднено, КТ может использоваться для определения размеров и расположения отграниченного выпота [С].
- КТ часто помогает дифференцировать доброкачественное и злокачественное утолщение плевры.

При КТ грудной клетки с контрастированием существуют признаки, которые помогают дифференцировать доброкачественное и злокачественное поражение плевры (рис. 2). В исследовании с участием 74 больных, 39 из которых имели злокачественную опухоль, *Leung et al.* [58] показали, что при злокаче-

ственном заболевании выявляются узловатое утолщение плевры, утолщение медиастинальной плевры, утолщение париетальной плевры более чем на 1 см и тотальное утолщение плевры. Эти признаки имеют специфичность 94 %, 88 % и 100 % и чувствительность 51 %, 36 %, 56 % и 41 %, соответственно. *Scott et al.* [59] оценивали эти критерии у 42 больного с утолщением плевры; в 32 из 33 случаев злокачественного поражения плевры диагноз был поставлен правильно на основании одного или нескольких критериев *Leugh*. При КТ обследовании больных с плевральным выпотом следует применять контрастное усиление до того, как выпот будет полностью удален, поскольку в этом случае изменения плевры лучше визуализируются [60].

Показано, что КТ превосходит обычную рентгенографию органов грудной клетки при дифференцировании патологии плевры и легочной паренхимы. Это особенно ценно при обследовании и ведении больных с отграниченным плевральным выпотом. Отграниченные выпоты на компьютерных томограммах имеют вытянутую форму с гладкими контурами и относительно гомогенную структуру [61].

Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке плевральных выпотов пока изучается, но в целом не имеет преимуществ перед КТ [57, 62, 63].

### Инвазивные исследования

#### Чрескожная биопсия плевры

- Всегда необходимо проводить посев биоптата плевры на туберкулез независимо от сроков проведения биопсии [В].
- При мезотелиоме плевры место биопсии облучено для предотвращения распространения опухоли [А].

Чрескожная биопсия плевры имеет огромное значение в диагностике гранулематозных и злокачественных поражений плевры. Она выполняется у больных с экссудативным плевральным выпотом неясной этиологии, при неинформативном результате цитологического исследования и при клиническом подозрении на туберкулез и злокачественный процесс в плевре. Иногда, при высокой клинической вероятности туберкулеза, "слепую" биопсию плевры можно проводить одновременно с 1-й плевральной пункцией.

Все места для плевральной пункции и биопсии плевры следует пометить чернилами, так как при выявлении мезотелиомы эти участки необходимо подвергнуть местной лучевой терапии в течение 1 мес. после вмешательства. Это основано на результатах небольшого рандомизированного исследования, продемонстрировавшего распространение опухоли по биопсийному каналу примерно у 40 % больных, не получивших местную лучевую терапию [1]. Для подтверждения этого вывода в настоящее время проводятся дальнейшие исследования.



Рис. 2. (А) КТ грудной клетки без контрастирования выявляет большой плевральный выпот с отрицательным результатом цитологического исследования. (В) Тот же пациент после внутривенного введения контрастного вещества, которое выявляет злокачественное узловое утолщение плевры. Это иллюстрирует значение контрастного усиления для выявления очаговых изменений плевры. Выполнение исследования до полного удаления жидкости позволяет выявить очаговое утолщение плевры и дает возможность осуществить пункционную биопсию плевры под имидж-контролем с низким риском осложнений. (С) Изображение участка измененной плевры, из которого взята эксцизионная биопсия. Результатам гистологического исследования — мезотелиома

#### "Слепая" чрескожная биопсия плевры

- При использовании иглы *Abram* из одного участка рекомендуется получить как минимум 4 фрагмента ткани [С].

Игла *Abram* для биопсии плевры широко распространена в Великобритании, чуть менее распростра-

нена игла *Cope*. *Morrone et al.* [64] сравнили эти две иглы в небольшом рандомизированном исследовании с участием 24 больных; диагностическая эффективность была одинаковой, но при использовании иглы *Abram* размер тканевых фрагментов был больше. По сравнению с цитологическим исследованием плевральной жидкости диагностическая эффективность возросла на 7–27 % только для злокачественных поражений плевры [38–40]. Необходимо как минимум 4 фрагмента ткани для оптимальной точности диагноза [65] из одного участка, так как биопсии из разных мест не повышают процент положительных результатов [66]. Биоптаты должны быть помещены в 10%-ный раствор формальдегида для гистологического исследования и в стерильный физиологический раствор для посевов на туберкулез. Результаты биопсий плевры, полученные от 2 893 исследователей и выполненные между 1958 и 1985 гг. (опубликованы в 14 статьях), показали частоту выявления туберкулеза 75 %, карциномы — 57 % [67]. При туберкулезных выпотах, когда одновременно выполняют исследование мазка на кислотоустойчивые палочки, посев плевральной жидкости, гистологическое исследование и посев биоптатов, частота диагностики достигает 80–90 % [19, 68–70].

Осложнения биопсии иглой *Abram* — локальная болезненность в месте прокола (1–15 %), пневмоторакс (3–15 %), вазовагальные реакции (1–5 %), гемоторакс (менее 2 %), локальная гематома в месте прокола (менее 1 %), кратковременная лихорадка (менее 1 %) и очень редко летальный исход из-за кровотечения. При развитии пневмоторакса только в 1 % случаев требуется дренирование плевральной полости [67, 68, 70–73].

#### Эксцизионная биопсия плевры под имидж-контролем

- Биопсия из измененного участка плевры, обнаруженного при КТ с контрастным усилением, должна проводиться под имидж-контролем [С].
- Эксцизионная биопсия плевры под имидж-контролем при злокачественных заболеваниях имеют большую диагностическую точность, чем стандартная пункционная биопсия иглой *Abram*.

КТ грудной клетки с контрастным усилением у пациента с плевральным выпотом часто выявляет локальные изменения плевры. При проведении эксцизионной биопсии под имидж-контролем можно получить биоптат из этого измененного участка плевры. Это повышает диагностическую точность в выявлении злокачественных поражений плевры по сравнению со "слепой" биопсией [74]. Эта методика особенно рекомендуется у больных, которым невозможно выполнить торакоскопию.

Злокачественные поражения плевры имеют тенденцию располагаться ближе к средостению и диафрагме — области, менее всего достижимые при биопсии иглой *Abram*. Однако под лучевым контролем можно вполне безопасно получить биоптаты из этих анатомических областей [74–76]. В недавно выпол-

ненном проспективном исследовании 33 больным с плевральным выпотом и утолщением плевры, обнаруженных при КТ с контрастированием, была выполнена чрескожная биопсия плевры под имидж-контролем. Правильный гистологический диагноз был поставлен 21 из 24 больных (чувствительность 88 %, специфичность 100 %), в том числе 13 из 14 больных с мезотелиомой (чувствительность 93 %) [75]. В более крупном ретроспективном анализе биопсий плевры под имидж-контролем с участием одного и того же рентгенолога диагноз мезотелиомы был правильно поставлен в 18 из 21 случая этого заболевания (чувствительность 86 %, специфичность 100 %) [76]. Единственным опубликованным осложнением этой процедуры была местная гематома и невыраженное кровохарканье.

### Торакоскопия

- Вопрос о проведении торакоскопии рассматривается, если другие менее инвазивные исследования не позволяют поставить диагноз [В].

Торакоскопия обычно применяется, когда менее инвазивные методики (торакоцентез, чрескожная закрытая биопсия плевры) не дают диагностической информации. *Harris et al.* [77] по результатам торакоскопии у 182 пациентов за 5-летний период показали ее диагностическую чувствительность при злокачественных поражениях плевры, равную 95 %. Злокачественные заболевания плевры были выявлены при торакоскопии в 66 % у больных с предшествующей неинформативной закрытой биопсией плевры и в 69 % с двумя отрицательными результатами цитологического исследования плевральной жидкости. Подобная чувствительность для злокачественных заболеваний была получена *Page* [78] по анализу 121 пациента с плевральным выпотом неясной этиологии.

Кроме гистологической диагностики, во время торакоскопии можно удалить несколько литров жидкости и провести плевродез тальком. Таким образом, торакоскопия является не только диагностической, но и терапевтической процедурой [79].

Осложнения при этой процедуре встречаются нечасто. Наиболее серьезным, но редким осложнением является тяжелое кровотечение, вызванное повреждением кровеносных сосудов [79]. По результатам 566 исследований, проведенных *Viskin u Enk* [80], наиболее частыми побочными эффектами были подкожная эмфизема (6,9 %), нарушения сердечного ритма (0,35 %), воздушная эмболия (1 случай); летальных исходов не было.

### Бронхоскопия

- Обычная диагностическая бронхоскопия не проводится при плевральном выпоте неясного генеза [С].
- Вопрос о проведении бронхоскопии обсуждается при кровохарканье или клинической картине бронхиальной обструкции [С].

#### Хилоторакс

- Опухоли: лимфома, метастазы
- Травмы: хирургическое вмешательство, пенетрационные повреждения
- Другие: туберкулез, саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз, цирроз, сдавление центральных вен, амилоидоз.

#### Псевдохилоторакс

- Туберкулез
- Ревматоидный артрит
- Плохо леченная эмпиема

*Heaton u Roberts* [81] проанализировали истории болезни 32 пациента, которым проводилась бронхоскопия при плевральном выпоте неясного генеза. Это помогло поставить диагноз только 6 из них и еще у 4 диагноз был поставлен благодаря менее инвазивным методикам. У двоих других были рентгенологические признаки центрального рака легкого. *Upham et al.* [82] обследовали 245 больных за 2-летний период, *Feinsilver et al.* [83] — 70 больных. В обоих исследованиях положительный результат бронхоскопии был получен менее чем у 5 % больных с плевральным выпотом без кровохарканья и изменений на рентгенограмме легких. *Chang et al.* [84] выполняли бронхоскопию, торакоцентез и биопсию плевры 140 больным с плевральным выпотом.

В группе больных с изолированным плевральным выпотом без кровохарканья и признаков легочной патологии на рентгенограмме положительный результат бронхоскопии был получен только в 16 %, в то время как исследования плевры привели к постановке диагноза в 61 %. Если бронхоскопия представляется необходимой, ее следует проводить после дренажа плевральной полости для устранения внешней компрессии бронхов плевральной жидкостью.

В заключение, бронхоскопия имеет ограниченное значение у больных с плевральным выпотом неясной этиологии. Ее следует использовать у больных с рентгенологическими признаками новообразования, уменьшением объема легких, при кровохарканье в анамнезе либо возможной аспирации инородного тела.

### Специальные исследования

#### Хилоторакс и псевдохилоторакс

- При подозрении на хилоторакс или псевдохилоторакс следует исследовать плевральную жидкость на содержание холестерина и триглицеридов, а также провести прицельный поиск кристаллов холестерина и хиломикронов [С].

Истинный хилоидный выпот возникает в результате разрыва грудного протока или его ветвей, что ведет к попаданию лимфы в плевральную полость. Примерно 50 % таких случаев обусловлены злокачественным заболеванием (в основном лимфомой), 25 % — травмой (особенно при хирургических вме-

**Таблица 3**  
**Лабораторная дифференциальная диагностика**  
**хилоторакса и псевдохилоторакса**

| Признак                              | Псевдохилоторакс                      | Хилоторакс                            |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Триглицериды                         | менее 0,56 ммоль / л<br>(50 мг / дл)  | более 1,24 ммоль / л<br>(110 мг / дл) |
| Холестерин                           | более 5,18 ммоль / л<br>(200 мг / дл) | менее 5,18 ммоль / л<br>(200 мг / дл) |
| Кристаллы холестерина<br>Хиломикроны | Часто присутствуют<br>Отсутствуют     | Отсутствуют<br>Присутствуют           |

шательствах), остальные случаи обусловлены разнообразными заболеваниями, такими как туберкулез, саркоидоз, аимлоидоз (Блок 6) [85, 86].

Хилоторакс следует отличать от псевдохилоторакса, или "холестеринового плеврита", который возникает в результате скопления кристаллов холестерина в длительно существующем плевральном выпоте. В этих случаях плевра, как правило, значительно утолщена и фиброзирована [87]. В прошлом наиболее частой причиной псевдохилоторакса были туберкулез и искусственный пневмоторакс. Сегодня псевдохилоторакс обычно развивается при хроническом ревматоидном плеврите [88, 89].

Хилоторакс и псевдохилоторакс диагностируются по анализу липидов в плевральной жидкости. Истинный хилоторакс, как правило, характеризуется высоким уровнем триглицеридов, обычно более 1,24 ммоль / л (110 мг / дл), и исключается при уровне триглицеридов менее 0,56 ммоль / л (50 мг / дл). Если содержание триглицеридов находится между этими величинами, следует нацелить биохимическую лабораторию на поиск хиломикронов. При псевдохилотораксе уровень холестерина более 5,18 ммоль / л (200 мг / дл), хиломикроны не обнаруживаются, а при микроскопии часто видны кристаллы холестерина (табл. 3) [87, 90].

В редких случаях при эмпиеме может встречаться выпот молочного цвета, похожий на хилоторакс. Эти состояния различают при центрифугировании, после чего при эмпиеме образуется прозрачный супернатант, а клеточная масса оседает. Хилезная жидкость после центрифугирования сохраняет молочный вид.

### Уриноторакс

- При подозрении на уриноторакс следует изменить содержание креатинина в плевральной жидкости, который при этом состоянии будет выше, чем уровень сывороточного креатинина [С].

Уриноторакс является редким осложнением обструктивных почечных нарушений. По-видимому, моча поступает в ретроперитонеальное пространство и достигает плевральных полостей; выпот возникает на стороне пораженной почки [91]. При этом плевральная жидкость имеет запах мочи. Выпот исчезает, когда разрешается почечная обструкция [92]. Диагноз подтверждается измерением креатинина, который превышает уровень креатинина сыворотки.

При этом плевральный выпот является транссудатом с низким рН [93, 94].

### Туберкулезный плеврит

- При получении биоптата плевры следует проводить как гистологическое исследование его, так и посев для повышения точности диагностики туберкулеза [В].

Обнаружение кислотоустойчивых палочек в мазках происходит только в 10–20 % случаев туберкулезного плеврита, посев плевральной жидкости выявляет микобактерии туберкулеза только в 25–50 % [95, 96]. Добавление гистологического исследования и посева биоптата плевры улучшает диагностику туберкулеза до 90 % [19, 96].

При туберкулезе по сравнению с экссудатами другой этиологии в плевральной жидкости повышается уровень аденозиндезаминазы (АДА) [97–99]. Однако этот показатель также повышается при эмпиеме, ревматоидном плеврите и злокачественных заболеваниях, что снижает ценность этого теста в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом. Важно отметить, что уровень АДА не повышается, если пациент имеет одновременно ВИЧ-инфекцию и туберкулез [100].

### Плевральный выпот при ТЭЛА

- Плевральный выпот при ТЭЛА не имеет характерных особенностей. Диагноз выставляется на основании клинических данных.

Плевральный выпот небольшого объема сопровождается до 40 % случаев ТЭЛА. Среди них 80 % выпотов являются экссудатами, 20 % – транссудатами; в 80 % в плевральной жидкости присутствует примесь крови [101, 20]. Содержание эритроцитов в плевральной жидкости более 100 000 / мм<sup>3</sup> требует исключения злокачественного заболевания, инфаркта легкого или травмы [8]. Меньшее количество эритроцитов не имеет диагностического значения [101]. Выпоты, вызванные ТЭЛА, не имеют специфических черт и, таким образом, диагноз устанавливается на основании клинических данных, которые позволяют заподозрить ТЭЛА с высокой вероятностью [20].

### Доброкачественный плевральный выпот при асбестозе

Доброкачественный плевральный выпот при асбестозе обычно выявляется в первые 20 лет после воздействия асбеста. Их выраженность дозозависимая с меньшим латентным периодом, чем при других видах связанной с асбестом патологии [102]. Выпот, как правило, небольшой и бессимптомный, плевральная жидкость часто геморрагическая [103, 104]. Эти выпоты имеют тенденцию к разрешению в течение 6 мес. с исходом в доброкачественное диффузное утолщение плевры [103, 104]. Поскольку диагностические тесты для таких выпотов отсутствуют, окончательный диагноз выставляется после длительного наблюдения за пациентом.

**Плевральный выпот, обусловленный ревматоидным артритом**

- При подозрении на плевральный выпот, обусловленный ревматоидным артритом, следует измерить в плевральной жидкости рН, глюкозу и комплемент [С].
- Вероятность плеврального выпота, обусловленного ревматоидным артритом, низка, если уровень глюкозы в плевральной жидкости выше 1,6 ммоль / л (29 мг / дл).

Поражение плевры встречается у 5 % больных ревматоидным артритом [105]. Большинство больных с ревматоидным плевральным выпотом — мужчины, несмотря на то, что болезнь чаще поражает женщин [106]. Плевральная жидкость может быть серозной, мутной, желто-зеленого цвета, молочного цвета или геморрагической [107]. Маловероятно, что причиной плеврального выпота является ревматоидный артрит, если уровень глюкозы в жидкости превышает 1,6 ммоль / л, таким образом, этот тест достаточно информативен в качестве скрининга [28]. Следует отметить, что 80 % ревматоидных плевральных выпотов характеризуются соотношением глюкозы в плевральной жидкости к глюкозе в крови менее 0,5 и рН менее 7,3 [107, 108]. Однако при остром ревматоидном плеврите уровень глюкозы и рН могут оставаться нормальными [105]. Дополнительную информацию может дать измерение С4 комплемента в плевральной жидкости, поскольку он определялся во всех случаях ревматоидного плеврита в количестве менее 0,4 г / л и только у 2 из 118 контрольных лиц [106]. Также в плевральной жидкости можно измерить ревматоидный фактор, который часто имеет титр более 1 : 320. Однако он может присутствовать при выпотах другой этиологии и нередко отражает титр в сыворотке, что снижает его диагностическую ценность [106, 109].

**Системная красная волчанка**

- Не рекомендуется измерять антинуклеарные антитела (АНА) в плевральной жидкости, так как они отражают их содержание в сыворотке и вследствие этого не имеют диагностической ценности [С].

До 50 % больных системной красной волчанкой (СКВ) имеют поражение плевры в разные периоды болезни [105]. Подтверждением этого может служить обнаружение LE-клеток в плевральной жидкости [105, 110]. *Khare et al.* [109] измеряли АНА в 82 случаях плеврального выпота. Шесть из 8 образцов, полученных от больных СКВ, были АНА-положительными с гомогенной окраской; 2 были АНА-отрицательными и имели другие причины (ТЭЛА и левожелудочковая недостаточность). Однако 8 (10 %) выпотов, полученных от больных без клинических признаков СКВ, были АНА-положительными. В 5 из них причиной выпота оказались злокачественные заболевания. В других исследованиях были получены аналогичные результаты и, поскольку уровень

- Всегда следует описывать внешний вид и запах плевральной жидкости.
- рН плевральной жидкости следует измерять во всех случаях при подозрении на парапневмонический выпот.
- Следует учитывать диагностическую точность цитологического исследования.
- Если 1-е цитологическое исследование плевральной жидкости не позволяет выставить диагноз, для повышения диагностической точности следует провести цитологическое исследование нового образца плевральной жидкости.
- Биоптаты плевры должны помещаться и в физиологический раствор, и в формалин и отправляться на гистологическое исследование и на посев.
- Диагностическая бронхоскопия не показана при обследовании больного с плевральным выпотом неясного генеза, за исключением больных с кровохарканьем или клиническими признаками бронхиальной обструкции.

АНА в плевральной жидкости является отражением их сывороточного уровня, этот тест имеет ограниченное диагностическое значение [106, 110, 111].

**Плевральный выпот при ВИЧ-инфекции**

- У больных с ВИЧ-инфекцией дифференциальная диагностика плеврального выпота широкая и отличается от проводимой у иммунокомпетентных больных.

Плевральный выпот выявляется у 7–27 % госпитализированных больных с ВИЧ-инфекцией. Основные причины поражения плевры у таких больных — саркома Капоши, парапневмонические выпоты, туберкулез [112]. В одном проспективном исследовании с участием 58 больных с ВИЧ-инфекцией и рентгенологическими признаками плеврального выпота причинами выпота были в трети случаев саркома Капоши, в 28 % — парапневмонический выпот, в 14 % — туберкулез, в 10 % — пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, в остальных 7 % — лимфома [113].

В большом проспективном исследовании с участием 599 ВИЧ-инфицированных больных в течение 3 лет 160 из них имели плевральный выпот во время пребывания в стационаре; в 65 % случаев выпот был небольшим, в 23 % — умеренным и в 13 % — большим. В этом исследовании наиболее частой причиной выпота была бактериальная пневмония; общая внутригоспитальная смертность составила 10 % [114].

**Ведение плеврального выпота неустановленной причины**

- При плевральном выпоте неустановленной этиологии следует повторно рассмотреть возможность ТЭЛА и туберкулеза, поскольку эти заболевания требуют специфического лечения [С].
- Во многих случаях плеврального выпота неустановленной этиологии причиной бывает злокачественное заболевание, которое выявляется в результате постоянного наблюдения за больным.

Причина плеврального выпота остается невыясненной после повторного цитологического исследования и биопсии плевры примерно в 15 % случаев [37]. Целесообразно повторно оценить данные с учетом заболеваний, требующих специфического лечения — например, туберкулеза, ТЭЛА, грибковых инфекций [85]. Кожный туберкулиновый тест, положительный примерно у 70 % больных туберкулезным плевритом, и сочетание положительного туберкулинового теста с экссудативным плевральным выпотом, содержащим преимущественно лимфоциты, достаточны для назначения эмпирической противотуберкулезной терапии [20]. Не существует специфических исследований плевральной жидкости для выявления ТЭЛА, поэтому при клинической вероятности этого заболевания следует провести соответствующую имидж-диагностику. Многие случаи плевральных выпотов неуточненной этиологии обусловлены злокачественными заболеваниями. Если после отрицательных результатов рутинных исследований подозрение на онкологическую патологию остается, рекомендуется торакоскопия.

## Литература

1. Boutin C., Rey F., Viallat J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754–8. [Ib].
2. Scheurich J.W., Keuer S.P., Graham D.Y. Pleural effusion: comparison of clinical judgment and Light's criteria in determining the cause. *South Med. J.* 1989; 82: 1487–91. [Ib].
3. Chetty K.G. Transudative pleural effusions. *Clin Chest Med.* 1985; 6: 49–54. [IV].
4. Light R.W. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 476–81. [IV].
5. Ferrer A., Osset J., Alegre J. et al. Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. *Eur. J. Clin. Microbiol Infect Dis.* 1999; 18: 237–41. [Ib].
6. Boddington M. Serous effusions. In: Coleman D.V. ed. *Clinical cytotechnology*. London: Butterworths, 1989: 271–5. [IV].
7. Sahn S. Pleural fluid analysis: narrowing the differential diagnosis. *Semin Respir Med.* 1987; 9: 22–9. [IV].
8. Light R.W., Erozan Y.S., Ball W.C.J. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med.* 1973; 132: 854–60. [III].
9. Light R.W., MacGregor M.I., Luchsinger P.C. et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77: 507–13. [III].
10. Gil S., Martinez M., Cases V. et al. Pleural cholesterol in differentiating transudates and exudates. A prospective study of 232 cases. *Respiration* 1995; 62: 57–63. [III].
11. Hamm H., Brohan U., Bohmer R. et al. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest* 1987; 92: 296–302. [IV].
12. Ortega L., Heredia J.L., Armengol R. et al. The differential diagnosis between pleural exudates and transudates: the value of cholesterol. *Med. Clin. (Barc)* 1991; 96: 367–70. [III].
13. Roth B. The serum-effusion albumin gradient. *Chest* 1990; 98: 546–9. [IV].
14. Heffner J.E., Brown L.K., Barbieri C.A. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest* 1997; 111: 970–80. [IIa].
15. Light R.W. *Pleural diseases*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. [III].
16. Wysenbeek A.J., Lahav M., Aelion J.A. et al. Eosinophilic pleural effusion: a review of 36 cases. *Respiration* 1985; 48: 73–6. [III].
17. Adelman M., Albelda S.M., Gottlieb J. et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am. J. Med.* 1984; 77: 915–20. [III].
18. Martinez-Garcia M.A., Cases-Viedma E., Cordero-Rodriguez P.J. et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 166–9. [III].
19. Levine H., Metzger W., Lacera D. et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch. Intern. Med.* 1970; 126: 269–71. [III].
20. Ansari T., Idell S. Management of undiagnosed persistent pleural effusions. *Clin. Chest. Med.* 1998; 19: 407–7. [IV].
21. Light R.W., Rogers J.T., Cheng D. et al. Large pleural effusions occurring after coronary artery bypass grafting. *Cardiovascular Surgery Associates, PC. Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 891–6. [III].
22. Good J.T. Jr, Taryle D.A., Maulitz R.M. et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980; 78: 55–9. [III].
23. Hamm H., Light R.W. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1150–6. [IV].
24. Heffner J.E., Brown L.K., Barbieri C. et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1700–8. [IIb].
25. Rodriguez P., Lopez M. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am. Rev. Respir. Dis* 1989; 139: 663–7. [IIb].
26. Sahn S.A., Good J.T.J. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 345–9. [IIb].
27. Sahn S.A. Pathogenesis and clinical features of disease associated with a low pleural fluid glucose. In: *The pleura in health and disease*. New York, 1985: 267–85. [IV].
28. Light R.W., Ball W.C.J. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225: 257–9. [III].
29. Sahn S.A. The pleura. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 184–234. [IV].
30. Houston M.C. Pleural fluid pH: diagnostic, therapeutic, and prognostic value. *Am. J. Surg.* 1987; 154: 333–7. [IV].
31. Potts D.E., Willcox M.A., Good J.T. Jr. et al. The acidosis of low-glucose pleural effusions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117: 665–71. [IV].
32. Ende N. Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites. *Cancer* 1960; 13: 283–7. [III].
33. Sherr H.P., Light R.W., Merson M.H. et al. Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76: 985–6. [IV].
34. Kramer M. High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 567–9. [IV].
35. Light R.W. Pleural effusions. *Med. Clin. North Am.* 1977; 61: 1339–52. [IV].
36. Lankisch P.G., Droge M., Becher R. Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol* 1994; 89: 1849–51. [IV].
37. Hirsch A. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. *Thorax* 1979; 34: 106–12. [III].

38. *Salzer W.R., Eggleston J.C., Erozan Y.S.* Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536–9. [IV].
39. *Nance K.V., Shermer R.W., Askin F.B.* Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 1991; 4: 320–4. [III].
40. *Prakash U.B., Reiman H.M.* Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin.Proc.* 1985; 60: 158–64. [IV].
41. *Garcia L.* The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod. Pathol.* 1994; 7: 665–8. [III].
42. *Dekker A., Bupp P.A.* Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 70: 855–60. [III].
43. *Pettersson T., Froseth B., Riska H. et al.* Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest.* 1988; 94: 1037–9. [III].
44. *Whitaker D.* The cytology of malignant mesothelioma. *Cytopathology* 2000; 11: 139–51. [IV].
45. *Dejmek A., Hjerpe A.* Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopathology* 2000; 11:8–17. [IIb].
46. *Brown R.W., Clark G.M., Tandon A.K. et al.* Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 1993; 24: 4–54. [III].
47. *Blackmore C.C., Black W.C., Dallas R.V. et al.* Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol* 1996; 3: 103–9. [IV].
48. *O'Moore P.V., Mueller P.R., Simeone J.F. et al.* Sonographic guidance in diagnostic and therapeutic interventions in the pleural space. *A.J.R.* 1987; 149: 1–5. [IV].
49. *Ruskin J.A., Gurney J.W., Thorsen M.K. et al.* Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *A.J.R.* 1987; 148: 681–3. [III].
50. *Armstrong P., Wilson A.G., Dee P. et al.* Imaging of diseases of the chest. 3rd ed. Mosby, 2001. [IV].
51. *Eibenberger K.L., Dock W.I., Ammann M.E. et al.* Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology* 1994; 191: 681–4. [III].
52. *Grymiski J., Krakowka P., Lypaciewicz G.* The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. *Chest.* 1976; 70: 33–7. [IV].
53. *Yang P.C., Luh K.T., Chang D.B. et al.* Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *A.J.R.* 1992; 159: 29–33. [IV].
54. *Wu R.G., Yang P.C., Kuo S.H. et al.* «Fluid color» sign: a useful indicator for discrimination between pleural thickening and pleural effusion. *J. Ultrasound Med.* 1995; 14: 767–9. [III].
55. *Wu R.G., Yuan A., Liaw Y.S. et al.* Image comparison of real-time gray-scale ultrasound and color Doppler ultrasound for use in diagnosis of minimal pleural effusion. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1994; 150: 510–4. [IIb].
56. *Lipscomb D.J., Flower C.D., Hadfield J.W.* Ultrasound of the pleura: an assessment of its clinical value. *Clin. Radiol.* 1981; 32: 289–90. [IV].
57. *McLoud T.C.* CT and MR in pleural disease. *Clin. Chest. Med.* 1998; 19: 261–76. [IV].
58. *Leung A.N., Muller N.L., Miller R.R.* CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *A.J.R.* 1990; 154: 3–92. [III].
59. *Scott E.M.* Diffuse pleural thickening: percutaneous CT-guided cutting needle biopsy. *Radiology* 1995; 194:867–70. [III].
60. *Truill Z.C., Davies R.J., Gleeson F.V.* Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin. Radio.* 2001; 56: 193–6. [III].
61. *Muller N.L.* Imaging of the pleura. *Radiology* 1993; 186: 297–309. [IV].
62. *McLoud T.C., Flower C.D.* Imaging the pleura: sonography, CT, and MR imaging. *A.J.R.* 1991; 156: 1145–53. [IV].
63. *Falasci F., Battolla L., Mascacchi M. et al.* Usefulness of MR signal intensity in distinguishing benign from malignant pleural disease. *A.J.R.* 1996; 166: 963–8. [IIb].
64. *Morrone N., Algranti E., Barreto E.* Pleural biopsy with Cope and Abrams needles. *Chest* 1987; 92: 1050–2. [IIb].
65. *Mungall I.P., Cowen P.N., Cooke N.T. et al.* Multiple pleural biopsy with the Abrams needle. *Thorax* 1980; 35: 600–2. [IV].
66. *Tomlinson J.R.* Closed pleural biopsy. A prospective study of dual biopsy sites. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1900; 133: 56A. [III].
67. *Tomlinson J.R.* Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. *Semin. Respir. Med.* 1987; 9: 30–6. [IIb].
68. *Sahn S.A.* Pleural manifestations of pulmonary disease. *Hosp. Pract. Hosp. Ed.* 1981; 16: 73–9, 83. [IV].
69. *Escudero B.C., Garcia C.M., Cuesta C.B. et al.* Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1190–4. [III].
70. *Poe R.H., Israel R.H., Utell M.J. et al.* Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch. Intern. Med.* 1984; 144: 325–8. [III].
71. *Chertien J.* Needle pleural biopsy. The pleura in health and disease. New York: Marcel Dekker, 1985: 631–42. [IV].
72. *McAleer J.J., Murphy G.J., Quinn R.J.* Needle biopsy of the pleura in the diagnosis of pleural effusion. *Ulster Med. J.* 1987; 56: 54–7. [III].
73. *Canto A., Rivas J., Saumench J. et al.* Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 84: 176–9. [IV].
74. *Maskell N.A., Gleeson F.V., Davies R.J.O.* Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for the diagnosis of pleural malignancy in pleural effusions: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003 (in press). [IIa].
75. *Adams R.F., Gleeson F.V.* Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001; 120: 1798–802. [III].
76. *Adams R.F., Gleeson F.V.* Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* 2001; 219: 510–4. [III].
77. *Harris R.J., Kavuru M.S., Rice T.W. et al.* The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest* 1995; 108: 828–41. [IV].
78. *Page R.D.* Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48: 66–8. [IV].
79. *Loddenkemper R.* Thoracoscopy: state of the art. *Eur. Respir.J.* 1998; 11: 213–21. [IV].
80. *Viskum K., Enk B.* Complications of thoracoscopy. *Poumon Coeur* 1981; 37: 25–8. [IV].
81. *Heaton R.W., Roberts C.M.* The role of fiberoptic bronchoscopy in the investigation of pleural effusion. *Postgrad Med. J.* 1988; 64: 581–2. [IV].

82. Upham J.W., Mitchell C.A., Armstrong J.G. et al. Investigation of pleural effusion: the role of bronchoscopy. *Aust. N. Z. J. Med.* 1992; 22: 41–3. [III].
83. Feinsilver S.H., Barrows A.A., Braman S.S. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1986; 90: 516–9. [III].
84. Chang S.C., Perng R.P. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 855–7. [IIb].
85. Turton C.W. Troublesome pleural fluid. *Br. J. Dis. Chest.* 1987; 81: 217–24. [IV].
86. Ferrer S. Pleural tuberculosis: incidence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1996; 2: 327–34. [IV].
87. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1150–6. [IV].
88. Ferguson G.C. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax.* 1966; 21: 577–82. [IV].
89. Hillerdal G. Chyliform (cholesterol) pleural effusion. *Chest* 1985; 88: 426–8. [IV].
90. Romero S., Martin C., Hernandez L. et al. Chylothorax in cirrhosis of the liver: analysis of its frequency and clinical characteristics. *Chest* 1998; 114: 154–9. [IV].
91. Berkman N., Liss H., Kramer M.R. Pyelonephritis as a cause of pleural effusion. *Respiration* 1996; 63: 384–6. [IV].
92. Miller K.S., Wooten S., Sahn S.A. Urinothorax: a cause of low pH transudative pleural effusions. *Am. J. Med.* 1988; 85: 448–9. [IV].
93. Stark D.D., Shanes J.G., Baron R.L. et al. Biochemical features of urinothorax. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 1509–11. [IV].
94. Garcia-Pachon E., Padilla-Navas I. Pleural effusion due to pyelonephritis or urinothorax? *Respiration* 1997; 64: 392. [IV].
95. Berger H.W., Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63: 88–92. [IV].
96. Idell S. Evaluation of perplexing pleural effusions. *Ann. Intern. Med.* 1994; 110: 567–9. [IV].
97. Valdes L., Alvarez D., San Jose E. et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 2017–21. [III].
98. Burgess L.J., Maritz F.J., Le Roux I. et al. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995; 50: 672–4. [IV].
99. van Keimpema A.R., Slaats E.H., Wagenaar J.P. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71: 15–8. [IV].
100. Hsu W.H., Chiang C.D., Huang P.L. Diagnostic value of pleural adenosine deaminase in tuberculous effusions of immunocompromised hosts. *J. Formos. Med. Assoc.* 1993; 92: 668–70. [III].
101. Light R.W. Pleural effusion due to pulmonary emboli. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 198–201. [IV].
102. Epler G.R., McLoud T.C., Gaensler E.A. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982; 247: 617–22. [IIb].
103. Hillerdal G., Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71: 113–21. [III].
104. Robinson B.W., Musk A.W. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981; 36: 896–900. [III].
105. Joseph J., Sahn S.A. Connective tissue diseases and the pleura. *Chest* 1993; 104: 262–70. [IV].
106. Pettersson T., Klockars M., Hellstrom P.E. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982; 37: 354–61. [IV].
107. Hunder G.G., McDuffie F.C., Huston K.A. et al. Pleural fluid complement, complement conversion, and immune complexes in immunologic and non immunologic diseases. *J. Lab. Clin. Med.* 1977; 90: 971–80. [IV].
108. Good J.T. Jr., King T.E., Antony V.B. et al. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714–8. [IV].
109. Khare V., Baethge B., Lang S. et al. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866–71. [III].
110. Salomaa E.R., Viander M., Saaresranta T. et al. Complement components and their activation products in pleural fluid. *Chest.* 1998; 114: 723–30. [III].
111. Chandrasekhar A.J. Antibody deposition in the pleura: a finding in drug-induced lupus. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1978; 61: 399–402. [IV].
112. Afessa B. Pleural effusions and pneumothoraces in AIDS. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7: 202–9. [IV].
113. Miller R.F., Howling S.J., Reid A.J. et al. Pleural effusions in patients with AIDS. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 122–5. [IIb].
114. Afessa B. Pleural effusion and pneumothorax in hospitalized patients with HIV infection: the pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalized patients with HIV (PIP) study. *Chest* 2000; 117: 1031–7. [III].

Поступила 24.04.06  
УДК 616.25-008.8-031.4-07

Э.К.Зильбер

# Методы дыхательной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких: оценка результатов по материалам Респираторного центра Карелии

Главный пульмонолог Минздравсоцразвития Республики Карелия, Республиканская больница, Респираторный центр, г. Петрозаводск

E.K.Zilber

## Methods of respiratory rehabilitation in COPD patients: findings of the Karelia Respiratory Center

### Summary

Efficiency of respiratory muscles training and general training was studied in 347 patients with COPD during their respiratory rehabilitation. We investigated respiratory mechanics, gas exchange, respiratory muscles effort, central inspiratory activity, health-related quality of life and the patients' dependence on medical care.

The best results were obtained in combination of respiratory muscles training and skeletal muscles training. These methods are simple, available for a patient's performance and not expensive. This respiratory rehabilitation improves health-related quality of life and diminishes the patients' need in hospital, outpatient and emergency aids. The patient's education is an important part of the rehabilitation programme which makes the patient an active participant of the treatment.

### Резюме

Изучена эффективность тренировки дыхательных мышц и общей тренировки в комплексе дыхательной реабилитации у 347 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исследовались показатели механики дыхания, газообмена, усилия дыхательных мышц (ДМ), центральной инспираторной активности, а также критерии, характеризующие качество жизни и зависимость больного от медицинской помощи.

Наилучшие результаты получены от сочетания тренировки дыхательных и остальных скелетных мышц (СМ). Эти методы просты, доступны для выполнения самим больным и не дороги. В ходе ДР улучшается качество жизни больных, зависящее от здоровья, и сокращается потребность в стационарной, амбулаторной и неотложной помощи. Важным фоном для успешной ДР является система обучения больного, делающая его активным сознательным участником респираторной терапии и реабилитации.

Анализ отечественных и зарубежных материалов свидетельствует, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из главных причин нетрудоспособности и инвалидности населения в различных странах, включая Российскую Федерацию [1, 2]. По данным специального изучения болезней, обременяющих весь мир, к 2020 г. ХОБЛ выйдут на 3-е место по причинам смертности населения земли [3]. Очевидно, проблема дыхательной реабилитации (ДР) таких больных имеет не только медицинское, но и социальное значение. Изучение ДР проводится достаточно давно во многих странах [4], и отношение к результативности различных методов ДР разное. В частности, неоднозначно оценивается эффективность ДР в исследованиях *R.L.Pardy* [5], *M.J.Berry* [6] и др.

Принципиально важным для эффективной реализации ДР мы считаем два обстоятельства.

1. Многопрофильный функциональный контроль всех компонентов аппарата вентиляции, позволяющий индивидуально выбрать физиологически обоснованный реабилитационный комплекс и столь же обоснованно оценить его эффективность, а при необходимости корректировать режимы ДР.

2. Активное осознанное участие больного и его близких в выборе, исполнении и контроле эффективности методов ДР; для этого необходимо предварительное и текущее обучение заинтересованных лиц.

Эти два обстоятельства взаимосвязаны, и только на основе такой взаимосвязи можно реально улучшить качество жизни больных ХОБЛ и сократить их зависимость от медицинских учреждений.

Целью данного исследования было сравнить эффективность тренировки дыхательных мышц (ДМ) и прочих скелетных мышц (СМ) у здоровых людей и у больных ХОБЛ в комплексе ДР. Эти методы были выбраны не случайно. Ограничение воздушного потока в дыхательных путях неизбежно должно вести к изменению режима работы ДМ, а при нарастающей степени обструкции вызывать их слабость. Это в свою очередь ведет к ограничению вентиляции и нарушению газообмена, в связи с чем страдают все СМ. Вентиляция ухудшается из-за нарастающей слабости ДМ, и порочный круг замыкается [7, 8]. Более того, применяемые глюкокортикостероидная и иная противовоспалительная терапии сами по себе могут ослабить СМ, и сегодня уже говорят о неизбежной миопатии при ХОБЛ [9].

## Материал и методы исследования

Регистрация динамики результатов при ДР у больных ХОБЛ проводится в Карелии с 1986 г., в том числе с 2000 г. — в составе организованного в Республиканской больнице Респираторного центра — клинического, реабилитационного, организационно-методического и учебного центра для пульмонологии и респираторной медицины Карелии. В данном сообщении тщательно всестороннему анализу подвергнута динамика функционального состояния и эффективность различных методов респираторной терапии и реабилитации у 347 больных ХОБЛ (294 мужчин и 53 женщины в возрасте  $68,8 \pm 18,9$  лет). Более подробная характеристика групп больных ХОБЛ представлена ниже.

В качестве контрольной группы исследовались 42 здоровых человека в возрасте  $56,9 \pm 13,6$  лет. В контрольной группе отрабатывались некоторые нормативы, относящиеся к параметрам трехкомпонентной модели легких, осцилляторной механики дыхания, а также некоторые режимы и пределы мышечной тренировки.

От всех здоровых и больных людей получено информированное согласие, и программа исследований согласована с Республиканским комитетом по медицинской этике.

## Методы функционального исследования

Для функциональных исследований механики дыхания и других критериев использовалась многомодульная установка *MasterLab / Jaeger*, комплектующая

различными модулями по необходимости. Газообмен оценивался с помощью той же установки и комплекса *EasyBlood (Gas / Medica)*, а также пульсоксиметров отечественного и зарубежного производства.

Исследовались следующие параметры:

- статические объемы легких (ОО, ФОВ, ОЕЛ);
- параметры кривой поток—объем максимального выдоха (КПО);
- параметры осцилляторной механики дыхания;
- центральная инспираторная активность (ЦИА) и сила дыхательных мышц ( $P_{100}$ ,  $P_{\max In}$ ,  $P_{\max Ex}$ );
- диффузионная способность и параметры газообмена (ДСЛ,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $SaO_2$ ).

Как и следовало ожидать, между функциональными параметрами изученных нами больных ХОБЛ и параметрами здоровых людей имеется отчетливое различие (табл. 1).

Помимо перечисленных функциональных параметров, мы контролировали эффективность ДР по следующим дополнительным медико-социальным критериям, которым придавали не меньшее значение, чем изменению функциональных параметров:

- потребность в кислородной терапии при проведении тренировок;
  - толерантность к нагрузке (6MWD, м);
  - одышка (шкала Борга, шкала MRC);
  - число госпитализаций, обращений в поликлинику, вызовов скорой помощи (СП);
  - КЖОЗ — качество жизни, определяемое здоровьем (шкала жизненной активности *EADL*) [10].
- Вслед за другими авторами [11] мы также придаем важное значение исследованию этого критерия у больных ХОБЛ.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0*, с использованием непараметрических методов сравнения, корреляционного анализа, регрессионного анализа и таблиц сопряженности. С учетом множественных сравнений достоверным считался уровень  $p < 0,01$ .

## Методы дыхательной реабилитации

Использованные методы дыхательной реабилитации представлены в табл. 2.

В данном сообщении мы рассмотрим только эффективность методов ДР, требующих физической

**Таблица 1**  
*Параметры функции дыхания в контрольной группе здоровых людей и группе ХОБЛ ( $M \pm SD$ )*

| Показатель                                      | Здоровые люди    | Больные ХОБЛ     | p     |
|-------------------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Количество исследуемых                          | 42               | 347              |       |
| <b>Механика дыхания</b>                         |                  |                  |       |
| ОФВ <sub>1</sub> , л                            | $3,57 \pm 1,04$  | $1,21 \pm 0,71$  | 0,004 |
| ОФВ <sub>1</sub> , %долж.                       | $94 \pm 11$      | $41 \pm 5$       | 0,001 |
| ФЖЕЛ, л                                         | $4,11 \pm 1,8$   | $2,61 \pm 0,89$  | 0,003 |
| ФЖЕЛ, %долж.                                    | $100 \pm 17$     | $76 \pm 19$      | 0,002 |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ                          | $90 \pm 14$      | $47 \pm 11$      | 0,004 |
| ОЕЛ, л                                          | $6,18 \pm 1,3$   | $7,8 \pm 1,55$   | 0,01  |
| ОЕЛ, %долж.                                     | $108 \pm 12$     | $132 \pm 18$     | 0,01  |
| ОО, л                                           | $2,13 \pm 0,69$  | $4,7 \pm 0,9$    | 0,002 |
| ОО, % д.в.                                      | $113 \pm 24$     | $184 \pm 41$     | 0,001 |
| Raw, см. H <sub>2</sub> O / л / с               | $2,1 \pm 0,12$   | $4,21 \pm 0,35$  | 0,006 |
| <b>ЦИА и дыхательные мышцы</b>                  |                  |                  |       |
| P100, см H <sub>2</sub> O                       | $1,8 \pm 0,36$   | $4,7 \pm 0,93$   | 0,003 |
| P100 / Vi, см H <sub>2</sub> O / л / с          | $4,1 \pm 0,44$   | $9,17 \pm 1,24$  | 0,001 |
| P <sub>maxIn</sub> , см H <sub>2</sub> O        | $-96,6 \pm 17,7$ | $-48,9 \pm 12,6$ | 0,001 |
| P <sub>maxEx</sub> , см H <sub>2</sub> O        | $118,9 \pm 9,8$  | $86,4 \pm 14,9$  | 0,003 |
| <b>Альвеолокапиллярная диффузия и газообмен</b> |                  |                  |       |
| ДСЛ мл / мин / мм рт. ст.                       | $19,8 \pm 4,7$   | $11,3 \pm 4,8$   | 0,007 |
| ДСЛ, %долж.                                     | $88 \pm 9$       | $47 \pm 11$      | 0,004 |
| SaO <sub>2</sub> , %                            | $97 \pm 1,1$     | $94 \pm 0,9$     | 0,001 |

**Таблица 2**  
*Методы дыхательной реабилитации*

|                                                |
|------------------------------------------------|
| Обучение больных                               |
| Пассивизация выдоха                            |
| Режим ПДКВ                                     |
| Общеспортивная тренировка                      |
| Тренировка дыхательных мышц вдоха              |
| Тренировка дыхательных мышц вдоха и выдоха     |
| Побудительная спирометрия (3 различных режима) |
| Долговременная кислородная терапия             |
| Неинвазивная вспомогательная вентиляция        |

тренировки, а также роль предварительного обучения больных реализации этих методов.

## Результаты исследования и их обсуждение

К оценке результатов эффективности различных методов ДР мы подошли достаточно скрупулезно. В качестве примера приведем схему сравнения групп больных ХОБЛ, подвергшихся ДР (рис. 1).

Все 347 больных ХОБЛ по характеру тренировки были разделены на 5 групп, сходных по возрасту, продолжительности заболевания, индексу массы тела (ИМТ), курению и функциональной характеристике.

Различие между группами было следующим:

**1-я группа:** больные получали общепринятую медикаментозную терапию. Эта группа рассматривается нами как контрольная. В остальных группах медикаментозный фон был таким же;

**2-я группа:** к проводимому лечению был добавлен курс обучения по теории и практике поведения больных с ХОБЛ;

**3-я группа:** помимо такого же обучения, был индивидуально подобран и проведен курс тренировки ДМ. Использовалось дозированное резистивное сопротивление с индивидуально подобранным режимом тренировки по методике, описанной ранее [12]. Методика состоит в следующем.

Величина сопротивления (от 6 до 50 см H<sub>2</sub>O) подбирается индивидуально из расчета: максимальное сопротивление при тренировке должно составлять 70 % от величины P<sub>maxIn</sub> или P<sub>maxEx</sub> с учетом индивидуальной переносимости и уровня SaO<sub>2</sub>.

**Режим:**

Длительность курса 12 нед. 6 дней в нед., 3 раза в день по 15 мин.

Первые 10 дней начала программы больные находились в стационаре под контролем персонала, в

дальнейшем тренировались дома, с еженедельным функциональным и клиническим контролем.

Корректировка нагрузки (увеличение уровня сопротивления) осуществлялась каждую неделю после измерения P<sub>maxIn</sub> или P<sub>maxEx</sub>, также под контролем SaO<sub>2</sub> и субъективной переносимости.

**4-я группа:** вместо тренировки ДМ больным проводится тренировка СМ верхних и нижних конечностей.

### Тренировка мышц нижних конечностей

1. Ходьба по ровной поверхности — 10 мин.
2. Подъем по лестнице — 10 мин.
3. Приседания — 2 подхода по 4–10 повторений.
4. Сгибание–разгибание бедра с весом (положение сидя):
  - вес 750 г, с увеличением на 250 г каждую нед.;
  - 2 подхода, по 5–10 повторений.

### Тренировка мышц верхних конечностей

1. Круговые вращения предплечий — "Ручной велосипед".
2. Разведение рук с эластическим бинтом — 2 подхода по 10 повторений.
3. Жим предплечья с весом (положение сидя):
  - вес 750 г, с увеличением на 250 г каждую нед.;
  - 2 подхода, по 5–10 повторений;
4. Жим плеча с весом (положение сидя):
  - вес 750 г, с увеличением на 250 г каждую нед.;
  - 2 подхода, по 5–10 повторений.

**Режим:**

Длительность тренировки — 12 нед. 3 раза в нед., 60 мин — занятие, включающее разминку, собственно тренировку и период восстановления.

Первые 14 дней начала программы больные находились в стационаре под контролем персонала, в дальнейшем тренировались амбулаторно, посещая занятия 3 раза в нед. Мониторинг нагрузки в ходе

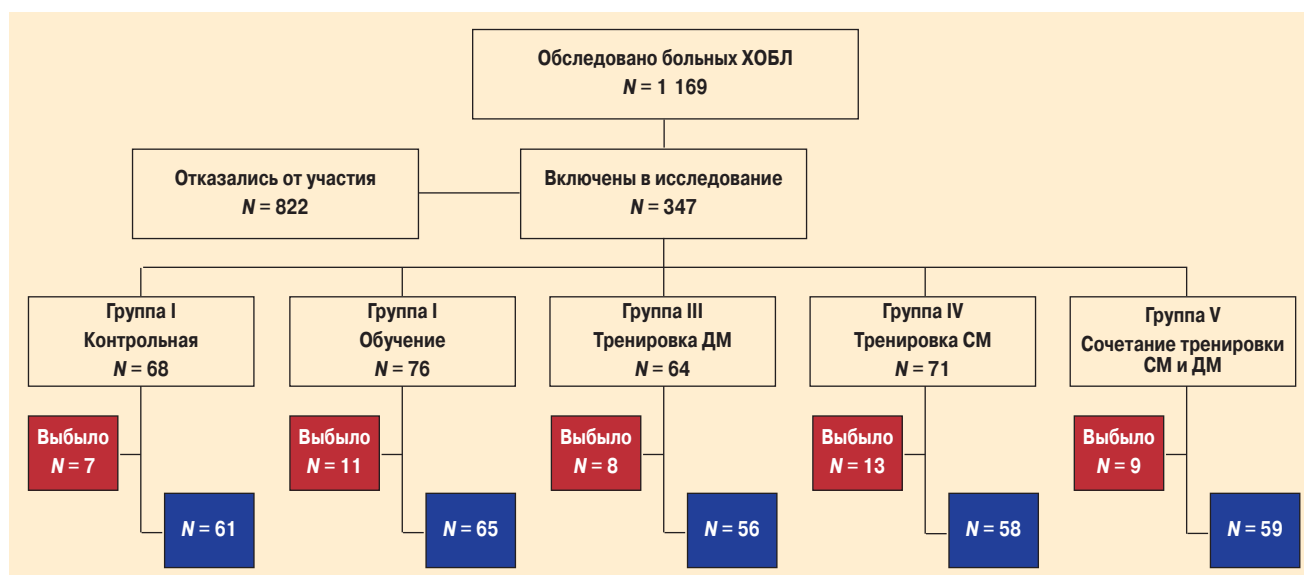


Рис. 1. Схема сравнения групп больных ХОБЛ, подвергшихся ДР

Таблица 3  
Характеристика групп больных ХОБЛ

| Показатель                               | 1-я группа   | 2-я группа   | 3-я группа   | 4-я группа   | 5-я группа   |
|------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Количество                               | 68           | 76           | 64           | 71           | 68           |
| М / Ж                                    | 48 / 20      | 51 / 25      | 40 / 24      | 50 / 21      | 41 / 17      |
| Возраст                                  | 69,4 ± 18,7  | 67,5 ± 15,9  | 71,1 ± 19,1  | 68,5 ± 17,9  | 67,7 ± 16,6  |
| Курение                                  | 36 / 32      | 43 / 33      | 35 / 29      | 38 / 33      | 40 / 28      |
| ИМТ, кг / м <sup>2</sup>                 | 22,3 ± 6,2   | 24,8 ± 6,7   | 23,5 ± 5,6   | 24,1 ± 5,9   | 25,4 ± 7,1   |
| ДКТ во время тренировки                  |              |              | 4            | 5            | 4            |
| ОФВ <sub>1</sub> , л                     | 1,4 ± 0,6    | 1,09 ± 0,38  | 1,22 ± 0,42  | 1,16 ± 0,54  | 1,12 ± 0,6   |
| ФЖЕЛ                                     | 2,7 ± 0,8    | 2,55 ± 0,91  | 2,79 ± 0,59  | 2,64 ± 0,72  | 2,49 ± 0,49  |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ                  | 46,6 ± 14,2  | 51,4 ± 12,9  | 43,7 ± 16,1  | 41,3 ± 13,8  | 52,6 ± 14,3  |
| DL, СО % <sub>доп.</sub>                 | 48 ± 7,6     | 45,7 ± 11,1  | 47,9 ± 8,3   | 46,1 ± 5,8   | 42,4 ± 9,9   |
| P <sub>max</sub> ln, см H <sub>2</sub> O | -46,5 ± 14,4 | -45,8 ± 10,9 | -49,2 ± 13,4 | -44,9 ± 11,7 | -47,1 ± 15,4 |
| P <sub>100</sub> , см H <sub>2</sub> O   | 4,7 ± 0,9    | 4,6 ± 1,3    | 4,2 ± 1,4    | 4,7 ± 0,9    | 4,3 ± 1,1    |
| P <sub>max</sub> Ex, см H <sub>2</sub> O | 87,8 ± 19,2  | 83,7 ± 17,6  | 91,1 ± 13,9  | 84,5 ± 15,0  | 84,9 ± 11,6  |
| SaO <sub>2</sub> %                       | 94 ± 0,8     | 93 ± 1,7     | 95 ± 1,0     | 94 ± 1,2     | 95 ± 0,7     |
| 6MWD, м                                  | 334 ± 41,2   | 322 ± 56,6   | 342 ± 37,4   | 329 ± 21,7   | 340 ± 44,2   |
| Одышка (шкала Борга)                     | 5,1 ± 1,6    | 5,1 ± 1,7    | 5,1 ± 1,9    | 5,3 ± 0,9    | 4,9 ± 2,0    |
| Одышка (MRC)                             | 3,6 ± 1,1    | 3,8 ± 0,7    | 3,5 ± 0,79   | 3,6 ± 0,8    | 3,4 ± 0,89   |
| EADL                                     | 17,4 ± 2,4   | 18,1 ± 1,9   | 17,7 ± 2,7   | 18,2 ± 1,8   | 18,0 ± 2,3   |
| Обращений в поликлинику / год            | 10 ± 3,2     | 9,1 ± 4,1    | 11,3 ± 3,7   | 10,7 ± 4,4   | 9,5 ± 3,25   |
| Вызовов СП / год                         | 6,5 ± 2,1    | 7,3 ± 3,1    | 7,9 ± 2,8    | 6,9 ± 3,7    | 7,7 ± 2,4    |
| Госпитализации / дней в год              | 19,4 ± 8,8   | 21,2 ± 10,3  | 20,7 ± 8,9   | 21,5 ± 10,4  | 19,7 ± 10,2  |

Примечание: ДКТ — дополнительная кислородная терапия.

занятия осуществлялся контролем пульсоксиметрии, одышки по шкале Борга и ЧСС.

Корректировка нагрузки осуществляется каждые 2 нед. под контролем функционального исследования, 6MWD, оценки одышки, SaO<sub>2</sub> и субъективной переносимости.

5-я группа: сочетание тренировки и скелетных, и дыхательных мышц:

Характеристика больных в сравниваемых группах представлена в табл. 3.

Эти данные могут считаться исходными, поэтому, как следовало ожидать, не выявлено статистически достоверных различий между сравниваемыми группами по всем представленным показателям.

В табл. 4 мы хотим представить только направление и характер изменений, произошедших в изучен-

ных нами группах больных ХОБЛ в динамике, а детали будут обсуждены ниже.

Прежде всего, обращает на себя внимание, что существенных изменений в параметрах механики дыхания не произошло ни в одной из изученных нами групп (см. табл. 3). Возможно, это и позволило ряду авторов утверждать, что всякие тренировочные режимы при ХОБЛ бесполезны. Однако если рассмотреть другие изученные нами критерии оценки эффективности ДР, то с утверждением о бесполезности ДР можно поспорить.

В 1-й контрольной группе (только медикаментозная терапия) не выявлено статистически значимых изменений показателей механики дыхания. Не изменились также ЦИА и переносимость физических нагрузок, но выявлено ослабление дыхательной мус-

Таблица 4  
Динамика основных показателей в ходе реабилитационных программ и динамического наблюдения в группах больных ХОБЛ

| Показатель               | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа | 5-я группа |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Механика дыхания         | ↔          | ↔          | ↔          | ↔          | ↔          |
| ЦИА                      | ↔          | ↔          | ↓          | ∇          | ↓          |
| Усилие дыхательных мышц  | ↔ ↓        | ↔          | ↑ ↑        | ↑          | ↑ ↑        |
| Одышка                   | ↑          | ↔          | ↑ ↓        | ↓          | ↓          |
| Толерантность к нагрузке | ↔          | ↔          | ↑          | ↑ ↑        | ↑ ↑        |
| Госпитализация           | ↑          | ↔          | ↔          | ↔          | ↓          |
| Обращения в поликлинику  | ↑          | ↔          | ↓          | ↓          | ↓          |
| Вызовы СП                | ↔          | ↓          | ↓          | ↓          | ↓          |
| Качество жизни           | ↔          | ↑          | ↑ ↑        | ↑ ↑        | ↑ ↑        |

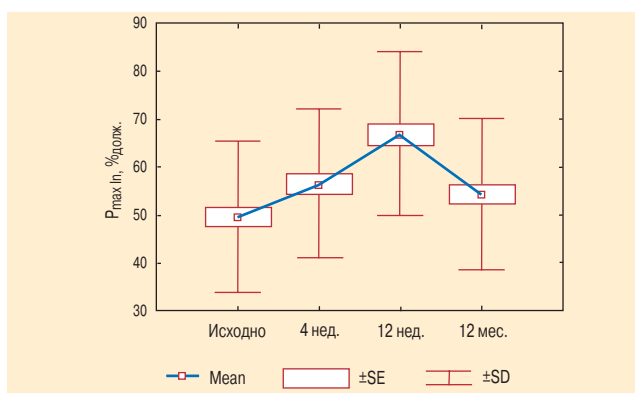


Рис. 2. Динамика PmaxIn в ходе тренировки ДМ у ХОБЛ (III).  
Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr.  
( $N = 58$ ,  $df = 3$ ) = 125,4569,  $p < 0,00000$   
Coeff. of Concordance = 0,72102, Aver. rank  $r = 0,71612$

кулатуры, нарастание одышки через 12 мес. динамического наблюдения (табл. 5, 7). Наблюдалась тенденция к ухудшению страховых показателей (обращение за медицинской помощью и госпитализация).

Во 2-й группе, т. е. у больных ХОБЛ, прошедших курс обучения с многоуровневым контролем теоретических знаний и практических навыков, не наблюдалось статистически значимых изменений функциональных показателей и толерантности к нагрузке. Однако в этой группе больных наблюдалось снижение показателей обращений за неотложной медицинской помощью (вызовы СП) с  $7,3 \pm 3,1$  обращений в год до  $5,5 \pm 3,4$  ( $p = 0,001$ ) за время наблюдения после прохождения обучающей программы. Количество госпитализаций и их длительность остались прежними, как и число обращений в поликлинику (табл. 10).

В 3-й группе (больные, прошедшие курс обучения по идентичной программе, а также курс тренировки дыхательных мышц) отмечен статистически достоверный прирост PmaxIn (рис. 2) уже через 4 нед. тренировки, более выраженный через 12 нед. тренировки. Отдаленное наблюдение — через 12 мес. после прекращения программы — показывает снижение достигнутых показателей, которые, од-

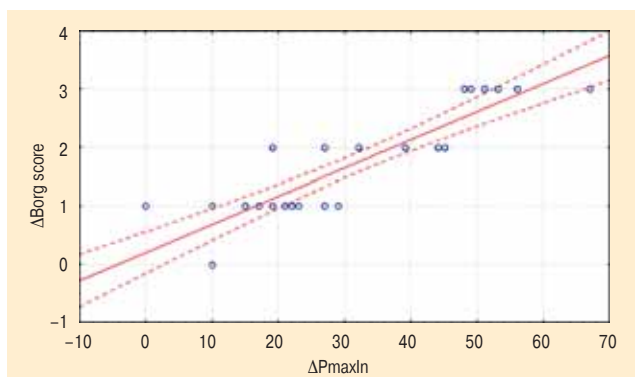


Рис. 3. Корреляция между приростом PmaxIn и регрессией одышки (Borge scale) в ходе тренировки ДМ в группе ХОБЛ (III).  
PmaxIn, Borg score:  $r^2 = 0,7915$ ;  $r = 0,8897$ ,  $p = 0,0000$  ( $n = 56$ )

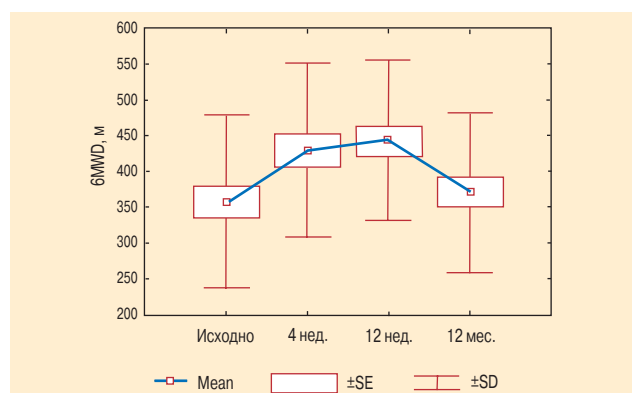


Рис. 4. Динамика толерантности к нагрузке в ходе тренировки ДМ в группе ХОБЛ (III).  
Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr.  
( $N = 56$ ,  $df = 3$ ) = 133,7266,  $p < 0,00000$ , Coeff. of Concordance = 0,79599, Aver. rank  $r = 0,79228$

нако, были выше, чем исходные (до начала тренировки) (табл. 5). В этой же группе отмечалось уменьшение одышки, измеренное по шкалам Борга и MRC (табл. 7, 8). Имеется умеренная корреляция между приростом усилия ДМ вдоха и уменьшением одышки (рис. 3). Толерантность к нагрузке выросла статистически достоверно к 4-й нед. тренировки ДМ, однако прекращение тренировки приводит к постепенному падению толерантности до исходных цифр в течение года (табл. 6). За год наблюдения снизились показатели обращаемости за неотложной и плановой медицинской помощью (табл. 10). Обращаемость в поликлинику (плановая помощь) снизилась статистически достоверно, несмотря на то, что больным требовалась выписка рецептов (табл. 10).

Такая же динамика наблюдалась и в толерантности к нагрузке (6MWD, м), что можно видеть на рис. 3.

В 4-й группе больные получали только общефизическую тренировку по специальной разработанной нами программе. В ходе тренировки уже к 4-й нед. статистически достоверно выросла толерантность к физической нагрузке, к 12-й нед. тренировки толерантность к нагрузке выросла значительно. Отдаленное исследование через 12 мес. после прекращения программы демонстрирует снижение толе-

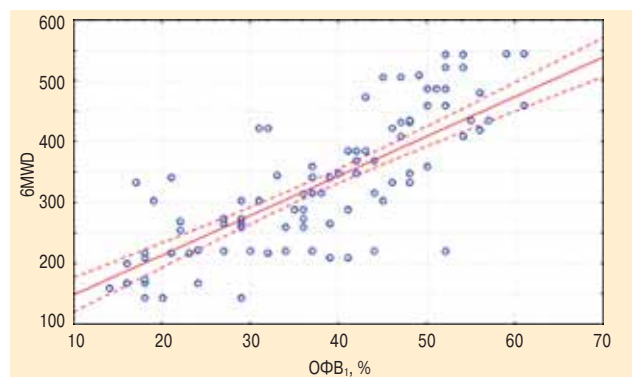


Рис. 5. График линейной корреляции между ОФВ1 и толерантностью к нагрузке (6MWD) в группе ХОБЛ. ОФВ1, 6MWD:  $r^2 = 0,5912$ ;  $r = 0,7689$ ,  $p = 0,00000$  (ранговая корреляция по Спирмену)

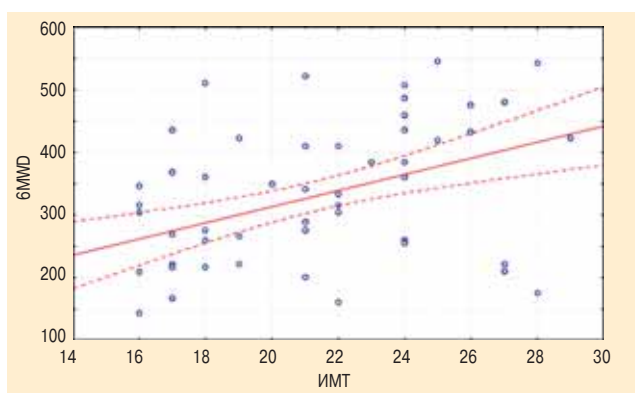


Рис. 6. График линейной корреляции между толерантностью к нагрузке (6MWD) и ИМТ. ИМТ, 6MWD:  $r = 0,4296$ ,  $p = 0,0003$  (ранговая корреляция по Спирмену)

рантности к нагрузке по сравнению с наилучшим результатом, однако это снижение спустилось до реабилитационного уровня (рис. 4, табл. 6). Подобная же динамика наблюдается и в уровне регрессии одышки (табл. 7, 8). Отмечается надежная корреляция между приростом 6MWD и объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) (рис. 5), и менее выраженная, но достоверная корреляция между толерантностью к нагрузке и ИМТ (рис. 6). Имеется статистически достоверное увеличение усилия ДМ вдоха к 12-й нед. реабилитационной программы, с возвратом к исходному уровню через 1 год после прекращения программы (табл. 5). В этой группе снизились показатели обращения за амбулаторной помощью, в том числе за неотложной, при неизменной длительности госпитализации этих больных (табл. 10).

В 5-й группе больные сочетали два режима: тренировку ДМ и тренировку скелетной мускулатуры. Отмечается такое же, как в 3-й группе увеличение показателей усилия ДМ, коррелируемое с ОФВ<sub>1</sub> (рис. 7) и сочетающееся с уменьшением индекса  $P_{100}$  (рис. 8). Толерантность к нагрузке возросла по сравнению с 3-й группой и сохранялась на достигнутом уровне с незначительным падением в течение последующего года наблюдения (табл. 6). В этой группе достигнут наилучший уровень регрессии одышки

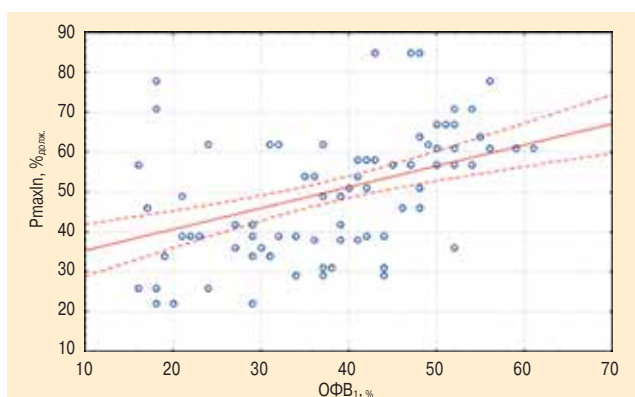


Рис. 7. График линейной корреляции между ОФВ<sub>1</sub> и  $P_{maxIn}$  в группе ХОБЛ. ОФВ<sub>1</sub>,  $P_{maxIn}$ :  $r = 0,4232$ ,  $p = 0,000003$  (ранговая корреляция по Спирмену)

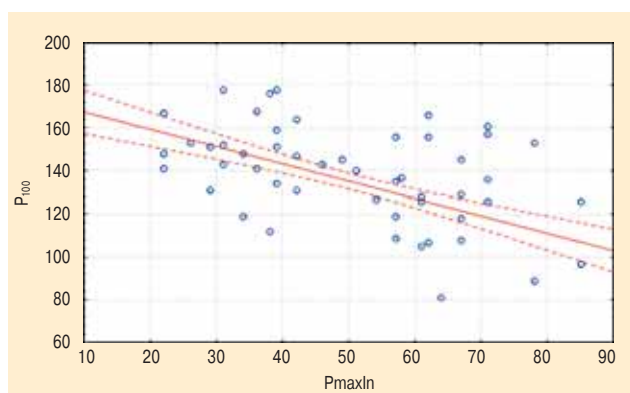


Рис. 8. График линейной корреляции между индексом  $P_{100}$  и усилием ДМ вдоха ( $P_{maxIn}$ ) в группе ХОБЛ.  $P_{maxIn}$ ,  $P_{100}$ :  $r = -0,5418$ ,  $p = 0,0000$  (ранговая корреляция по Спирмену)

(табл. 7, 8) в сравнении не только с контрольной группой, но и с 3-й и 4-й группами, где больные изолированно тренировали дыхательную и скелетную мускулатуру. За год наблюдения снизились показатели обращаемости за неотложной и плановой медицинской помощью (табл. 10). В этой группе произошло снижение длительности госпитализации в специализированное отделение с  $19,7 \pm 10,2$  койко-дней за год, предшествующий реабилитационной программе, до  $16,0 \pm 9,8$  ( $p = 0,04$ ) койко-дней за 12 мес. наблюдения в ходе реабилитационной программы (табл. 10).

Нет ничего удивительного в том, что большинство изученных нами показателей, характеризующих и механику дыхания, и состояние дыхательных и прочих скелетных мышц, и страховые критерии имеют достаточно тесную связь (рис. 9, 10). Они все взаимосвязаны, и не случайно сегодня предлагается комбинированный индекс BODE, представляющий собой рассчитанное сочетание критериев ИМТ (B), ОФВ<sub>1</sub> (O), одышки (D) и толерантности к нагрузке (6MWD — E). Каждый из критериев и их корреляцию мы изучали с учетом их важности для оценки эффективности ДР [13].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что специальная тренировка ДМ и остальной СМ является важным средством в комплексе

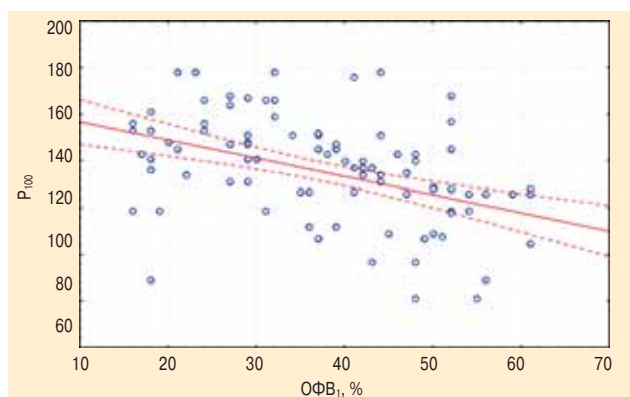


Рис. 9. График линейной корреляции между ОФВ<sub>1</sub> и индексом  $P_{100}$ . ОФВ<sub>1</sub>,  $P_{100}$ :  $r = -0,4181$ ,  $p = 0,000004$  (ранговая корреляция по Спирмену)

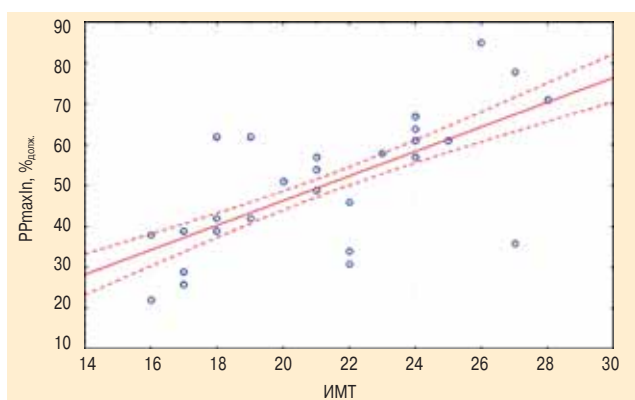


Рис. 10. График линейной корреляции по Спирмену между усилием мышц вдоха и ИМТ в группе больных ХОБЛ. ИМТ, PmaxIn:  $r^2 = 0,4541$ ;  $r = 0,6738$ ,  $p = 0,0000$ ;  $y = -13,8176761 + 3,00824063 \times x$

ДР больных ХОБЛ, более эффективным и менее дорогостоящим, чем при ограничении ДР только медикаментозными методами. Наилучшие результаты мы получили при одновременной тренировке ДМ и СМ.

По нашим данным продолжительный курс ДР дает более стабильное улучшение состояния больных

ХОБЛ, что подтверждается опубликованными в 2005 г. материалами [14, 15].

Полагаем, что отрицательные результаты, полученные некоторыми исследователями проблемы [5, 6] могут быть связаны с отсутствием стандартизации в методах тренировки, отборе больных, и в критериях оценки. Опубликованные в 2004 г. материалы [2] сходны с полученными нами результатами.

Оценивать эффективность ДР при ХОБЛ следует не только по функциональным критериям, характеризующим механику дыхания. Мы использовали самый современный комплекс методов функционального исследования, но наиболее убедительные результаты получили при анализе прямых критериев оценки. Параметры механики дыхания — это реальный источник основных бед больного ХОБЛ, но они являются, тем не менее, косвенным критерием оценки.

Прямыми критериями оценки эффективности тренировки мышц мы считаем прямое измерение их силы. Представленные в работе результаты свидетельствуют о несомненной эффективности применяющихся больными методов тренировки дыхательных и скелетных мышц. Выяснилось, что эти прямые критерии оценки хорошо коррелируют с критериями

Таблица 5  
Мышцы вдоха в ходе ДР ХОБЛ (PmaxIn, см H<sub>2</sub>O)

| Группа                             | Исходно      | Через 4 нед. тренировки   | Через 12 нед. тренировки | Через 12 мес. после прекращения тренировки |
|------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|
| 1-я — Контрольная                  | -46,5 ± 14,4 | -41,8 ± 16,6              | -49,3 ± 9,7              | -40,6 ± 12,4*                              |
| 2-я — Обучение                     | -45,1 ± 10,9 | -47,9 ± 9,19              | -43,4 ± 18,4             | -46,5 ± 12,7 <sup>z</sup>                  |
| 3-я — Тренировка ДМ                | -49,2 ± 17,3 | -64,6 ± 18,9***           | -78,1 ± 19,4***          | -58,2 ± 16,5***                            |
| 4-я — Тренировка СМ                | -44,9 ± 11,7 | -49,1 ± 13,4 <sup>z</sup> | -54,2 ± 15,9***          | -46,1 ± 12,2 <sup>z</sup>                  |
| 5-я — Сочетание тренировки СМ и ДМ | -47,1 ± 15,4 | -62,9 ± 14,7***           | -80,1 ± 20,1***          | -61,7 ± 17,1***                            |

Примечание: Различия по сравнению с контрольной группой: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,005$ . Различия по сравнению с исходными показателями внутри группы (динамика показателей в ходе наблюдения): \* —  $p < 0,01$ , \*\* —  $p < 0,005$  (эти обозначения относятся к таблицам 6–10).

Таблица 6  
Толерантность к нагрузке в ходе ДР (6MWD, м)

| Группа                             | Исходно    | Через 4 нед. тренировки | Через 12 нед. тренировки | Через 12 мес. после прекращения тренировки |
|------------------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|
| 1-я — Контрольная                  | 334 ± 41,2 | 346 ± 50,5              | 328 ± 56,9               | 321 ± 44,8                                 |
| 2-я — Обучение                     | 322 ± 56,6 | 332 ± 44,4              | 330 ± 50,1               | 319 ± 24,7                                 |
| 3-я — Тренировка ДМ                | 342 ± 37,4 | 381 ± 47,2***           | 394 ± 26,2***            | 356 ± 34,9**                               |
| 4-я — Тренировка СМ                | 329 ± 21,7 | 401 ± 45,6***^          | 427 ± 50,6***^           | 361 ± 31,4***^                             |
| 5-я — Сочетание тренировки СМ и ДМ | 340 ± 44,2 | 412 ± 54,1***^          | 448 ± 56,1***^           | 384 ± 49,6***^                             |

Примечание: Различия по сравнению с 3-й группой (изолированная тренировка ДМ): ^ —  $p < 0,01$ .

Таблица 7  
Тяжесть одышки в ходе программ ДР (по шкале Борга, баллы)

| Группа                             | Исходно   | Через 4 нед. тренировки | Через 12 нед. тренировки | Через 12 мес. после прекращения тренировки |
|------------------------------------|-----------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|
| 1-я — Контрольная                  | 5,1 ± 1,6 | 4,7 ± 1,7               | 5,4 ± 1,9                | 5,8 ± 1,9 *                                |
| 2-я — Обучение                     | 5,1 ± 1,7 | 5,4 ± 1,8               | 4,6 ± 2,1                | 4,8 ± 1,4                                  |
| 3-я — Тренировка ДМ                | 5,1 ± 1,9 | 3,9 ± 2,4***            | 3,0 ± 2,3***             | 4,1 ± 1,7***                               |
| 4-я — Тренировка СМ                | 5,3 ± 0,9 | 3,1 ± 1,6***            | 2,6 ± 2,0***             | 4,6 ± 1,8***                               |
| 5-я — Сочетание тренировки СМ и ДМ | 4,9 ± 2,0 | 2,8 ± 1,8***            | 2,4 ± 1,9***             | 4,2 ± 2,2***                               |

**Таблица 8**  
**Тяжесть одышки в ходе программ дыхательной реабилитации (по шкале MRC, баллы)**

| Группа                             | Исходно    | Через 4 нед. тренировки | Через 12 нед. тренировки | Через 12 мес. после прекращения тренировки |
|------------------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|
| 1-я — Контрольная                  | 3,6 ± 1,1  | 3,9 ± 1,3               | 3,3 ± 1,4                | 3,8 ± 0,8                                  |
| 2-я — Обучение                     | 3,7 ± 0,7  | 3,4 ± 0,9               | 3,3 ± 1,1                | 3,8 ± 1,0                                  |
| 3-я — Тренировка ДМ                | 3,5 ± 0,79 | 2,7 ± 1,2***            | 2,5 ± 1,3***             | 3,0 ± 1,1***                               |
| 4-я — Тренировка СМ                | 3,6 ± 0,8  | 2,4 ± 1,1***            | 2,1 ± 1,4***             | 2,9 ± 1,5***                               |
| 5-я — Сочетание тренировки СМ и ДМ | 3,4 ± 0,89 | 2,4 ± 1,3***            | 2,2 ± 0,8***             | 3,3 ± 1,3***                               |

механики дыхания, средние величины которых не показали достоверных различий.

Не менее, а может быть, даже более важными прямыми критериями оценки являются измерение качества жизни больных ХОБЛ, а также страховые показатели, характеризующие потребность больных в стационарной, амбулаторной и скорой медицинской помощи. Эти критерии не только свидетельствуют о высокой эффективности рассмотренных здесь методов ДР, но и о достаточно тесной корреляции их с другими прямыми и косвенными критериями оценки. Вместе с тем, положительные изменения страховых показателей подтверждают, что представленные в этой работе методы ДР имеют самое серьезное медико-социальное значение.

Результаты исследования свидетельствуют также о важности предварительного и текущего обучения больных, что позволяет сделать выполняемые ими методы тренировки мышц осознанными, проводящимися правильно, а следовательно, и более эффективными. Именно поэтому нам трудно согласиться с результатами некоторых исследований, в которых отмечается, что больничная ДР эффективнее, чем амбулаторная или самостоятельная. Полагаем (и результаты исследования косвенно подтверждают это), что осознанные обучаемым больным методы ДР

позволяют успешно сместить основные усилия медицины при ХОБЛ из стационара в домашние условия. Это тем более важно, что по нашим данным эффективность обсуждаемых методов ДР требует планомерного подкрепления, которое больной выполняет сам, используя постоянно действующий телефон для консультаций.

### Выводы

1. У больных ХОБЛ имеется отчетливая корреляция между утомлением ДМ, степенью их обструкции, центральной инспираторной активностью, толерантностью к нагрузкам и массой тела.
2. Индивидуально подобранный режим тренировки ДМ должен входить в комплекс ДР, и наилучшие результаты получаются при сочетании этой тренировки с общетренировочным режимом для СМ верхних и нижних конечностей.
3. Предварительное обучение больных делает ДР более эффективной, что подтверждается оценкой прямых и косвенных критериев эффективности.
4. Страховые критерии свидетельствуют, что этот метод ДР позволяет сократить зависимость больных от стационарной, амбулаторной и неотложной медицины и улучшить их качество жизни.

**Таблица 9**  
**Жизненная активность в ходе ДР (шкала ADL, баллы)**

| Группа                             | Через 4 нед. тренировки                            | Через 12 нед. тренировки | Через 12 мес. после прекращения тренировки (изменение по сравнению с данными на момент завершения программы) |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Прирост показателя в сравнении с исходными данными |                          |                                                                                                              |
| 1-я — Контрольная                  | 16,9 ± 2,4                                         | 17,3 ± 2,8               | 17,6 ± 2,1                                                                                                   |
| 2-я — Обучение                     | 18,3 ± 1,2                                         | 19,1 ± 1,7               | 18,0 ± 2,4                                                                                                   |
| 3-я — Тренировка ДМ                | 18,8 ± 1,6***                                      | 19,2 ± 1,7***            | 18,6 ± 1,1***                                                                                                |
| 4-я — Тренировка СМ                | 19,4 ± 1,1***                                      | 20,1 ± 0,9***            | 18,9 ± 1,4***                                                                                                |
| 5-я — Сочетание тренировки СМ и ДМ | 18,9 ± 1,3***                                      | 20,9 ± 0,8***            | 19,1 ± 1,3***                                                                                                |

**Таблица 10**  
**Показатели обращения за медицинской помощью (прирост показателей в абсолютных числах в сравнении с годом, предшествующим ДР)**

| Группа                             | Обращения к врачам | Вызовы СП     | Длительность госпитализации, дни |
|------------------------------------|--------------------|---------------|----------------------------------|
| 1-я — Контрольная                  | 1,2 ± 0,5          | 1,4 ± 0,8     | 2,3 ± 1,9                        |
| 2-я — Обучение                     | 0,7 ± 0,6          | -2,8 ± 0,9**  | 2,4 ± 1,6                        |
| 3-я — Тренировка ДМ                | -2,9 ± 0,6**       | -3,4 ± 1,01** | -1,6 ± 0,89                      |
| 4-я — Тренировка СМ                | -2,2 ± 1,0**       | -2,9 ± 0,7**  | 1,9 ± 1,2                        |
| 5-я — Сочетание тренировки СМ и ДМ | -2,7 ± 0,7**       | -2,7 ± 0,88** | -3,7 ± 1,2**                     |

## Литература

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. СПб.: Невский диалект; 1998.
2. Albert R.K. *et al.*, ed. Clinical respiratory medicine. Philadelphia: Mosby; 2004. 450–453.
3. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1269–1276.
4. Hodgkin J.E., Celli B.K., Connors C.L., eds. Pulmonary rehabilitation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
5. Pardy R.L., Rivington R.N., Despas P.J. *et al.* Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow limitation. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 123: 421–425.
6. Berry M.J., Adajr N.E., Sevensky K.S. *et al.* Inspiratory muscle training and whole-body reconditioning in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1812–1816.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких. Тер. арх. 1998; 8:126–132.
8. Авдеев С.Н. Функциональные тесты оценки силы дыхательных мышц в клинической практике. Пульмонология 2004; 14 (4): 104–113.
9. Couillard A., Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. Eur. Respir. J. 2005; 26: 703–719.
10. Lincoln N.B., Gladman J.R.F. The extended activities of living scale: a further validation. Disabil. Rehabil. 1992; 14: 41–43.
11. Чучалин А.Г., Белявский А.С., Черняк Б.А. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования "ИКАР–ХОБЛ". Пульмонология, 2005; 1: 93–102.
12. Зильбер Э.К. Тренировка дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких: (метод. рекомендации для врачей). Петрозаводск: МЗ РК; 2000.
13. Cote C.G., Celli B.R. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. Eur. Respir. J. 2005; 26: 630–636.
14. Verill D., Barton C., Beasley W. *et al.* The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. Chest 2005; 128: 673–683.
15. Barnes P.J., Stockley R.A. COPD: current therapeutic interventions and future approaches. Eur. Respir. J. 2005; 25 (6): 1084–1106.

Поступила 16.12.05  
 © Зильбер Э.К., 2006  
 УДК 616.24-036.12-08

# Саламол Эко Легкое Дыхание®

Препарат первого выбора для снятия  
приступа бронхообструкции у пациентов с БА и ХОБЛ,  
в уникальном аэрозольном ингаляторе, активируемом вдохом

- быстрая и эффективная бронхолитическая терапия
- оптимальный профиль безопасности
- простота и удобство использования для всех категорий пациентов, включая пожилых и детей

## ДОЗИРОВКА:

**1–2 ингаляции  
«по потребности»  
не более 8 ингаляций  
в день**

**100 мкг/1 доза, 200 доз**

сальбутамол  
в бесрезоновом дозированном  
аэрозольном ингаляторе,  
активируемом вдохом



Регистрационный номер П № 014097/01-2002 от 7 июня 2002 г.

«Айвакс фармасьютикалс с.р.о.» (Чехия), входит в состав IVAX Corporation (США).  
107031 г. Москва, Дмитровский пер., 9, Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж.  
Телефон: (495) 234-97-13. Факс: (495) 234-97-11. e-mail: moscow\_office@ivax-cz.com

**IVAX**

# Инструкция по применению препарата

## Саламол Эко Легкое Дыхание®

### Название (МНН)

Сальбутамол (*Salbutamol*) 100 мкг / доза, 200 доз

Торговое название препарата: Саламол Эко Легкое Дыхание® (*Salamol Eco Easi Breathe*®)

### Лекарственная форма

Аэрозоль дозированный для ингаляций, активируемый вдохом (Легкое Дыхание).

### Состав

Активное вещество: сальбутамола сульфат 100 мкг — 1 доза.

Вспомогательные вещества: этанол, гидрофторалкан (HFA134a).

### Фармакотерапевтическая группа

$\beta_2$ -адреномиметик селективный.

### Показания к применению

Предупреждение и купирование бронхоспазма при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, эмфиземе легких.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, нарушения ритма (пароксизмальная тахикардия, полиморфная желудочковая экстрасистолия), миокардит, пороки сердца, аортальный стеноз, ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, тахиаритмия, декомпенсированный сахарный диабет, гипертиреоз, феохромоцитома, глаукома, эпилепсия, пилородуоденальное сужение, печеночная и / или почечная недостаточность, одновременный прием неселективных  $\beta_2$ -адреноблокаторов, беременность, детский возраст до 2 лет. С осторожностью — хроническая сердечная недостаточность, гипертиреоз.

### Способ применения и дозы

*Взрослым и детям старше 12 лет:* по 100—200 мкг Саламол Эко Легкое Дыхание (1—2 ингаляции) для купирования приступов удушья. Для контроля за течением астмы легкой степени тяжести — по 1—2 дозы 1—4 раза в сутки и средней степени тяжести заболевания — в той же дозировке в комбинации с другими противоастматическими препаратами. Для профилактики астмы физического усилия — за 20—30 мин до нагрузки 1—2 дозы на прием.

*Детям от 2 до 12 лет:* при развитии приступа бронхиальной астмы, а также для предотвращения приступов бронхиальной астмы, связанных с воздействием аллергена или вызванных физической нагрузкой, рекомендуемая доза составляет 100—200 мкг (1 или 2 ингаляции).

Суточная доза Сальбутамола не должна превышать 800 мкг (8 ингаляций).

### Побочное действие

При ингаляционном введении: тремор пальцев, который является типичным побочным эффектом для всех агонистов  $\beta_2$ -рецепторов. Может отмечаться головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тревожность, нарушение сна, бессонница, расширение периферических сосудов (гиперемия кожи лица), незначительное компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления. Могут развиваться реакции гиперчувствительности (включающие ангионевротический отек, крапивницу, эритему, заложенность носа, бронхоспазм, артериальную гипотензию, коллапс), мышечные судороги, тошнота, рвота, диспепсия. Ингаляционные препараты могут вызвать парадоксальный бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки полости рта и глотки (фарингит), кашель.

Терапия сальбутамолом может вызвать гипокалиемию, которая может представлять серьезную опасность для пациента, а также обратимые метаболические нарушения, например, увеличение концентрации глюкозы в крови.

Препарат может вызвать возбуждение и повышение двигательной активности у детей.

Возможно появление аритмий (включая фибрилляцию предсердий, наджелудочковую тахикардию и экстрасистолию).

### Срок годности

2 года

### Номер и дата регистрационного удостоверения

П №014097/01-2002 от 07.06.2002

## Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозом

ГНЦ РФ Институт иммунологии ФМБА, г. Москва

О.М.Kurbacheva, K.S.Pavlova, A.E.Shulzhenko

## Safety of allergen-specific immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis

### Summary

This is a study of safety of allergen-specific immunotherapy (ASIT) with aqueous pollen allergens using accelerated methods.

Retrospective analysis of 438 medical reports of patients with hay fever received ASIT with aqueous pollen allergens by accelerated methods was performed.

Local reactions occurred in 81.12 % of the patients, systemic reactions occurred in 7.83 % of the patients. In total, 3 060 (16.35 %) of local reactions and 48 (0.26 %) of systemic reactions were observed in 18,714 injections; of them, 28 (0.15 %) were moderate and 20 were mild. There were no cases of the acute anaphylaxis.

Conclusion. The risk of undesirable systemic reactions due to the ASIT is extremely low when keeping all the rules. The risk increases if the immunotherapy schedule is accelerated and high-dose regimes are used in highly sensitive subjects.

### Резюме

Цель. Исследование безопасности проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов ускоренным методом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 498 историй болезни больных поллинозом, которые получали курсы АСИТ водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов ускоренным методом.

Результаты. Местные реакции отмечали 81,12 % больных, получавших АСИТ, а системные реакции — 7,83 % пациентов. Всего на 18 714 инъекций отмечено 3 060 (16,35 %) местных реакций и 48 (0,26 %) системных реакций, из них 28 (0,15 %) — средней тяжести и 20 (0,11 %) легких реакций. Случаи анафилактического шока не зарегистрированы.

Заключение. Вероятность развития нежелательных системных реакций во время проведения АСИТ при соблюдении всех правил крайне низкая. Риск повышается с быстрым наращиванием дозы аллергена, достигая максимума при введении дозы равной 300–400 PNU, и уменьшается при проведении повторных курсов АСИТ.

### Введение

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии аллергии, так как действует не на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается собственно в патогенез заболевания, и поэтому влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции [1–4].

Клиническая эффективность АСИТ, по данным разных авторов, достигает 70–90 % и выражается в торможении внешних проявлений заболевания в период естественного воздействия аллергена и при уменьшении потребности в лекарствах. Проведение АСИТ приводит к улучшению качества жизни пациента, снижению затрат на медикаменты и медицинские услуги, предупреждает переход легких форм заболевания в более тяжелые, а также препятствует расширению спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента [2, 5]. Положительный эффект от АСИТ сохраняется в течение длительного периода (нескольких лет) [4].

В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут возникнуть нежелательные побочные

эффекты в виде местных или системных реакций. К местным реакциям относят те, которые возникают в месте введения аллергена и характеризуются местной гиперемией, иногда чувством зуда в области инъекции, признаками отека ткани [2].

Системные реакции — это реакции, возникающие вне области введения аллергена. Если эти реакции возникают, то они появляются в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях — спустя 30 мин. Обоснованным является подразделение системных реакций на те, которые не угрожают жизни пациента, и угрожающие (анафилактический шок, отек жизненно-важных органов — отек гортани, выраженный бронхоспазм). К системным могут быть отнесены такие реакции, как головная боль, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов. К умеренным признакам системных реакций относят легкие проявления ринита или бронхиальной астмы (пиковая скорость выдоха не ниже 60 % от должной величины или от индивидуального показателя в период стойкой ремиссии), хорошо контролируемые соответствующими лекарственными пре-

паратами (антагонистами  $H_1$ -рецепторов или ингибирующими агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов). Реакциям с более выраженной степенью проявления соответствуют крапивница, отек Квинке, нарушение бронхиальной проходимости (показатели пиковой скорости выдоха ниже 60 % от должной величины или от индивидуального показателя в период стойкой ремиссии), контролируемые соответствующим лечением. Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения в течение 1 сут. При возникновении системных реакций обязательным является пересмотр программы АСИТ для данного пациента [2].

По сравнению с многомиллионным числом инъекций аллергенов, осуществляемых ежегодно во всем мире, частота возникновения системных реакций является низкой. Так, по данным *L. Businco et al.* [6], на 12 286 инъекций (1 056 больных, получавших АСИТ) отмечено всего 10 (0,07 %) системных реакций, из них 1 (0,01 %) анафилактическая реакция.

В Саратовском аллергологическом центре частота анафилактического шока за 30-летний период работы составила 0,0007 % (общее число проведенных инъекций 438 030, из них на 146 010 инъекций — зарегистрирована одна анафилактическая реакция) [7].

## Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ 498 историй болезни больных поллинозом, наблюдавшихся в отделении аллергологии и иммунотерапии клиники ГНЦ Института иммунологии за 2000–2004 гг., которым проводилась АСИТ водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов производства Ставропольского НПО "Аллерген" ускоренным методом. Ускоренный метод АСИТ разработан *Ю.А. Порошиной и соавт.* в 1988 г. для проведения в аллергологическом стационаре [8]. Смесь аллергенов для инъекций готовят с учетом индивидуальной чувствительности. Начальная доза аллергена —  $10^{-6}$  0,2 мл, что соответствует 0,002 PNU (единиц белкового азота), конечная доза аллергена —  $10^{-1}$  1,0 мл, что соответствует 1 000 PNU. Больные получают инъекции аллергенов 2–3 раза в день с интервалом в 2 часа (см. табл. 1). С учетом индивидуальной переносимости лечения кратность инъекций может быть сокращена до 1 в день или 1 через день (по усмотрению лечащего врача). Суммарная курсовая доза аллергена составляет 5 955,55 PNU.

Под нашим наблюдением находилось 498 больных. Из них 157 человек имели пыльцевую бронхиальную астму, 288 — изолированный риноконъюнктивит, 22 пациента отмечали в сезон симптомы аллергической крапивницы, а 31 — атопического дерматита. Сенсибилизацию к аллергенам из пыльцы деревьев имели 261 человек, 233 — к аллергенам из пыльцы злаковых трав, 144 — к аллергенам из пыльцы сорных трав. АСИТ проводилась 142 паци-

ентам одновременно двумя, а 3 пациентам — тремя группами пыльцевых аллергенов.

## Результаты и обсуждение

Местные реакции отмечали 81,12 % больных, получавших АСИТ, а системные реакции — 7,83 % пациентов. Всего на 18 714 инъекций отмечено 3 060 (16,35 %) местных реакций (зуд, гиперемия, локальный отек в месте инъекции аллергена) и 48 (0,26 %) системных реакций, из них 28 (0,15 %) — средней тяжести (крапивница, затруднение дыхания или кашель, снижение артериального давления (АД) до 90 / 60 мм рт. ст. или повышение до 140 / 100 мм рт. ст., схваткообразные боли внизу живота) и 20 (0,11 %) легких реакций (заложенность носа, чихание, ринорея, слезотечение, зуд и / или отек век). Случаи анафилактического шока не зарегистрированы.

Частота развития побочных реакций зависела от степени сенсибилизации пациента и от клинических

**Таблица 1**  
**Примерная схема ускоренной АСИТ**  
**водно-солевыми экстрактами аллергенов**  
**(по Ю.А. Порошиной и соавт., 1988 г.)**

| День лечения | № инъекции | Разведение    | Доза (мл) аллергена | PNU в дозе |
|--------------|------------|---------------|---------------------|------------|
| 1            | 1          |               | 0,2                 | 0,002      |
|              | 2          | 1 : 1 000 000 | 0,4                 | 0,004      |
|              | 3          |               | 0,8                 | 0,008      |
| 2            | 4          |               | 0,2                 | 0,02       |
|              | 5          | 1 : 100 000   | 0,4                 | 0,04       |
|              | 6          |               | 0,8                 | 0,08       |
| 3            | 7          |               | 0,2                 | 0,2        |
|              | 8          | 1 : 10 000    | 0,4                 | 0,4        |
|              | 9          |               | 0,8                 | 0,8        |
| 4            | 10         |               | 0,2                 | 2          |
|              | 11         | 1 : 1 000     | 0,4                 | 4          |
|              | 12         |               | 0,8                 | 8          |
| 5            | 13         |               | 0,2                 | 20         |
|              | 14         | 1 : 100       | 0,3                 | 30         |
|              | 15         |               | 0,4                 | 40         |
| 6            | 16         |               | 0,5                 | 50         |
|              | 17         | 1 : 100       | 0,6                 | 60         |
|              | 18         |               | 0,7                 | 70         |
| 7            | 19         | 1 : 100       | 0,8                 | 80         |
|              | 20         |               | 0,9                 | 90         |
|              | 21         | 1 : 10        | 0,1                 | 100        |
| 8            | 22         |               | 0,2                 | 200        |
|              | 23         | 1 : 10        | 0,3                 | 300        |
|              | 24         |               | 0,4                 | 400        |
| 9            | 25         |               | 0,5                 | 500        |
|              | 26         | 1 : 10        | 0,6                 | 600        |
|              | 27         |               | 0,7                 | 700        |
| 10           | 28         |               | 0,8                 | 800        |
|              | 29         | 1 : 10        | 0,9                 | 900        |
|              | 30         |               | 1,0                 | 1 000      |

Таблица 2

*Частота развития побочных реакций во время проведения АСИТ у больных поллинозом с различными клиническими проявлениями*

| Пациенты                    | Всего           | Местные реакции          | Системные реакции    |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------|----------------------|
| С бронхиальной астмой       | 157 человек     | 131 человек (83,44 %)    | 12 человек (7,64 %)  |
|                             | 6 267 инъекций  | 1 187 инъекций (18,94 %) | 15 инъекций (0,24 %) |
| С риноконъюнктивитом        | 288 человек     | 230 человек (79,86 %)    | 24 человека (8,33 %) |
|                             | 10 551 инъекция | 1 523 инъекции (14,43 %) | 29 инъекций (0,27 %) |
| С аллергической крапивницей | 22 человека     | 21 человек (95,45 %)     | 0 человек (0 %)      |
|                             | 808 инъекций    | 186 инъекций (23,02 %)   | 0 инъекций (0 %)     |
| С атопическим дерматитом    | 31 человек      | 22 человека (70,97 %)    | 3 человека (9,68 %)  |
|                             | 1 088 инъекций  | 164 инъекции (15,07 %)   | 4 инъекции (0,37 %)  |
| Вся группа                  | 498 человек     | 404 человека (81,12 %)   | 39 человек (7,83 %)  |
|                             | 18 714 инъекций | 3 060 инъекций (16,35 %) | 48 инъекций (0,26 %) |

форм поллиноза. Так, развитие местных реакций было более характерно для пациентов с аллергической крапивницей и пылевой бронхиальной астмой (см. табл. 2).

Частота развития местных реакций не зависела от вида вводимого аллергена и была одинакова для пациентов, получавших АСИТ аллергенами пыльцы деревьев, злаков или сорных трав.

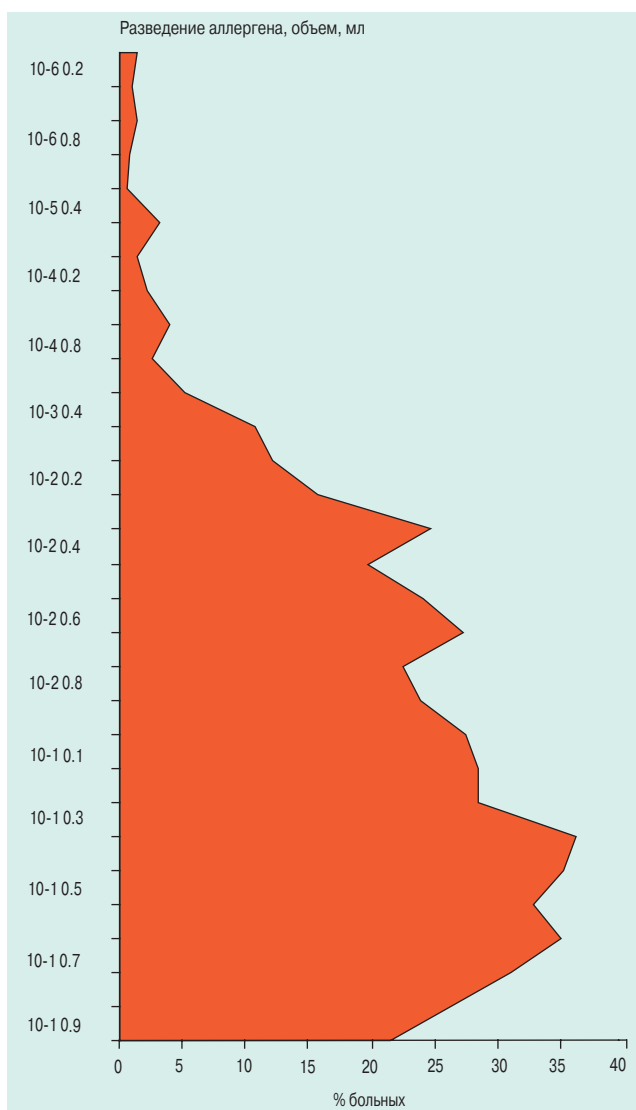


Рис. 1. Частота развития местных реакций во время проведения АСИТ пыльцевыми аллергенами ускоренным методом в зависимости от дозы вводимого аллергена

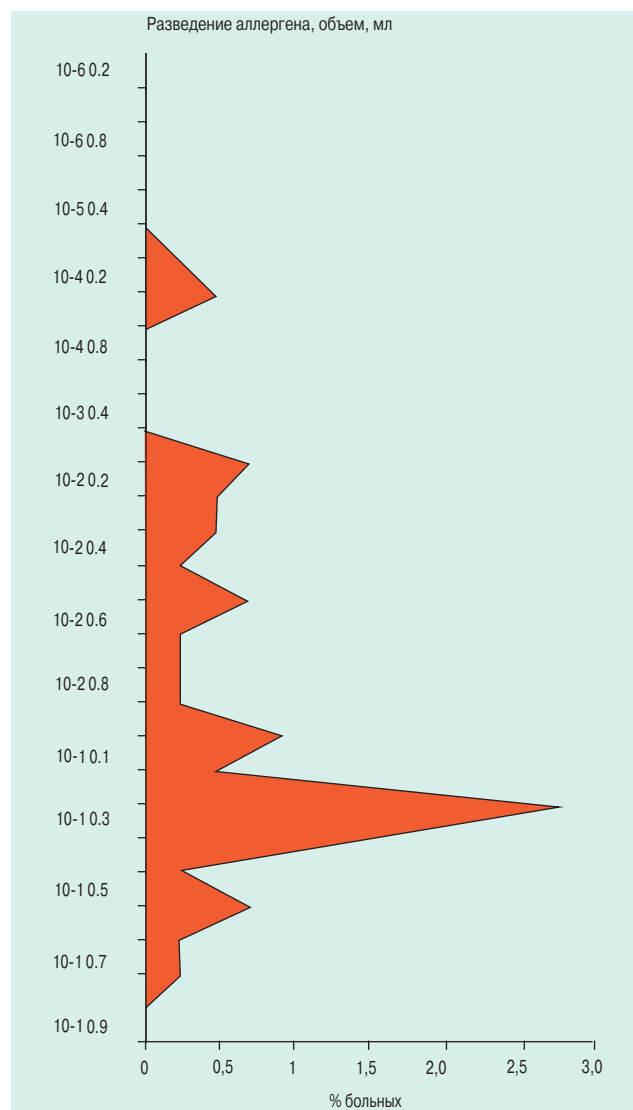


Рис. 2. Частота развития системных реакций во время проведения АСИТ пыльцевыми аллергенами ускоренным методом

Из 39 человек, у которых наблюдались системные реакции, 15 человек получали АСИТ аллергенами пыльцы злаковых, 6 человек — аллергенами пыльцы сорных, 10 человек одновременно аллергенами пыльцы злаковых и сорных трав, 4 — аллергенами пыльцы деревьев, 3 одновременно аллергенами пыльцы деревьев и злаков, и 1 человек одновременно получал АСИТ тремя группами аллергенов (пыльцы деревьев, злаков и сорных трав). Наиболее часто системные реакции отмечались при проведении АСИТ аллергенами пыльцы злаков (11,16 % пациентов от всех, получавших лечение аллергенами из пыльцы злаков) и сорных трав (11,81 % пациентов от всех, получавших лечение аллергенами из пыльцы сорных), по сравнению с проведением АСИТ аллергенами из пыльцы деревьев, при котором системные реакции отмечались лишь в 3,06 % случаев.

Вероятность развития побочных реакций повышается с увеличением дозы вводимого аллергена. Так, на начальных дозах аллергена, равных 0,002–4 PNU (разведение аллергена  $10^{-6}$  0,2– $10^{-3}$  0,4 мл), вероятность развития местных реакций крайне мала, но повышается с быстрым наращиванием дозы, достигая максимума в интервале от 200 ( $10^{-1}$  0,2 мл) до 1 000 PNU ( $10^{-1}$  1,0 мл) (см. рис. 1).

Вероятность развития системных реакций на начальных дозах аллергена также крайне низка и при ускоренной схеме введения аллергена достигает максимума при введении дозы, равной 300–400 PNU, что соответствует разведению аллергена  $10^{-1}$  0,3–0,4 мл (см. рис. 2).

При проведении повторных курсов АСИТ вероятность развития системных реакций уменьшается. Так, при проведении 1-го курса АСИТ системные реакции возникали в 9,76 % случаев, а при проведении 3-го курса — в 2,91 % случаев (см. табл. 3).

Существенной разницы между частотой развития местных реакций при повторном проведении АСИТ не выявлено (см. табл. 3), но можно отметить, что выраженность и продолжительность этих реакций была меньше, чем при проведении 1-го курса АСИТ. Возможно, это связано с тем, что местные реакции в большинстве своем неспецифичны и обусловлены качеством аллергена или балластными веществами.

У 3 пациентов, у которых наблюдались системные реакции, аналогичные реакции отмечались через год при проведении повторного курса АСИТ на тех же или более высоких дозах аллергена.

К провоцирующим факторам для развития системных реакций можно отнести несоблюдение пациентами гипоаллергенной диеты во время проведения АСИТ и употребление в пищу продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции. Возможно, что высокий процент системных реакций во время проведения АСИТ аллергенами пыльцы злаковых и сорных трав связан с трудностью исключения из рациона пищевых злаков или растительного масла. Пациентам с выраженной пищевой непереносимостью на время проведения АСИТ можно назначать препараты кромоглициевой кислоты перорально, как это рекомендуется при пищевой аллергии [9]. Рекомендуется предварительно проводить обследование органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и коррекцию выявленных нарушений до начала курса АСИТ.

Наличие и выраженность местных реакций не служит предвестником развития системных реакций. Местных реакций не отмечали 10 пациентов из 39, у которых во время проведения АСИТ возникали системные реакции. Однако появление выраженных и длительно сохраняющихся местных реакций является поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ.

Прием антигистаминных препаратов во время проведения АСИТ существенно снижает вероятность развития и меняет степень выраженности местных реакций [5, 10], но не может полностью предотвратить развитие системных реакций. Так, в 91,67 % наших пациентов, отметивших системные реакции, АСИТ проводилась на фоне приема антигистаминных препаратов, из них в 25 % случаев начало развития системных реакций было отсроченным (через 1,5–3 часа после введения аллергена).

Надо отметить, что в 7,69 % случаев не было выявлено никаких провоцирующих факторов для развития системных реакций. Поскольку АСИТ проводилась в специализированном стационаре специально обученным персоналом, то такие основные причины развития системных реакций, как нарушение протокола проведения АСИТ, введение очередной лечебной дозы аллергена на фоне обострения заболевания (в том числе, не только аллергического) и одновременное использование пациентами  $\beta$ -блокаторов, были полностью исключены.

Из 39 больных, у которых наблюдались системные реакции, 29 пациентам АСИТ была продолжена

**Таблица 3**  
**Частота развития побочных реакций при проведении повторных курсов АСИТ больным поллинозом**

| Пациенты      | Всего                          | Местные реакции                                   | Системные реакции                           |
|---------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1-й курс АСИТ | 297 человек<br>8 862 инъекции  | 237 человек (79,80 %)<br>1 449 инъекций (16,35 %) | 29 человек (9,76 %)<br>34 инъекции (0,38 %) |
| 2-й курс АСИТ | 156 человек<br>4 774 инъекции  | 118 человек (75,64 %)<br>796 инъекций (16,67 %)   | 7 человек (4,49 %)<br>9 инъекций (0,19 %)   |
| 3-й курс АСИТ | 103 человека<br>3 099 инъекций | 77 человек (74,76 %)<br>468 инъекций (15,10 %)    | 3 человека (2,91 %)<br>5 инъекций (0,16 %)  |

по индивидуальному графику, и только у 4 пациентов отмечались повторные системные реакции.

Все побочные реакции были быстро купированы назначением антигистаминных препаратов, а при необходимости, введением глюкокортикостероидов, бронхолитиков и адреналина. Никаких отсроченных эффектов, отразившихся на состоянии здоровья пациента и работе внутренних органов, зарегистрировано не было.

Подводя итоги, можно отметить, что вероятность развития нежелательных системных реакций во время проведения АСИТ при соблюдении всех правил крайне низкая. Риск повышается с быстрым наращиванием дозы аллергена, достигая максимума при введении дозы равной 300–400 PNU, и уменьшается при проведении повторных курсов АСИТ. Однако, учитывая даже столь низкий процент системных реакций, необходимо тщательно взвешивать показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае. Обязательным правилом для проведения АСИТ является то, что она должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения в условиях аллергологического кабинета или стационара. Немаловажным фактором для успешного проведения АСИТ является согласие пациента и полное его понимание важности этого лечения, возможного риска развития побочных реакций и необходимости проведения мероприятий по профилактике осложнений.

## Литература

1. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998.
2. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: (Пособие для врачей). М.; 2002.
3. Akdis M., Schmidt-Weber C., Jutel M. *et al.* Mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2004; 16 (2): 65–69.
4. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl. 44): 1–42.
5. Divanovic A., Melac N., Herman D. Cetirizine (20 mg/lj) versus placebo dans la prevention des reaction secondaires de la desensibilisation accelere aux vensius d'hymenopteres. *Rev. Franc. Allergol. Immunol. Clin.* 1997; 37 (6): 741–745.
6. Businco L., Zannino L., Cantani A. *et al.* Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1995; 6: 44–47.
7. Астафьева Н.Г. Роль мотивации пациента в проведении специфической вакцинации аллергии. *Пульмонология* 2004; 1: 99–104.
8. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Передкова Е.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов: (Метод. рекомендации). М.; 1988.
9. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М.: Медицина; 1991.
10. Reimers A., Hari Y., Muller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55: 484–488.

Поступила 08.07.05  
© Коллектив авторов, 2006  
**УДК 616-056.3-085.37**

А.Р.Татарский, С.Ю.Чикина

## Использование шагомера при оценке физической толерантности у легочных больных

ГУ НИИ пульмонологии Минздрава РФ, г. Москва

A.R. Tatarsky, S. Yu. Chikina

## Use of step counter to evaluate functional tolerance in respiratory patients

### Summary

The study was aimed at investigating the step counter application when evaluating functional tolerance in chronic respiratory patients. We examined 30 patients: 3 — with chronic bronchitis, 16 with chronic obstructive pulmonary disease, 5 with bronchial asthma, 2 — with cystic fibrosis, 2 — with pneumoconiosis and 2 — with interstitial lung disease — aged 18 to 70 (the mean age,  $49.3 \pm 10.2$ ).

All the patients were evaluated with spirometry, 6-minute walk test (6MWT), pulse oximetry before and after the 6MWT and the Borg scale. The 6-min walking distance (6MWD) was calculated simultaneously with lap count and using a step counter.

The mean 6MWD was 471.8 m according to lap count and 439.4 m according to the step counter. The difference was 32.4 m. We conclude that a technician should calculate the 6MWD only by one way in one patient while evaluating dynamics of functional tolerance. Thus, the step counter is an easy way to self-control of outpatient functional tolerance.

### Резюме

Целью исследования стало изучение возможности использования шагомера при оценке толерантности пациентов с хронической бронхолегочной патологией к физической нагрузке.

Обследовано 30 больных с различными бронхолегочными заболеваниями (3 человека с хроническим необструктивным бронхитом, 16 — с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 5 — с бронхиальной астмой, 2 — с муковисцидозом, 2 — с пневмокониозом, 2 — с интерстициальным фиброзом легких — в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст  $49,3 \pm 10,2$ ).

Всем больным проведены спирометрия, тест с 6-минутной ходьбой, пульсоксиметрия, до и после ходьбы, и оценка тяжести одышки по шкале Борга. Пройденное расстояние подсчитывали одновременно по количеству пройденных за 6 мин кругов и с помощью шагомера. Среднее расстояние, пройденное больными за 6 мин, составило 471,8 м при подсчете пройденных отрезков коридора и 439,4 м при подсчете расстояния с помощью шагомера, разница в измерениях составила 32,4 м.

Таким образом, при оценке физического статуса больных в динамике с помощью 6-минутного теста следует использовать ту же методику подсчета пройденного расстояния, что и при первом тестировании. Шагомер удобен в использовании, что позволяет рекомендовать его для самоконтроля переносимости физической нагрузки в амбулаторных условиях.

### Введение

Функция ходьбы — одна из основных функций организма человека, поэтому ограничение физической активности у пульмонологических пациентов представляет собой важную проблему, не только медицинскую, но и социально-психологическую.

Существует несколько методик для объективной оценки физического состояния пациента. Некоторые — кардиологический стресс-тест, кардиопульмональное нагрузочное тестирование — представляют собой полный анализ деятельности всех систем, вовлеченных в выполнение физической работы, и поэтому требуют сложного оборудования. При отсутствии технических возможностей проведения такого тестирования, а также при наличии противопоказаний к нему врач может определить функциональное состояние пациента более простым способом — с помощью внелабораторных нагрузочных тестов, среди которых наиболее удобными признаны тесты с ходьбой. Это функциональные нагрузочные тесты, которые оценивают функциональный статус, или

физические возможности пациента, главным образом, способность переносить физические усилия, которые обычно требуются в повседневной жизни. Ходьба — это именно такой вид нагрузки, который выполняется ежедневно всеми, кроме наиболее тяжелых больных. Тесты с ходьбой широко используются в пульмонологии, благодаря простоте выполнения, хорошей переносимости пациентами, сопоставимости с повседневными нагрузками и удовлетворительной корреляции результатов теста с состоянием пациента.

Тесты с ходьбой применяются для:

- оценки функционального состояния пациента и определения степени снижения его физических возможностей;
- оценки эффективности проводимого лечения;
- определения индивидуального прогноза выживаемости, в том числе перед операцией по уменьшению объема легочной ткани, резекцией легкого [1, 2];

- определения сроков трансплантации легких и установления очередности пациентов в листе ожидания [3].

Разработано множество разновидностей тестов с ходьбой: тесты с фиксированным временем (2-, 5-, 6-, 9- и 12-минутный), с фиксированным расстоянием (например, 100 м, полмили, 2 км), с различной регуляцией скорости ходьбы (скорость выбирает сам пациент; скорость задается исследователем; скорость ходьбы остается постоянной в течение всего тестирования или постепенно возрастает) [4]. Среди всех этих вариантов тест с 6-минутной ходьбой является самым оптимальным, поскольку он легко выполним, лучше переносится больными и больше других тестов с ходьбой соответствует повседневной активности [4].

Для проведения 6-минутного теста требуется минимум оборудования: хронометр либо секундомер, тонометр для контроля артериального давления (АД) и пульсоксиметр для оценки сатурации кислорода непосредственно на фоне физической нагрузки. Расстояние как результат теста можно подсчитать по числу пройденных пациентом дистанций, либо с помощью шагомера.

Целью нашего исследования стало изучение возможности использования шагомера при оценке толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической бронхолегочной патологией.

## Материалы и методы

Мы обследовали 30 больных с различными бронхолегочными заболеваниями: 3 человека с хроническим необструктивным бронхитом, 16 — с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 5 — с бронхиальной астмой, 2 — с муковисцидозом, 2 — с пневмокониозом, 2 — с интерстициальным фиброзом легких) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст  $49,3 \pm 10,2$  ( $M \pm SD$ )).

Всем больным проведены спирометрия и тест с 6-минутной ходьбой. Спирометрия выполнялась на спирометре *SuperSpiro* ("MicroMedical", Великобритания) в соответствии со стандартами Европейского респираторного общества (ERS) [5].

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в закрытом коридоре длиной 24 м в соответствии с рекомендациями Американского Торакального общества (ATS) [6]. В начале и конце теста измеряли сатурацию артериальной крови пульсоксиметром *OHMEDA-301, USA*. Выраженность одышки пациенты оценивали самостоятельно по шкале Борга. Учитывая определенную инертность пульсоксиметров [6], постнагрузочную сатурацию кислорода измеряли в течение последней минуты ходьбы. Пройденное расстояние (6-минутная дистанция — 6МД) подсчитывали одновременно по числу пройденных за 6 мин 24-метровых отрезков и с помощью шагомера *HJ-112-E "Omron"*, который прикреплялся к поясу либо карману пациента с помощью зажима. При использовании

шагомера мы предварительно определяли среднюю длину шага пациента, подсчитывая число шагов при прохождении одной 24-метровой дистанции.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы *Statistica 5.5* для *Windows*. Рассчитывали среднюю величину, стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты

По данным спирометрии, 10 пациентов имели бронхиальную обструкцию от легкой до среднетяжелой степени (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ от 68 до 39 %), у 20 пациентов бронхиальная проходимость не была нарушена (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ 70 % и более), рестриктивные изменения не определялись ни у кого.

Исходно, среднее значение сатурации артериальной крови в группе было в пределах нормы (не менее 93 %), на фоне физической нагрузки сатурация в целом существенно не изменилась (табл. 1), но у 1 пациента она снизилась до 88 %, у 2 — до 91 % и у 3 — до 92 %. Тяжесть одышки в среднем, исходно, соответствовала умеренно выраженной, после 6-минутной ходьбы одышка усилилась до среднетяжелой (см. таблицу).

Средняя 6МД составила 471,8 м при подсчете пройденных 24-метровых отрезков коридора и 439,4 м при подсчете с помощью шагомера. Оба эти результата умеренно коррелировали с выраженностью одышки по шкале Борга ( $r = 0,35$  и  $0,36$ , соответственно,  $p < 0,05$  в обоих случаях).

Шагомер не создавал помех пациентам во время ходьбы.

## Обсуждение

При измерении 6МД разными способами мы получили достаточно большую разницу в 32,4 м по сравнению с эффектом от лекарственной терапии. Напри-

**Таблица**  
**Основные антропометрические**  
**и функциональные данные пациентов**

| Показатель                           | $M \pm SD$        |
|--------------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет                         | $49,3 \pm 10,2$   |
| Рост, см                             | $176,2 \pm 6,8$   |
| Вес, кг                              | $80,2 \pm 18,9$   |
| 6МД, м                               |                   |
| по шагомеру                          | $439,4 \pm 86,6$  |
| по отрезкам коридора                 | $471,8 \pm 115,8$ |
| SatO <sub>2</sub> , %                |                   |
| в начале теста                       | $95,7 \pm 1,8$    |
| в конце                              | $94,6 \pm 3,2$    |
| Тяжесть одышки по шкале Борга, баллы |                   |
| в начале теста                       | $2,7 \pm 1,4$     |
| в конце теста                        | $4,4 \pm 1,7$     |
| ФЖЕЛ, %доп.                          | $94,8 \pm 19,5$   |
| ОФВ <sub>1</sub> , %доп.             | $76,8 \pm 30,7$   |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %           | $66,7 \pm 14,6$   |

мер, у больных ХОБЛ на фоне лечения ингаляционными стероидами в исследовании *P.L. Paggiaro et al.* [7] 6МД изменилась на 33 м. Такое различие в результатах измерения в нашем исследовании можно объяснить тем, что при использовании шагомера мы оперировали средней длиной шага, в то время как в процессе тестирования пациенты меняли скорость ходьбы и, вероятно, длина шага при этом также менялась. Безусловно, для уточнения этого факта требуются более масштабные исследования, но подобную разницу в измерениях следует иметь в виду и не менять способ измерения пройденного расстояния при повторных исследованиях у одного и того же пациента.

Вместе с тем, основное значение внелабораторных нагрузочных тестов — не столько в определении абсолютного уровня переносимой физической нагрузки, сколько в оценке динамики этого показателя на фоне лечения больных с разнообразной хронической бронхолегочной патологией, поскольку на сегодняшний день в мире не проведено исследований достаточной мощности, имеющих целью вычисление должных величин 6-минутного теста. Отдельные исследователи, занимавшиеся этой проблемой, обследовали ограниченные группы лиц [8], поэтому приводимые ими формулы для расчета должных величин нельзя с достоверностью использовать во всех клинических ситуациях.

Лечение и реабилитация большинства пульмонологических больных — процесс многолетний, а подчас и пожизненный, поэтому важно задействовать все стимулы для повышения заинтересованности больного в ежедневной терапии. Простота использования шагомера позволяет пациенту применять его в домашних условиях и с его помощью самостоятельно наблюдать за изменениями своих физических возможностей на фоне поддерживающей терапии. Таким образом, пациент получит наглядную и четкую иллюстрацию динамики своей физической активности, а также дополнительный стимул соблюдать лечебно-реабилитационные рекомендации. Посещение врача и мониторинг состояния пациента в условиях медицинского учреждения, даже в поликлинике, происходит с определенной периодичностью, а в остальное время больной остается один на один со своей болезнью. Возможность ежедневной количественной оценки своей физической ак-

тивности может оказать положительное влияние на психо-эмоциональное состояние пациентов и, следовательно, улучшить качество их жизни.

## Выводы

1. Рассчитанная по числу пройденных отрезков коридора с помощью шагомера 6МД может заметно отличаться от других методов, поэтому при повторных исследованиях следует использовать ту же методику, что и при 1-м тестировании.
2. Шагомер удобен в использовании, не вызывает помех при ходьбе, что позволяет рекомендовать его больным с хроническими бронхолегочными заболеваниями для самоконтроля переносимости физической нагрузки в амбулаторных условиях.

## Литература

1. Holden D.A., Rice T.W., Stelman K. et al. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774–1779.
2. Szekely L.A., Oelberg D.A., Wright C. et al. Preoperative predictors of operative morbidity and mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1997; 111: 550–558.
3. Kadikar A., Maurer J., Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 313–319.
4. Solway S., Brooks D., Lacasse Y., Thomas S. A quantitative systemic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119: 256–270.
5. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское общество угля и стали. Пульмонология 1993; прил.
6. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111–117.
7. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet* 1998; 351: 773–780.
8. Stevens D., Elpern E., Sharma K. et al. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1540–1543.

Поступила 15.02.06  
© Татарский А.Р., Чикина С.Ю., 2006  
**УДК 616.24-071**

# Лучше дышать! Меньше болеть! Легче жить!

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%<sup>2</sup>
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*<sup>1</sup>
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%<sup>1</sup>
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ<sub>1</sub> на 6%)<sup>1</sup>
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов<sup>1,3</sup>
- Повышает качество жизни<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Капрданов Н.И., Шабалова Л.А., Казарская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

<sup>2</sup> Quan T.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

<sup>3</sup> Paul K., Rietschel E., Ballmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol.169, p.719-725



**Пульмозим**  
дорназа альфа

Улучшает функцию легких  
при муковисцидозе  
Уменьшает частоту инфекций

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Базель, Швейцария)  
Представительство в Москве

125445 Москва, ул. Смольная, 24Д  
Тел.: (495) 258-27-77. Факс: (495) 258-27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Пульмозим (дорназа альфа):

**Международное непатентованное название:** Дорназа альфа (*Dornase alfa*).

**Торговое название препарата:** Пульмозим (*Pulmozyme*).

**Фармакотерапевтическая группа:** Муколитическое средство.

**Состав и форма выпуска:** Раствор для ингаляций в пластиковых ампулах 2,5 мг / 2,5 мл. В упаковке — 6 ампул. Ампула 2,5 мл с раствором для ингаляций содержит: Дорназы альфа — 2,5 мг (2 500 ЕД). Ампулы Пульмозима предназначены только для разового введения.

**Фармакологическое действие:** Пульмозим представляет собой фосфорилированную гликозилированную рекомбинантную дезоксирибонуклеазу (дорназу альфа), идентичную ДНКазе человека. Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который расщепляет внеклеточную ДНК.

**Фармакокинетика:** Системное всасывание дорназы альфа после ингаляции аэрозоля у человека невысоко.

**Показания:** Для улучшения функции дыхания у больных муковисцидозом в возрасте старше 5 лет, с показателем ФЖЕЛ не менее 40 % от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, врожденные пороки развития легких у детей, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов.

**Способ применения:** Ингаляционно, с помощью компрессорного ингалятора. Рекомендованная доза — 2 500 ЕД (2,5 мг) дорназы альфа 1 раз в сут., что соответствует ингаляции содержимого 1 ампулы. У некоторых больных старше 21 года лучшего эффекта лечения можно добиться при применении препарата 2 раза в сут. У большинства больных оптимального эффекта удастся достичь при постоянном ежедневном применении Пульмозима. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения Пульмозимом его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

**Побочное действие:** К часто наблюдавшимся нежелательным явлениям можно отнести фарингит и изменение голоса. Иногда отмечались ларингит и кожная сыпь, с зудом или без. После начала лечения Пульмозимом, как и любым аэрозолем, функция легких может несколько снизиться, а отхождение мокроты возрасти.

**Меры предосторожности:** На фоне лечения Пульмозимом необходимо продолжать регулярное медицинское наблюдение больных.

**Беременность и лактация:** Безопасность Пульмозима для беременных не установлена. Пульмозим следует назначать при беременности только по абсолютным показаниям. Назначать Пульмозим кормящим матерям не рекомендуется.

**Фармацевтическая несовместимость:** Пульмозим представляет собой водный раствор, который не должен разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и / или функциональным изменениям Пульмозима.

**Передозировка:** Случаев передозировки Пульмозима не было.

**Срок годности:** 2 года.

**Условия хранения:** Хранить в холодильнике при температуре 2—8 °С в защищенном от яркого света и недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача.

**Производитель:** "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Базель, Швейцария), Произведено "Дженентек Инк.", США.

Представительство в России: 125445, Смольная ул. д. 24Д. Тел. (495) 258-2777, факс: (495) 258-2771.

Пульмозим включен в "Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи" — Раздел XXVI, пункт 286.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №296 от 02.12.2004 г.

Ж.Т.Исакова<sup>1</sup>, О.А.Пак<sup>1</sup>, Э.У.Юсупова<sup>1</sup>, З.А.Гончарова<sup>2</sup>, А.Ф.Тумашова<sup>2</sup>, М.Д.Кожомкулов<sup>2</sup>, Д.К.Кожомкулов<sup>2</sup>, Т.Ч.Чубаков<sup>2</sup>, А.Ш.Алишеров<sup>2</sup>, J.Friedland<sup>3</sup>, А.А.Алдашев<sup>1</sup>

## Молекулярно-эпидемиологический анализ рифампицин устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на территории Кыргызской Республики

1 — Институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при Минздраве КР, г. Бишкек, Кыргызстан;

2 — Национальный центр фтизиатрии при Минздраве КР, г. Бишкек, Кыргызстан;

3 — Hammersmith Hospital, Лондон, Великобритания

Zh.T.Isakova, O.A.Pak, E.U.Yusupova, Z.A.Goncharova, A.F.Tumashova, M.D.Kozhomkulov, D.K.Kozhomkulov, T.Ch.Chubakov, A.Sh.Alisherov, J.Friedland, A.A.Aldashev

## Molecular epidemiological characterization of rpoB-mutations in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyz Republic

### Summary

The nature and frequency of mutations in the rpoB gene of *M. tuberculosis* vary considerably according to geographical locations. There is no information on the prevalence of specific mutations in the rpoB gene of MBT isolated from patients in Kyrgyz Republic. In this work we analyzed the distribution of mutations of rpoB gene of *M. tuberculosis* in Kyrgyz Republic. A total of 380 rifampicin-sensitive and 225 rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* samples were analyzed for identification and characterization of mutations of rpoB gene by biological microchip assay. The biochip test demonstrated 18 different types of mutations in 8 codons among the rifampicin-resistant samples in the study. The majority of mutations (180 of 225, or 80 %) were in two codons: 531 and 526, mainly in the codon 531 (137 of 225; 60.8 %). The Ser531>Leu (134 of 225; 59.4 %) mutation being by far the most common. Another group of mutations were in the codon 526 (43 of 225; 19.1 %). Five different types of mutations were found in the codon 526. There were: His526@Tyr-4.9 %, His526@Asp-4.9 %, His526@Arg-4.0 %, His526@Leu-3.5 %, and His526@Pro-1.8 %.

The third most common mutations were Leu511@Pro-6.3 %, and Asp516@Tyr-4.4 %. Other mutations found in the codons 533, 522, 513 and 512 were less frequent. These mutations found with a very low frequency comprised about 1.8 % of the total mutations of the 225 rifampicin-resistant samples.

### Резюме

Для разных стран характерна разная частота встречаемости отдельных мутаций гена rpoB *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Учитывая регионально-географические особенности распространения мутаций в гене rpoB, обуславливающих резистентность к рифампицину, мы изучили спектр мутаций гена rpoB микобактерий туберкулеза (МБТ), циркулирующих на территории Кыргызской республики (КР). Исследовано 605 образцов ДНК МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих в восьми регионах КР. Устойчивость МБТ к рифампицину идентифицировали методом биологических микрочипов. Методом биологических микрочипов выявлено 380 (62,8 %) чувствительных и 225 (37,2 %) рифампицин устойчивых штаммов МБТ. Среди проанализированных рифампицин устойчивых штаммов МБТ нам удалось выявить 18 различных типов мутаций, локализованных в 8 кодонах гена rpoB. При этом мутации в 531-м и 526-м кодонах встречались наиболее часто и обуславливали устойчивость к рифампицину в 80 % случаев. Среди всех рифампицин устойчивых штаммов у 137 из 225 (60,8 %) образцов обнаружена мутация в 531-м кодоне, при этом Ser531@Leu идентифицирована в 59,4 % (134 из 225) случаев. Вторым по частоте встречаемости является мутация в 526-м кодоне 19,1 % (43 из 225). В 526-м кодоне выявлено 5 различных типов мутаций: в том числе His526@Tyr — 4,9 %; His526@Asp — 4,9 %; His526@Arg — 4 %; His526@Leu — 3,5 %; His526@Pro — 1,8 %. Третьими по частоте встречаемости являются мутации в 516-м и 511-м кодонах. В 516-м кодоне выявлено Asp516@Tyr — 4,4 % и Asp516@Val — 0,8 % случаев. В 511-м кодоне основной мутацией является Leu511@Pro — 6,3 %. Мутации в 533, 522, 513, 512-м кодонах встречались редко. Частота встречаемости каждой из мутаций в 533, 522, 513-м кодонах среди всех рифампицин устойчивых штаммов составила всего 1,8 %, а мутация в 512-м кодоне встречалась в 1,4 % случаев.

### Введение

Проблема распространения штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), резистентных и полирезистентных к специфическим химиопрепаратам, является общепризнанной, а необходимость определения лекарственной устойчивости (ЛУ) в виду важности таких данных для успешного лечения больного не вызывает сомнений. В настоящее время известны гены МБТ, ответственные за формирование ЛУ к основным противотуберкулезным препаратам — изо-

ниазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, пипразинамиду и фторхинолонам [1].

Рифампицин является одним из ключевых препаратов, используемых в противотуберкулезной терапии, что обуславливает появления большого процента резистентных к нему штаммов. Устойчивость МБТ к рифампицину в 95 % случаев связана с мутациями в сравнительно небольшом фрагменте В-субъединицы РНК-полимеразы. Размер указан-

ного фрагмента составляет 81 пар оснований (27 кодонов) [2].

Мутации в отдельных кодонах различаются по своему значению. Мутации в 531, 526, 513-м кодонах обеспечивают высокий уровень резистентности к рифампицину [2, 3]. Больных, имеющих МБТ с подобными мутациями, рекомендуется лечить препаратами резервного ряда. Мутации в кодонах 522, 518, 516, 511-м сопровождаются низким уровнем устойчивости к рифампицину [4], поэтому для больных с этими мутациями рифампицин, несмотря на наличие мутации *groV*-гена, можно рассматривать как препарат выбора.

Современные методы генодиагностики резистентности к рифампицину основаны на детекции таких мутаций, большая часть которых компактно локализована в высоко консервативной области гена *groV* с 507-го по 533-й кодоны [5]. Более 90 % рифампицин устойчивых штаммов устойчивы также и к изониазиду, что позволяет рифампицин резистентные штаммы считать своеобразным индикатором множественной ЛУ.

Анализ данных литературы по определению типов мутаций, ответственных за резистентность к рифампицину, показал, что для разных стран характерна своя частота встречаемости отдельных мутаций.

В Российской Федерации [6, 7, 8], в Латвии [8], в Бразилии [9] и в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Япония, Корея, Тайвань) [10] преобладают мутации в 531-м кодоне. В этих странах наиболее часто обнаруживаются мутации, приводящие к замене серина на лейцин в 531-м кодоне. В США отмечается определенная географическая вариабельность мутаций в *groV* гене МБТ [11]. Так, в Нью-Йорке, Техасе, Нью-Мексико и Лос-Анджелесе выше частота мутаций в 526-м кодоне, причем большую часть составляют мутации, приводящие к замене гистидина на тирозин в 526-м кодоне. В штате Пенсильвания, преобладает мутация в 531-м кодоне. В Венгрии [12] превалирует мутация в 516-м кодоне, а в Греции [13] мутация в 508-м кодоне встречается чаще, чем в других европейских странах.

Таким образом, определение спектра мутаций в гене *groV* МБТ представляет не только клинический, но и определенный эпидемиологический интерес. Поскольку в разных географических областях распространены микобактериальные штаммы, несущие разные мутации, то для создания ДНК банка МБТ с различными мутациями в гене *groV*, обуславливающих резистентность к рифампицину, необходимо исследовать ДНК "местных" штаммов МБТ.

Выявление закономерностей изменений мутаций в гене *groV* МБТ позволит в перспективе прогнозировать распространение мутантных форм МБТ и поможет улучшить систему эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией.

Цель настоящей работы — определить спектр мутаций в гене *groV* МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих в разных регионах КР.

## Материал и методы

Всего на ЛУ к рифампицину обследовано 605 образцов ДНК МБТ. Из 605 клинических штаммов 225 были рифампицин устойчивые штаммы: в том числе из г. Бишкека ( $n = 64$ ), Чуйской области ( $n = 64$ ), Иссык-кульской области ( $n = 17$ ), Нарынской области ( $n = 22$ ), Таласской области ( $n = 12$ ), Ошской области ( $n = 12$ ), Джалал-Абадской области ( $n = 23$ ) и Баткенской области ( $n = 11$ ).

Выявление рифампицин-резистентных штаммов МБТ проводили с помощью метода биологических микрочипов, разработанного в институте молекулярной биологии им. В.А.Энгельгарта. Метод включал двухэтапную амплификацию участка гена *groV*, мутации, которые приводят к возникновению устойчивости к рифампицину. На 1-й стадии полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплификацию фрагмента гена *groV* МБТ, длиной 193 пар олигонуклеотидов, проводили с парой праймеров F105 и R273 на амплификаторе "Hybaid" (Англия). Далее, 2-ю стадию ПЦР проводили с праймерами R1398 и F1272, меченными флуоресцентным красителем Cy-5. Контроль результатов 1-й и 2-й стадии ПЦР проводили с помощью электрофореза в 2%-ном агарозном геле, с последующей визуализацией на транслюминаторе "Fluor-S MultiImager" фирмы "Bio-Rad" (США). Полученные меченные ампликоны гибридизировали с иммобилизованными на микрочипе олигонуклеотидами в течение 16 часов при температуре 37 °С. Результаты гибридизации регистрировали на портативном анализаторе биочипов с соответствующим программным обеспечением (Биочип-ИМБ, Россия).

Выделение ДНК из микобактерий туберкулеза, двух стадийный ПЦР анализ, ДНК-гибридизацию, визуализацию результатов гибридизации на "Чипдетекторе-03" проводили в НИИ молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии Минздрава КР.

Клинические штаммы МБТ получены от больных, находящихся на стационарном лечении в Национальном центре фтизиатрии, в Чуйском областном противотуберкулезном стационаре, а также от больных, поступивших на обследование в городской противотуберкулезный диспансер г. Бишкека. На стационарное лечение в Национальный центр фтизиатрии поступают больные со всех регионов КР.

## Результаты и обсуждение

Данные о частоте встречаемости рифампицин устойчивых штаммов МБТ приведены в табл. 1. У больных туберкулезом из разных регионов Кыргызстана частота встречаемости МБТ с ЛУ к рифампицину разная и колеблется от 4,9 % до 28,5 %. Из всех регионов Кыргызстана самый высокий показатель ЛУ МБТ к рифампицину был отмечен в Чуйской области и в г. Бишкеке и составил 28,5 %. Это в 5–6 раз больше, чем в других регионах республики. Возможно, высо-

**Таблица 1**  
**Частота встречаемости рифампицин устойчивых штаммов МБТ в различных регионах КР**

| Регион     | Кол-во образцов | % от общего кол-ва |
|------------|-----------------|--------------------|
| Бишкек     | 64              | 28,5               |
| Чуй        | 64              | 28,5               |
| Иссык-Куль | 17              | 7,5                |
| Нарын      | 22              | 9,8                |
| Талас      | 12              | 5,3                |
| Ош         | 12              | 5,3                |
| Джала-Абад | 23              | 10,3               |
| Баткен     | 11              | 4,9                |
| Всего      | 225             | 100                |

кий уровень рифампицин устойчивости связан с концентрацией в столице республики и прилегающей к ней Чуйской области внутренних и внешних мигрантов, более высокой плотностью населения, наличием учреждений пенитенциарной системы. По данным 2002 г. [14], заболеваемость туберкулезом среди заключенных превысила республиканский показатель в 30 раз (3 829,9 на 100 тыс.), а ЛУ МБТ среди данной категории больных составляет 60,2 %.

ЛУ к рифампицину обусловлена мутацией в гене *groV* МБТ. Кодоны, в которых обнаружены мутации к рифампицину, представлены в табл. 2. Всего в исследованной нами выборке выявлено 18 различных типов мутаций, затрагивающих 8 кодонов гена *groV*, из которых 15 — единичные нуклеотидные замены и 3 двойные мутации (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Спектр мутаций в гене *groV* МБТ и их распространенность на территории КР**

| Кодон                  | Общее кол-во (%) | Типы мутаций | Общее кол-во (%) |
|------------------------|------------------|--------------|------------------|
| 531                    | 137 (60,8)       | Ser531@Leu   | 134 (59,4)       |
|                        |                  | Ser531@Trp   | 3 (1,4)          |
|                        |                  | His526@Tyr   | 11 (4,9)         |
|                        |                  | His526@Asp   | 11 (4,9)         |
| 526                    | 43 (19,1)        | His526@Leu   | 8 (3,5)          |
|                        |                  | His526@Arg   | 9 (4,0)          |
|                        |                  | His526@Pro   | 4 (1,8)          |
| 511                    | 14 (6,3)         | Leu511@Pro   | 14 (6,3)         |
| 516                    | 12 (5,2)         | Asp516@Val   | 2 (0,8)          |
|                        |                  | Asp516@Tyr   | 10 (4,4)         |
| 512                    | 4 (1,8)          | Ser512>Thr   | 4 (1,8)          |
| 513                    | 4 (1,8)          | Gln513>Leu   | 1 (0,4)          |
|                        |                  | Gln513>Gly   | 3 (1,4)          |
| 533                    | 4 (1,8)          | Leu533>Pro   | 4 (1,8)          |
| 522                    | 3 (1,4)          | Ser522@Leu   | 3 (1,4)          |
| <b>Двойные мутации</b> |                  |              |                  |
| 531                    | 2 (0,8)          | Ser531@Leu   | 2 (0,8)          |
| 511                    |                  | Leu511@Arg   |                  |
| 531                    | 1 (0,8)          | Ser531@Leu   | 1 (0,4)          |
| 516                    |                  | Asp516@Thr   |                  |
| 513                    | 1 (0,8)          | Gln513@Gly   | 1 (0,4)          |
| 526                    |                  | His526@Cys   |                  |
| Всего                  | 225 (100)        | Всего        | 225 (100)        |

Доминирующей является мутация в 531-м кодоне, она выявлена у 137 из 225 (60,8 %) образцов МБТ, устойчивых к рифампицину. В 531-м кодоне наиболее часто встречается мутация, приводящая к замене Ser531>Leu (59,4 %). Штаммы МБТ с мутацией в 531-м кодоне встречались у больных туберкулезом, проживающих во всех регионах Кыргызстана, однако распространенность данной мутации в различных регионах сильно варьировала и составила от 33,5 % до 73 %. Наиболее часто (73 %) данная мутация обнаружена у больных туберкулезом из Баткенского региона. Это связано с тем, что в Национальный центр фтизиатрии (г. Бишкек) из регионов направляются, в основном, наиболее тяжелые больные с хроническим течением заболевания и неудачным лечением в прошлом. Неадекватное лечение индуцирует мутации МБТ, что приводит к возникновению приобретенной ЛУ. Действительно, 60 % больных туберкулезом из Баткенского региона имели хроническое течение заболевания и ранее уже лечились противотуберкулезными препаратами.

На 2-м месте по частоте встречаемости находятся мутации в 526-м кодоне. Распространенность данной мутации среди всех рифампицин устойчивых штаммов составила в среднем 19,1 % (43 из 225). Анализ распределения мутаций в 526-м кодоне показал, что мутация His526>Tyr встречалась в 4,9 %; His526>Asp в 4,9 %; His526>Arg в 4 %; His526>Leu в 3,5 %; His526>Pro в 1,8 % случаев. Штаммы МБТ с мутацией в 526-м кодоне встречались у больных туберкулезом со всех 8 регионов республики.

На 3-м месте по частоте встречаемости находятся мутации в кодонах 516-м (5,2 %) и 511 (6,3 %). Из двух мутаций, выявленных нами в 516-м кодоне, наиболее чаще встречается Asp516@Tyr. Мутация в 511-м кодоне представлено в основном заменой Leu511@Pro. Штаммы МБТ с мутациями в 516-м и 511-м кодонах встречались в 5 регионах Кыргызстана, но отсутствовали в Таласском, Джалал-Абадском и Баткенском регионах.

По литературным данным мутации в 533, 522, 513, 512-м кодонах являются редкими [15]. В нашем исследовании частота встречаемости каждой из мутаций в 533, 513, 512-м кодонах среди всех рифампицин устойчивых штаммов составила всего 1,8 %, а мутации в 522-м кодоне встречались в 1,4 % случаев.

Значительная часть мутаций в гене *groV* идентифицирована в штаммах МБТ, выделенных от больных туберкулезом, проживающих в г. Бишкеке и в Чуйской области (табл. 3). В этих двух регионах циркулируют МБТ с мутацией в 531, 526, 522, 516, 513, 512, 511-м кодонах. Одной из причин широкого распространения различных мутантных штаммов МБТ в этих регионах является высокий уровень внутренней миграции. Мигранты со всей республики стремятся осесть в г. Бишкеке или вокруг него. Они имеют временную прописку, или вообще прописки не имеют, и часто меняют место жительства. Как правило, многие из них, получив лечение толь-

Таблица 3

Типы и частота встречаемости мутаций гена *groV* МБТ, выявленных в различных регионах КР

| Регион                  | Кол-во образцов | Кодоны гена <i>groV</i> МБТ |      |      |      |     |     |     |     |
|-------------------------|-----------------|-----------------------------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
|                         |                 | 531                         | 526  | 516  | 511  | 513 | 512 | 522 | 533 |
| Бишкек                  | 64              | 64,0                        | 15,6 | 4,6  | 7,8  | 3,2 | 3,2 | -   | -   |
| Чуйская область         | 64              | 56,3                        | 25,0 | 6,25 | 4,7  | -   | 3,1 | 3,2 | -   |
| Иссык-Кульская область  | 17              | 52,9                        | 23,5 | 6,0  | 17,6 | -   | -   | -   | -   |
| Нарынская область       | 22              | 68,2                        | 13,6 | 4,6  | 4,6  | -   | -   | -   | 9,0 |
| Таласская область       | 12              | 66,6                        | 25,1 | -    | -    | -   | -   | -   | 8,3 |
| Ошская область          | 12              | 33,5                        | 8,3  | 16,7 | 8,3  | 8,3 | -   | -   | 8,3 |
| Джалал-Абадская область | 23              | 69,6                        | 26,0 | -    | -    | -   | -   | 4,4 | -   |
| Баткенская область      | 11              | 73,0                        | 9,0  | -    | -    | 9,0 | -   | -   | 9,0 |

ко в интенсивной фазе, возвращаются к месту своего постоянного проживания. Скученность населения и резко возросшая в последние годы внутренняя миграция населения в г. Бишкек и в Чуйскую область способствуют распространению туберкулезной инфекции в этих регионах. Больные туберкулезом, интенсивно перемещаясь в процессе своей жизнедеятельности, активизируют интенсивность передачи туберкулезной инфекции, и увеличивают число новых ее источников и очагов. Кроме того, высокая плотность населения в г. Бишкеке и в Чуйской области и продолжающиеся миграционные процессы способствуют быстрому распространению МБТ с различными видами мутаций.

Таким образом, данное исследование позволило выявить типы мутаций в гене *groV* МБТ у больных туберкулезом, проживающих в различных регионах КР. Среди проанализированных рифампицин устойчивых штаммов МБТ нам удалось выявить 18 различных типов мутаций, локализованных в 8 кодонах гена *groV*, что позволило нам создать базы данных штаммов МБТ с известными типами мутаций. Создание в Кыргызстане базы данных по мутациям в гене *groV* МБТ позволит улучшить контроль над распространением рифампицин устойчивых штаммов МБТ в различных регионах и в масштабе всей республики.

Профиль мутаций гена *groV* МБТ, выявленных в Кыргызстане, имеет сходство по частоте и спектру мутаций гена *groV* МБТ в Российской Федерации, на Украине и в Казахстане. Географическая близость, а также резко возросшая в последние годы миграция населения способствуют переносу и распространению лекарственно-устойчивых штаммов МБТ на территории государств СНГ.

## Заключение

Туберкулезная инфекция, обусловленная рифампицин устойчивыми штаммами, растет в разных регионах Кыргызстана разными темпами, соответствующими специфике современных демографических и социальных процессов. Из всех регионов Кыргызстана наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу наблюдается в Чуйской

области и в г. Бишкеке. В этих двух регионах по результатам проведенного биочип-анализа устойчивость МБТ к рифампицину составляет 28,5 %.

Определение ЛУ МБТ по мутациям в геноме (метод биологических микрочипов) позволит своевременно сделать правильный выбор лекарственных препаратов, улучшить исход лечения у таких больных и поможет пресечь дальнейшее распространение ЛУ штаммам МБТ.

Внедрение молекулярной эпидемиологии в практическую фтизиатрию Кыргызстана позволит по-новому оценить и прогнозировать эпидемиологические модели возможных направлений распространения рифампицин устойчивых штаммов МБТ на территории КР.

## Литература

1. Gillespie S.H. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: Clinical and molecular perspective. Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46 (2): 267–274.
2. Ramaswamy S., Musser J.M. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis. Tubercle Lung Dis. 1998; 79 (1): 3–29.
3. Bodmer T., Zurcher G., Imboden P. et al. Mutation position and type of substitution in the B subunit of the RNA polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis. J. Antimicrob. Chemother. 1995; 35: 345–348.
4. Михайлович В.М., Лапа С.А., Грядунов Д.А. и др. Использование методов гибридизации и ПЦР на специализированном ТБ-микрочипе для обнаружения рифампицин резистентных штаммов Mycobacterium tuberculosis. Бюл. экспер. биол. 2001; 1: 112–117.
5. Drobninski F.A., Wilson S.M. The rapid diagnosis of isoniazid and rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis — a molecular story. J. Med. Microbiol. 1998; 47: 189–196.
6. Скотникова О.И., Михайлович В.М., Носова Е.Ю. и др. Новые технологии определения лекарственной чувствительности Mycobacterium Tuberculosis. Пробл. туб. 2004; 6: 40–43.
7. Генерозов Э.В., Альтишлер М.Л., Говорун В.М. и др. Детекция и характеристика мутаций в гене *groV* резистентных к рифампицину клинических штаммов M. tuberculosis. Бюл. экспер. биол. 1999; 2: 39–42.
8. Tracavska T., Jansone I., Broka L. et al. Mutations in the *groV* and *katG* genes leading to drug resistance in

- Mycobacterium tuberculosis* in Latvia. J.Clin. Microbiol. 2002; 40 (12): 3789–3792.
9. Valim A.M., Rossettu M.R., Ribeiro M.O. et al. Mutations in the *rpoB* gene of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Brazil. J. Clin. Microbiol. 2000; 38 (8): 3119–3122.
  10. Qian L., Abe C., Lin T. et al. *rpoB* genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family isolates from East Asian countries. J. Clin. Microbiol. 2002; 40 (3): 1091–1094.
  11. Kapur V., Li L.L., Iordanescu S. et al. Characterization by automated DNA sequencing of mutation in the gene (*rpoB*) encoding the RNA polymerase B subunit in rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from New York City and Texas. J. Clin. Microbiol. 1994; 32: 1095–1098.
  12. Bartfai Z., Soomaskovi A., Kodmon C. et al. Molecular characterization of rifampin-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Hungary by DNA sequencing and the line probe Assay. J.Clin. Microbiol. 2001; 39 (10): 3736–3739.
  13. Matsiota-Bernard P., Vrioni G., Marinis E. Characterization of *rpoB* mutations in rifampin-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Greece. J. Clin. Microbiol. 1998; 36 (1): 20–23.
  14. Иманалиев М.Д., Гончарова З.К. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях Кыргызской Республики. В кн.: Туберкулез: Научные труды и материалы Международной конф. "Контроль над туберкулезом в странах Центрально-Азиатского региона", Чолпон-Ата, 22–25 мая 2003 г. Бишкек; 2003. 38–42.
  15. Taniguchi H., Aramaki H., Nikaido Y. et al. Rifampicin resistance and mutation of the *rpoB* gene in *Mycobacterium tuberculosis*. FEMS Microbiol. Lett. 1996; 144: 103–108.

Поступила 27.04.05  
© Коллектив авторов, 2006  
**УДК 579.852.21.044:615.33**

И.А.Климанов<sup>1</sup>, С.К.Соодаева<sup>1</sup>, А.В.Лисица<sup>1</sup>, В.Б.Кудрявцев<sup>2</sup>, А.Г.Чучалин<sup>1</sup>

## Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха

1 — ФГУ "НИИ Пульмонологии Росздрава", г. Москва;

2 — Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

*I.A.Klimanov, S.K.Soodaeva, A.V.Lisitsa, V.B.Kudryavtsev, A.G.Chuchalin*

## Standardizing of pre-analytic evaluation of exhaled breath condensate

### Summary

There are numerous problems regarding standardization of collection of exhaled breath condensate (EBC) and interpretation of results of its investigation despite the great interest to this field worldwide. Due to this, theoretical substantiation of standardizing the EBC pre-analytic evaluation is important. This article proposes a standardizing technique for the EBC collection and evaluation of fixed components of epithelium lining fluid. Considering several limitations, this technique could be used both for fundamental research and clinical practice.

### Резюме

Несмотря на пристальный интерес к исследованиям конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) в клинической практике, остается много вопросов по стандартизации методики сбора КВВ, интерпретации получаемых результатов и возможности сравнения данных различных исследований между собой. В этой связи несомненна актуальность теоретического обоснования стандартизации преаналитического этапа исследования КВВ.

В статье предложена методика стандартизации процедуры сбора КВВ и оценки нелетучих компонентов жидкости, выстилающей эпителий бронхов, что с учетом некоторых ограничений может использоваться как для теоретических изысканий, так и в клинической практике.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике заболеваний респираторного тракта, стандартизации и унификации лечебных схем, у многих пациентов затруднена ранняя диагностика [1]. Кроме того, для диагностики применяются в основном инвазивные методы (провокационные бронхоконстрикторные тесты, бронхоскопические исследования, биопсии). Поэтому, остается актуальной необходимость разработки чувствительных, простых и необременительных для пациентов неинвазивных методик. Информативно в этом отношении исследование различных биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Использование таких методик позволяет избежать проведения инвазивных исследований, снизить затраты на диагностику и, как следствие, улучшить прогноз, благодаря ранней медикаментозной терапии [1, 2].

К настоящему времени в КВВ обнаружено более 100 химических соединений, которые в той или иной степени отражают процессы, происходящие в респираторном тракте [2]. Несмотря на пристальный интерес к исследованиям КВВ в клинической практике и на все возрастающее число работ, посвященных данной проблематике, остается большое количество вопросов по стандартизации методики сбора КВВ, интерпретации получаемых результатов и возможности сравнения данных различных исследований между собой [3]. В доступных нам литературных источниках удалось обнаружить лишь единичные работы, в которых предприняты попытки стандарти-

зации процедуры сбора КВВ [4, 5, 6] и определения факторов, влияющих на концентрации исследуемых веществ в КВВ [7, 8].

В этой связи несомненна актуальность теоретического обоснования стандартизации преаналитического этапа исследования КВВ. Для решения этой задачи рассмотрим нелетучий, химически инертный компонент жидкости, выстилающей эпителий бронха (ЖВЭБ), находящийся в ней в концентрации  $X$  (Моль / л, или М) и оценим изменение этой концентрации в ходе конденсации выдыхаемого воздуха.

КВВ представляет собой жидкость, образующуюся в результате охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха, поэтому ее состав определяется составом выдыхаемого воздуха. С физической точки зрения выдыхаемый воздух представляет собой аэрозоль или аэродисперсную систему, состоящую из газообразной дисперсионной среды и взвешенной в ней жидкой дисперсной фазы (аэрозольные частицы), иначе говоря, это взвесь жидких частиц в газе [9].

Механизмы образования аэрозольных частиц в респираторном тракте и, соответственно, появление их в выдыхаемом воздухе подчиняются общим физическим закономерностям. Так, из молекулярной физики известны два способа образования аэродисперсных систем:

- конденсационный — образование капель жидкости из молекул перенасыщенного пара — способ "от малого к большому";

- диспергационный — измельчение твердых и / или жидких тел в ходе различных процессов — способ "от большого к малому" [9].

Из механизмов формирования аэрозоля следует, что диспергационные частицы, являясь отражением ЖВЭБ, вне зависимости от своего размера, содержат  $X$  М рассмотренного нами вещества, а конденсационные частицы — 0 М. Пары воды, находящиеся в выдыхаемом воздухе, также не содержат рассматриваемого вещества (0 М) (рис. 1, 2).

Далее, для упрощения модели, примем, что:

1. На образовавшихся диспергационных частицах, которые находятся в количестве  $n$  в одном выдохе, в ходе прохождения их по респираторному тракту не происходит процессов конденсации паров воды, т. е. не происходит разведения этих частиц.
2. Концентрация конденсационных частиц в выдыхаемом воздухе приближается к нулю и не происходит их слияния с диспергационными частицами.
3. При прохождении выдыхаемого воздуха через систему трубок при температуре около  $0^\circ\text{C}$  или невысоких отрицательных температурах из газовой фазы выдыхаемого воздуха конденсируются только пары воды, а аэрозольные частицы, попадая в конденсированные пары, сливаются и растворяются в образовавшейся жидкости.
4. Все аэрозольные частицы попадают в КВВ, т. е. КПД конденсора по аэрозольным частицам приближается к 100 %.
5. Пар выдыхаемого воздуха полностью конденсируется конденсором, т. е. КПД конденсора по парам воды приближается к 100 %.

Обозначим объем образующегося конденсата, как  $V_{\text{КВВ}}$  (л), а объем  $k$ -й диспергационной аэрозольной частицы как  $V_{\text{аэчастк}_k}$  (л), где  $k = 1, 2, \dots, n$ .

Рассчитаем измеряемую концентрацию ( $X_{\text{изм}}$ ) нелетучего вещества в образовавшемся КВВ с концентрацией  $X$  (М) в ЖВЭБ после образования КВВ за один выдох, при условии, что в  $k$ -ой частице объе-

мом  $V_{\text{аэчастк}_k}$  (л) —  $X_k$  (М). Исходя из представленного механизма формирования КВВ и используя определение молярной концентрации вещества [10], получаем, что измеренная в КВВ концентрация вещества  $X_{\text{изм}}$ , равна:

$$X_{\text{изм}} = \frac{\sum_{k=1}^n X_k * V_{\text{аэчастк}_k}}{V_{\text{КВВ}}}$$

Так как концентрация вещества для всех частиц одна и та же, то есть  $X_1 = X_2 = \dots = X_n = X$ , то

$$X_{\text{изм}} = \frac{X * \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}}{V_{\text{КВВ}}} \quad (1)$$

Напомним, что формула (1) описывает один выдох, а для  $j$  количества выдохов формула (1) приобретает вид:

$$X_{\text{изм}}^j = \frac{\left( \left( \frac{X * \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}^1}{V_{\text{КВВ}}^1} \right) * V_{\text{КВВ}}^1 + \left( \frac{X * \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}^2}{V_{\text{КВВ}}^2} \right) * V_{\text{КВВ}}^2 + \dots + \left( \frac{X * \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}^j}{V_{\text{КВВ}}^j} \right) * V_{\text{КВВ}}^j \right)}{V_{\text{КВВ}}^j}$$

Или

$$X_{\text{изм}}^j = \frac{\left( X * \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}^1 + X * \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}^2 + \dots + X * \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}^j \right)}{V_{\text{КВВ}}^j}$$

Где,  $V_{\text{аэчастк}_k}^1, V_{\text{аэчастк}_k}^2, \dots, V_{\text{аэчастк}_k}^j$  — объем  $k$ -ой частицы в 1-м, 2-м, ...,  $j$ -м выдохе;  $V_{\text{КВВ}}^1, V_{\text{КВВ}}^2, \dots, V_{\text{КВВ}}^j$  — объем образующегося конденсата за 1-й, 2-й, ...,  $j$ -й выдох;  $V_{\text{КВВ}}^j$  — суммарный объем конденсата за  $j$  выдохов;  $X_{\text{КВВ}}^j$  — измеряемая концентрация вещества за  $j$  выдохов.

В итоге для данной модели формирования КВВ получаем:

$$X_{\text{изм}}^j = \frac{X * \sum_{i=1}^j \left( \sum_{k=1}^n V_{\text{аэчастк}_k}^i \right)}{V_{\text{КВВ}}^j} \quad (2)$$

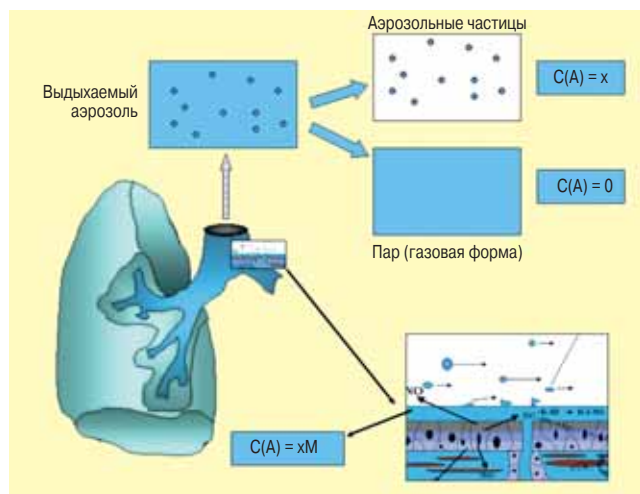


Рис. 1. Изменение концентрации нелетучего компонента ЖВЭБ в ходе формирования КВВ.  $C(A)$  — молярная концентрация рассматриваемого вещества

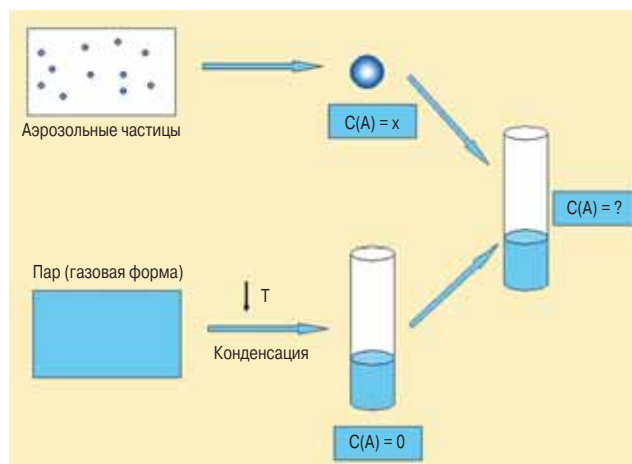


Рис. 2. Изменение концентрации нелетучего компонента ЖПЭБ в ходе формирования КВВ

Таким образом, для предложенной модели формирования КВВ удалось показать, что измеряемая концентрация рассматриваемого нелетучего вещества, находящегося в концентрации  $X$  (М) в ЖВЭБ, напрямую зависит от концентрации этого вещества в ЖВЭБ, суммы объемов аэрозольных частиц в выдыхаемом воздухе, и обратно пропорциональна конечному объему КВВ. Соответственно, чтобы исключить влияние указанных параметров на измеряемую концентрацию рассматриваемого вещества, преобразуем формулу (2) и приведем ее к следующему виду:

$$X = \frac{X_{изм}^j * V_{квв}^l}{\sum_{i=1}^j \left( \sum_{k=1}^n V_{аэчастиц_k}^j \right)} \quad (3)$$

Отметим, что формула (3) имеет помимо теоретического еще и практическое применение, так как все члены формулы (3), находящиеся в правой части уравнения, измеряемы практически. Показатель  $X_{изм}^j$  измеряется, исходя из того, какое вещество определяется в данном исследовании,  $V_{квв}^l$  — измеряется с помощью градуированных пробирок или другими способами измерения объема жидкости,

$$\sum_{i=1}^j \left( \sum_{k=1}^n V_{аэчастиц_k}^j \right)$$

регистрируется счетчиками аэрозольных частиц.

Однако в реальной ситуации формулы (2) и, соответственно, (3) имеют ряд ограничений, связанных с тем, что концентрация исследуемого нелетучего вещества неодинакова в различных выдыхаемых аэрозольных частицах. Причинами этого являются: неравномерное распределение исследуемого вещества на протяжении респираторного тракта, присутствие в измеряемом пространстве конденсационных частиц, не содержащих в себе интересующих нелетучих молекул, процессы конденсации на уже образовавшихся диспергационных частицах. Строгий количественный учет данных процессов представляется весьма затруднительным. Параметром, ограничивающим применение на практике формулы (3), является возможная разноразличность коэффициентов полезного действия (КПД) конденсаторов по аэрозольным частицам (КПД<sub>аэ</sub>) и по пару воды (КПД<sub>воды</sub>). КПД<sub>аэ</sub> представляет собой отношение количества аэрозольных частиц, попавших в конденсат, к коли-

честву аэрозольных частиц в выдыхаемом воздухе. КПД<sub>воды</sub> отображает отношение количества конденсата к количеству воды в выдыхаемом воздухе. В существующих конденсаторах КПД далек от 100 %. Так, для широко используемого в настоящее время конденсатора *EcoScreen*, этот параметр варьирует от 20 % до 40 % в зависимости от минутной вентиляции легких (МВЛ). Причем, чем выше МВЛ, тем ниже КПД, что, по всей видимости, связано со временем контакта выдыхаемого воздуха с охлаждающей поверхностью прибора [8].

Таким образом, предложенная методика стандартизации процедуры сбора КВВ и оценки нелетучих компонентов ЖВЭБ, при условии учета вышеупомянутых ограничений, может использоваться как для теоретических изысканий, так и в клинической практике.

## Литература

1. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М.; 2000.
2. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (3): 1693–1711.
3. Hyde R.W. I don't know what you guys are measuring but you sure are measuring it!" A fair criticism of measurements of exhaled condensates? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165 (5): 561–562.
4. Effros R.M., Hoagland K.W., Bosbous M. et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165 (5): 663–669.
5. Effros R.M., Biller J., Foss B. et al. A simple method for estimating respiratory solute dilution in exhaled breath condensates. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1500–1505.
6. Effros R.M., Dunning M.B. 3rd, Biller J., Shaker R. The promise and perils of exhaled breath condensates. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2004; 287 (6):1073–1080.
7. Schleiss M.B., Holz O., Behnke M. et al. The concentration of hydrogen peroxide in exhaled air depends on expiratory flow rate. Eur Respir J. 2000; 16 (6): 1115–1118.
8. McCafferty J.B., Bradshaw T.A., Tate S. et al. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentration. Thorax 2004; 59: 694–698.
9. Райс П. Аэрозоли. М.: Мир; 1987.
10. Степин Б.Д., Цветков А.А. Неорганическая химия. М.: Высшая школа; 1994. 608.

Поступила 12.04.06  
© Коллектив авторов, 2006  
**УДК 612.221.08**

## Эффективность вакцины "Пневмо-23" у рабочих с хронической обструктивной болезнью легких

Кафедра терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии УГМАДО; Городская поликлиника № 8, г. Челябинск

L.A.Stepanishcheva, G.L.Ignatova, N.S.Fedosova, I.V.Grebneva, V.N.Kovalenko, N.R.Sadrutdinova

## Efficacy of vaccination of workers with chronic obstructive pulmonary disease (preliminary report)

### Summary

The article contains results of use of Pneumo-23 vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) working at a large factory. The role of infectious agents in COPD exacerbations is considered. We have analyzed the rate and severity of exacerbations of COPD, clinical and functional parameters in vaccinated patients. Economic benefit of vaccination is demonstrated.

### Резюме

В статье представлены результаты применения вакцины "Пневмо-23" у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), работающих на крупном промышленном предприятии. Освещена роль инфекционного фактора в возникновении обострений этого заболевания. Проанализирована динамика частоты и тяжести обострений ХОБЛ, клинические и функциональные показатели у привитых вакциной "Пневмо-23". Приведены данные об экономической эффективности вакцинации у рабочих с ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из важнейших проблем здравоохранения. Заболевание развивается у предрасположенных лиц и проявляется кашлем, продукцией мокроты и нарастающей одышкой, имеет неуклонно прогрессирующий характер с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [1]. Обострения являются чрезвычайно характерной чертой ХОБЛ, ухудшают качество жизни больных и снижают состояние их здоровья. Инфекция бронхиального дерева рассматривается как одна из ведущих причин обострения ХОБЛ. У пациентов с обострениями ХОБЛ в 50—60 % выявляются бактериальные агенты, в 30 % — вирусная инфекция [2]. Наиболее часто из бактериальных агентов встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и другие [2].

В настоящее время активно разрабатываются мероприятия по профилактике обострений ХОБЛ. Большие перспективы в данном направлении связывают с вакцинацией [1]. Доказана эффективность противогриппозной вакцины, которая на 50 % сокращает число серьезных осложнений [3]. Изучается действие бактериальных вакцин. Применение пневмококковой вакцины при ХОБЛ уже вошло в стандарты Американского торакального общества [4]. Однако, данных об ее эффективности у пациентов с ХОБЛ в нашей стране еще недостаточно.

С 1983 г. в противоэпидемической практике ряда развитых стран (Франция, США, Англия, Канада, Финляндия) применялась полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина "Пневмо-23", производства фирмы "Авентис Пастер". Она содержит очищенные капсульные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 23 серотипов. Иммуитет развивается че-

рез 10—15 дней. Продолжительность защитного действия вакцины точно неизвестна. Рекомендуемые сроки повторной вакцинации от 3 до 5 лет [5]. С 1999 г. эта вакцина разрешена к практическому применению в России.

Целью исследования явилось изучение эффективности применения вакцины "Пневмо-23" у пациентов с ХОБЛ, работающих на крупном промышленном предприятии.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на моторном заводе объединения Челябинский тракторный завод, работники которого имели постоянный контакт с профессиональными вредностями. Согласно санитарно-гигиенической характеристике условий работы, основными факторами были абразивная и металлическая пыль, повышенный уровень шума и вибрация.

Первый этап включал разработку компьютерной программы скринингового обследования рабочих на предприятии. Скрининг проводился в рамках планового профилактического осмотра и помимо стандартного обследования включал анкетирование (Респираторный вопросник госпиталя "Святого Георгия" на определение качества жизни), подсчет индекса курильщика, проведение теста Фагерстрема для уточнения степени табачной зависимости, пикфлоуметрию, спирографию с бронходилатационным тестом, определение насыщения артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), ЭКГ и рентгенографическое исследование органов дыхания. Диагноз и классификация ХОБЛ основывались на критериях Российской Федеральной программы (2004 г.). Всего были обследованы 2 584 рабочих предприятия, что

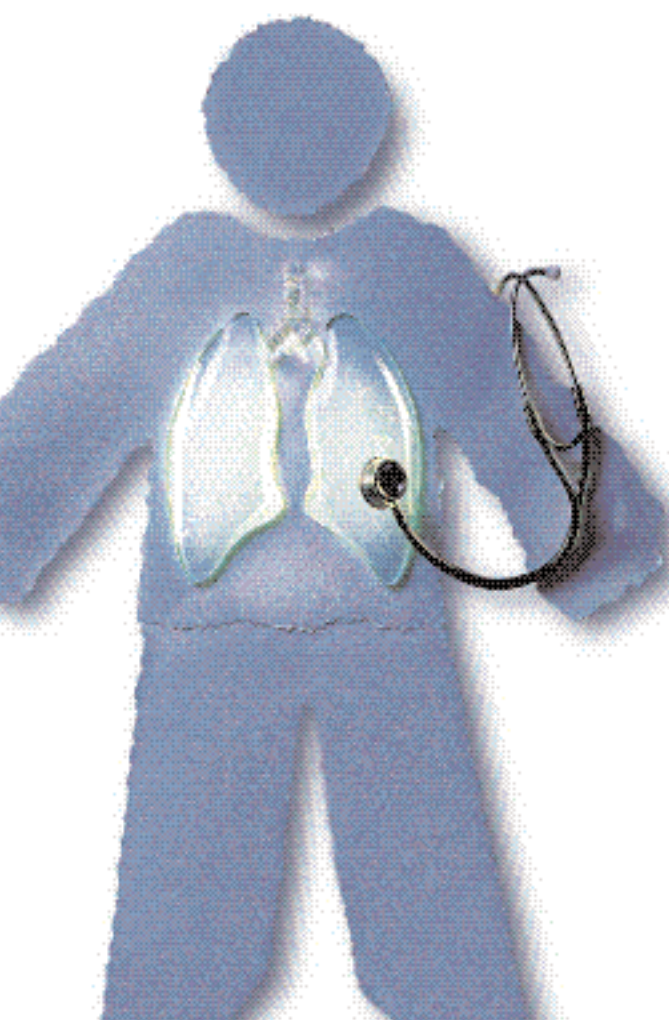


# ПНЕВМО 23

французская вакцина против пневмококковой инфекции

- Защита от 23 наиболее опасных серотипов пневмококков
- 7–10 кратное снижение заболеваемости ОРЗ в группах риска
- Эффект санации респираторного тракта, подтвержденный российскими исследованиями
- Доказанная эффективность применения в комплексе лечения хронических заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ, сахарный диабет и др.)
- 2,6–кратное снижение затрат на лечение обострений ХОБЛ
- Пастеровское качество

## Больше, чем вакцина против пневмонии



Французская компания санofi пастер – крупнейший мировой производитель вакцин. У истоков компании стоял великий французский ученый Луи Пастер. Компания имеет 120-летний опыт производства иммунобиологических препаратов. В России санofi пастер предлагает вакцины против 10 инфекций.

**Горячая линия: (495) 937 70 07**

[www.privivka.ru](http://www.privivka.ru)



составило 27,3 % от числа работающих на заводе. Необходимо отметить, что распространенность ХОБЛ на предприятии составила 16,5 %, причем мужчины болели в 2 раза чаще, чем женщины.

На втором этапе, начиная с 2001 г., всем больным проводилась ежегодная вакцинация против гриппа, благодаря которой существенно снизилось число обострений ХОБЛ, а уровень заболеваемости гриппом на предприятии не превысил 13,6 %, что меньше на 28,3 % по сравнению с предыдущими годами. В 2005 г. была проведена иммунизация против пневмококковой инфекции вакциной "Пневмо-23", в которой приняли участие 243 человека, страдающих ХОБЛ. Контрольную группу составили 32 человека с ХОБЛ, не прошедших вакцинацию и работающих на этом же предприятии. Группы были сопоставимы по возрасту, стажу работы на предприятии, длительности, тяжести заболевания (таблица).

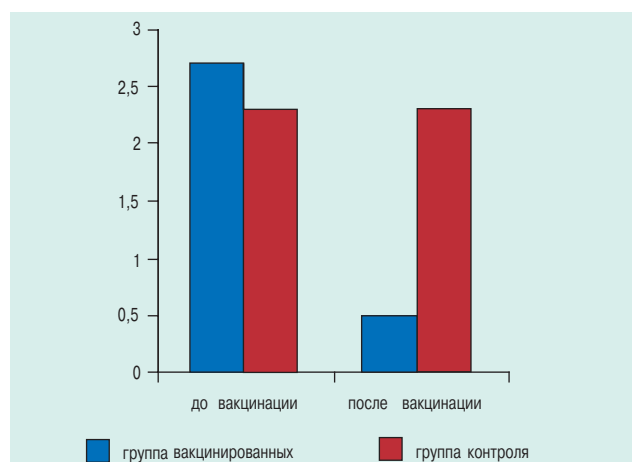
Как видно из таблицы, возраст больных составил в среднем 52,37 года; стаж работы у большинства — 23,10 года. Этот длительный профессиональный контакт с промышленными irritантами ведет к развитию патологических воспалительных процессов в стенке бронхов и к снижению показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Курящих пациентов было на 31 % меньше в группе вакцинированных, у 172 рабочих (70,81 %) этой же группы отмечен высокий индекс курения — выше 120, что свидетельствует о высоком риске развития ХОБЛ. Основная часть пациентов (97,10 %) имела показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), соответствующие 1-й и 2-й стадиям ХОБЛ.

В качестве критериев клинической эффективности вакцинации использовались:

- дневники самонаблюдения, где пациенты оценивали выраженность симптомов обострения хронического заболевания в баллах;
- осмотр врача с оценкой частоты и тяжести обострений ХОБЛ, данных физикального обследования;
- исследование функции внешнего дыхания с выполнением бронходилатационного теста;
- определение насыщения артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) до и после 6-минутного шагового теста;
- исследование фармакоэкономики вакцинопрофилактики;

**Таблица**  
**Характеристика обследуемых пациентов**

| Показатель                    | Группы рабочих             |                       |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                               | вакцинированные<br>n = 243 | контрольная<br>n = 32 |
| Возраст, лет                  | 52,06 ± 1,25               | 52,69 ± 1,09          |
| Стаж работы, лет              | 24,30 ± 2,18               | 21,90 ± 2,45          |
| Длительность заболевания, лет | 7,42 ± 1,26                | 7,38 ± 1,25           |
| FEV <sub>1</sub> , %          | 69,23 ± 1,74               | 69,41 ± 1,82          |
| Индекс Тиффно, %              | 68,11 ± 1,23               | 67,93 ± 1,36          |



**Рис. 1.** Частота обострений у обследуемых рабочих до и после вакцинации

Следует отметить, что планируется изучение иммунограммы крови и слюны у вакцинированных в динамике.

Полученные данные обрабатывались статистически с использованием пакета программ *Statistica 6.0*, применялись методы параметрической и непараметрической статистики.

## Результаты исследования

Динамика клинических показателей оценивалась исходно и через 9 мес. после вакцинации. Рабочие после иммунопрофилактики отмечали улучшение самочувствия, что проявлялось в снижении интенсивности кашля, уменьшении вязкости мокроты и лучшем отхождении ее, незначительном уменьшении одышки. Количество обострений ХОБЛ достоверно снизилось в 4,8 раза и составило 0,5 на одного привитого, а в группе контроля — 2,4 при  $p < 0,05$  (рис. 1).

При анализе тяжести обострений ХОБЛ в группе вакцинированных не было подъема температуры, выраженной одышки и пациенты лечились амбулаторно и нередко продолжали работать. Уменьшение количества обострений и тяжести клинических проявлений привело к замедлению прогрессирования заболевания и улучшению показателей ФВД.

Положительная динамика клинической картины коррелировала с функциональными показателями, что выражалось в достоверном повышении ОФВ<sub>1</sub> при  $p < 0,05$  (рис. 2).

Исследования фармакоэкономики иммунизации у рабочих с ХОБЛ показали, что у пациентов, прошедших вакцинацию, по сравнению с лицами контрольной группы, отмечалась значительная экономия средств на предотвращение обострения. Так, суммарные затраты на одного больного ХОБЛ по данным ФОМС (по Челябинской области), вошедшего в исследование, состояли из среднегодовых затрат на госпитализацию (1 462,6 р.), среднегодовых затрат на амбулаторную помощь (277,2 р.) и среднегодовых затрат на обслуживание вызовов на дом при обострении (400,3 р.).

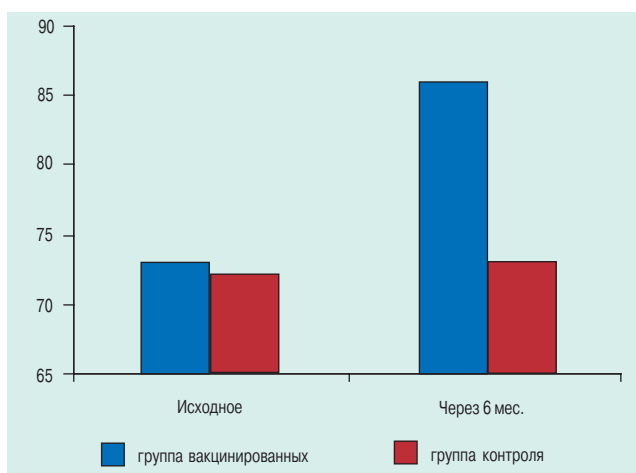


Рис. 2. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у обследуемых

Критерий "затраты—эффективность" для группы контроля составил:

$CEA1 = 1462,6 + 277,2 + 400,3 / 1,53 - 1,48 = 4\,280,2$  р. за одно предотвращенное обострение ХОБЛ.

Критерий "затраты—эффективность" для вакцинированных лиц составил (CEA2) 1 653,1 р., следовательно уменьшение затрат в 2,6 раза на предотвращение обострений у рабочего, прошедшего вакцинацию, доказывает экономическую эффективность иммунизации при ХОБЛ.

При проведении специфической иммунопрофилактики у 8 (3,29 %) человек отмечалась местная ре-

акция в виде покраснения в месте инъекции, которая наблюдалась 1–2 дня и исчезала, других реакций и осложнений не наблюдалось.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают эффективность применения вакцины "Пневмо-23" у пациентов с ХОБЛ. Достигнуто достоверное снижение частоты обострений, повышение ОФВ<sub>1</sub> и уменьшение затрат на предотвращение одного обострения в год в 2,6 раза.

## Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина М.; 2003. 15–17.
2. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 2003. 69–93.
3. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа *b* инфекций у лиц с хронической патологией. Журн. Эпидемиол. и вакцинопрофилактик. 2004; 6 (19): 24–27.
4. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 171–214.
5. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. Пульмонолог. и аллергол. Атмосфера. 2005; 35–38.

Поступила 10.03.2006  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.24-036.12-085.37

## Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты Российского национального исследования

ММА им. И.М.Сеченова

A.N.Tsoy, V.V.Arkipov, E.V.Gavrishina, M.G.Averyanov

## Efficacy of Symbicort in real clinical practice: results of Russian National trial

### Summary

Clinical trial settings substantially differ from real clinical practice. Our aim was to assess efficacy of formoterol/budesonide (Symbicort) in real clinical conditions. The study was prospective and observational and involved patients with asthma over 18 yrs notwithstanding asthma severity and clinical type who were firstly administered Symbicort from May to August, 2005, and general practitioners, pneumologists, allergists of 120 centers of Russian Federation. The researches have not influenced the selection of patients and dosage of the medication. The efficacy of the treatment was assessed with questionnaires answered both by doctors and patients before and 12 to 16 wks after starting the therapy with Symbicort. Data from 1045 asthma patients were gained (the mean age, 50.3 yrs, 32 % of males). The average duration of the patient's participation at the study was 12.96 wks. The results showed that 13.2 % of the patients received in average 185.3 (172–198.6) mcg of Symbicort daily, the rest 86.8 % of the patients were given 507.9 (493.8–522.1) mcg daily which were significantly lower compared with previously taken doses of inhaled steroids. Symbicort decreased the need in short-acting beta-agonists 3.4-fold. The number of symptom-free days arise in severe asthma 4.8-fold, in mild and moderate asthma 2.5- and 3.5-fold correspondingly. The rate of asthma exacerbations reduced 14.8-fold, the number of hospitalizations decreased from 219 to 11 cases for 2 months, the number of attendance of a doctor reduced 2.6-fold, the number of ambulance calls diminished from 468 to 24 for 2 months. As a result, 91.1 % of the doctors and 91 % of the patients assessed the treatment with Symbicort as effective, 95.6 % were going to continue its use. Therefore, Symbicort allows better control of asthma with lower doses of ICS; it is apparently the most useful and effective medication for outpatients.

### Резюме

Условия проведения клинических исследований существенно отличаются от реальной клинической практики. Мы поставили перед собой цель исследовать эффективность формотерола / будесонида (Симбикорт) именно в условиях реальной практики. Исследование было проспективным наблюдательным. Исследователи лишь оценивали результаты назначения Симбикорта больным бронхиальной астмой (БА), никак не влияя на отбор пациентов и выбор дозы препарата. В исследовании участвовали участковые терапевты, пульмонологи, аллергологи и любые больные БА старше 18 лет независимо от формы и тяжести астмы, которым с мая по август 2005 г. был впервые назначен Симбикорт. Эффективность терапии оценивалась по анкетам, которые заполняли как врачи, так и сами пациенты, до и через 12–16 нед. после начала лечения Симбикортом.

Исследование проводилось в 120 центрах Российской Федерации. Проанализированы данные 1 045 больных (средний возраст 50,3 года, 32 % мужчины). Продолжительность участия больного в исследовании составила в среднем 12,96 нед. Как показала оценка анкет, 13,2 % больных Симбикорт был назначен в среднесуточной дозе 185,3 (172,0–198,6) мкг будесонида, остальным 86,8 % — 507,9 (493,8–522,1) мкг / сут. Дозы Симбикорта были существенно ниже, чем дозы иГКС, которые больные получали до начала исследования.

Применение Симбикорта снизило потребность в ингаляциях  $\beta$ -агонистов короткого действия в среднем в 3,4 раза. Число дней без симптомов астмы увеличилось при тяжелом течении БА в 4,8 раза, при легком и умеренном в 2,5 и 3,5 раза, соответственно. Число обострений БА сократилось в среднем в 14,8 раза, число госпитализаций с 219 до 11 случаев за 2 мес, число вызовов скорой медицинской помощи с 468 до 24 случаев за 2 мес., число посещений поликлиники снизилось в 2,6 раза. В целом 91,1 % врачей и 91 % больных оценили терапию Симбикортом как эффективную, а 95,6 % заявили о своем желании продолжить его использование. Таким образом, Симбикорт позволяет лучше контролировать течение БА при меньших дозах иГКС, что делает его наиболее удобным и эффективным препаратом для амбулаторной практики.

Результаты целого ряда рандомизированных клинических исследований противоастматических препаратов могут вызывать определенное недоумение практических врачей. Например, в исследовании *GOAL* [1] при использовании сальметерола / флутиказона (Серетид) в течении 1 года у 25–50 % больных удалось добиться полного отсутствия симптомов бронхиальной астмы (БА). В другом исследовании — *STEP* [2] при использовании формотерола / будесонида (Симбикорт) доля дней, в течение которых больные не использовали короткодействующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы, достигала 60 % от общей продолжительности исследования. В исследовании *CONCEPT* [3] при терапии сальметеролом / флутиказоном и формотеро-

лом / будесонидом доля бессимптомных дней составила 68,5 % и 51,8 % от общей продолжительности исследования, соответственно. Даже использование для терапии БА только одного будесонида обеспечивает больным в условиях клинических исследований до 47 % дней без использования средств скорой помощи [2]. Между тем в реальной жизни эффективность рутинной противоастматической терапии оказывается значительно ниже. Это подтверждают данные крупных эпидемиологических исследований, проведенных в США (опрошено 115 902 семей [4]) и Западной Европе (опрошено 5 312 больных БА [5]), которые показали, что даже в странах с развитой системой здравоохранения уровень контроля за симптомами БА у

больных в целом невысок: у 30 % опрошенных по крайней мере 1 раз в нед. отмечались ночные симптомы БА, 29 % больных в течение года пропускали работу / учебу из-за БА, а 46 % опрошенных сообщили о том, что заболевание ограничивает их физическую активность. По оценкам *K.F.Rabe et al.*, в 2000 г. адекватный контроль по критерию *GINA* в клинической практике был достигнут лишь у 5 % больных [5].

Условия проведения клинических исследований существенно отличаются от реальной клинической практики.

Исследователи, проводящие клинические исследования вынуждены строго придерживаться предписаний протокола. В клинических исследованиях ошибки в определении тяжести состояния пациента и неадекватные состоянию больного назначения случаются существенно реже, чем в реальной практике. Кроме того, пациенты, несоответствующие критериям включения в исследование, впоследствии исключаются из исследования и анализа. В реальной практике лечение часто назначается без учета тяжести состояния пациента или опираясь на ошибочно установленный диагноз [6–8].

В условиях клинических исследований комплайнс исследуемого препарата составляет не менее 80 %, существуют процедуры исключения из исследования больных, не выполняющих врачебные назначения. В реальной клинической практике вследствие страха перед приемом глюкокортикостероидов (ГКС), неудобств, связанных с использованием ингалятора, из-за побочных эффектов и по другим причинам рекомендации врачей выполняют не более 50 % больных [9–11]. В одном из исследований оказалось, что ингаляционные ГКС (иГКС) постоянно принимают лишь 18 % при отсутствии симптомов, среди больных с симптомами БА доля таких больных существенно выше — 65 %, а при ухудшении состояния рекомендации врачей выполняли до 74 % опрошенных. Общая продолжительность приема иГКС у больных с персистирующей БА на севере Италии не превышает 150 дней в году [12].

Исходя из сказанного, мы поставили перед собой цель провести исследование эффективности формотерола / будесонида (Симбикорта) именно в условиях реальной практики. По своему дизайну исследование было проспективным наблюдением. Исследователи оценивали лишь результаты применения Симбикорта у больных БА, никак не влияя на выбор пациентов, включаемых в исследование и на выбор дозы препарата для лечения.

## Методы исследования

В исследовании было предложено принять участие врачам (участковые терапевты, пульмонологи, аллергологи), которые постоянно оказывают амбулаторную помощь больным БА. Врачи участвовали в исследовании добровольно. Все формы регистрации результатов, заполняемые врачами и пациентами,

были полностью анонимными. Участникам исследования было предложено заполнить анкеты на тех больных БА, которым с мая по август 2005 г. был впервые назначен Симбикорт. Анкеты включали в себя оценку тяжести течения БА, выраженности отдельных симптомов заболевания, оценку частоты обращения за амбулаторной и стационарной медицинской помощью и характер ранее проводимой терапии. Аналогичные по тематике анонимные анкеты предложили (независимо от врачей) заполнить больным, впервые получавшим Симбикорт, что позволило получить в ходе исследования клинически значимые данные.

В исследовании мог участвовать любой больной старше 18 лет, независимо от формы и тяжести БА. Единственными критериями включения в исследование являлось желание врача применить для терапии данного больного Симбикорт и согласие больного пройти анкетирование. Для того чтобы не оказывать влияние на включение больных в исследование, мы не предоставляли врачам бесплатно исследуемый препарат и не выдавали материалы рекламного или обучающего содержания.

В ходе исследования не было ограничений на применение иных (кроме Симбикорта) противоастматических препаратов, если врач считал это необходимым. Анкеты, заполняемые участниками исследования при его завершении, предусматривали оценку объема "неотложной терапии" и оценку приверженности к терапии исследуемым препаратом.

Оценка эффективности терапии проводилась однократно в сроки не менее 3 и не более 4 мес. после начала применения Симбикорта. Для этого нами было проведено повторное анкетирование больных и врачей. Врачи должны были предоставить заполненные анкеты до 1 декабря 2005 г.

Исследование проводилось в 20 регионах РФ. В исследование были включены больные из 27 населенных пунктов: Башкирия (г. Уфа); Чувашия (г. Чебоксары); Краснодарский край (г. Краснодар, г. Армавир, ст. Двинская); Красноярский край (г. Красноярск); Белгородская обл. (г. Белгород); Брянская обл. (г. Брянск); Воронежская обл. (г. Воронеж); Калужская обл. (г. Калуга, г. Обнинск); Кировская обл. (г. Киров); Курская обл. (г. Курск); Липецкая обл. (г. Липецк); Московская обл. (г. Солнечногорск), г. Наро-Фоминск, (г. Королев, г. Клин); Нижегородская обл. (г. Нижний Новгород, г. Саров); Новосибирская обл. (г. Новосибирск); Орловская обл. (г. Орел); Пермская обл. (г. Пермь); Ростовская обл. (г. Ростов-на-Дону); Свердловская обл. (г. Екатеринбург); Смоленская область (г. Смоленск); Тюменская обл. (г. Тюмень). Всего в исследовании приняли участие 120 центров. В среднем, каждый врач, принявший участие в исследовании, включил в исследование 8,7 больных (от 3 до 18 человек).

Первоначально в исследовании приняли участие 1 224 больных, заполнивших анкеты до начала терапии Симбикортом. В дальнейшем 24 больных по

различным причинам выбыли из исследования (сменили место жительства, не явились на визит, не принимали назначенный препарат), еще у 155 больных финальный визит был проведен с существенным опозданием (более 18 нед. от начала исследования). Все эти больные были исключены из исследования и анализа. В итоге, мы включили в анализ данные, полученные у 1 045 больных. Случаев досрочного завершения участия больного в исследовании из-за необходимости отмены исследуемого препарата или из-за нежелательных явлений не отмечалось.

Тяжесть течения БА определялась на основании мнения врача и, независимо, на основании данных анкеты, заполняемой пациентом и содержащей сведения о числе симптомов в дневные и ночные часы, а также о потребности в ингаляциях короткодействующих  $\beta_2$ -адреностимуляторов (*SABA*). Полученные данные (в сравнении с характером проводимой терапии) были обработаны в соответствии с критериями оценки тяжести течения БА *GINA-2002*.

Отдельно на основании анкет определялись следующие параметры, характеризующие состояние больного: число обострений БА в течение 1 года (под обострением в данном случае понимался значимый для больного эпизод ухудшения состояния), частота обращений за медицинской помощью (визитов в поликлинику, вызовов скорой медицинской помощи (СМП), госпитализаций), число эпизодов пропуска работы / учебы из-за симптомов БА, средняя частота применения *SABA* и средняя частота симптомов БА в ночные и дневные часы. На основании этих данных проводилось вычисление количества дней в течение месяца, свободных от симптомов БА.

Оценка предшествующей терапии проводилась по данным, представленными врачами. Интенсивность потребления отдельных препаратов оценивалась с использованием АТС-*DDD* методологии [13] по числу установленных суточных доз каждого препарата (*Defined Daily Dose* — *DDD*) на 100 больных в сут. (*DDDs* / 100 больных).

Для сопоставления доз различных иГКС все они были пересчитаны на дозы беклометазона дипропионата (БДП) согласно таблице эквивалентных доз иГКС, приведенных в *GINA*.

Эффективность терапии Симбикортом оценивалась в сроки от 12 до 16 нед., начиная с 1-го приема. В среднем, продолжительность участия больного в исследовании составила 12,96 нед. (12,64–13,28 нед.).

Для оценки эффективности использовались такие показатели, как суточная потребность в ингаляциях *SABA*; частота отдельных симптомов БА и среднее число бессимптомных дней в течение 1 мес.; дополнительное число дней без симптомов БА после начала терапии; частота обращений за медицинской помощью — визиты в поликлинику, вызовы СМП, госпитализации (в сравнении с исходными данными).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ *GraphPad Prism 4.00* (США) и *PAST 1.39* (Норвегия).

## Результаты исследования

Демографическая и клиническая характеристика участников исследования. В исследовании приняли участие 1 045 больных БА (32 % — мужчины, 68 % — женщины). Средний возраст пациентов составил 50,3 года (37,76–62,80 лет), а средняя продолжительность заболевания — 11,4 года (10,83–11,88 лет). Как показал анализ анкет больных, в 60,72 % случаев врачи, участвующие в исследовании, неверно оценивали тяжесть течения БА. В подавляющем большинстве случаев (79,59 %) врачи, участвующие в исследовании, недооценивали тяжесть течения заболевания. Среди больных, включенных в исследование, преобладали лица с персистирующим течением БА (95,52 %), причем 76 % больных имели тяжелое течение БА, 11 % — умеренное и 7 % — легкое течение БА. Большинство больных (98,57 %) имели различные симптомы БА в дневные часы на протяжении 1 нед., предшествовавшей началу лечения, и 79,98 % за этот период отмечали пробуждения ночью из-за симптомов БА. По крайней мере, 1 раз в день 78,07 % больных использовали средства скорой помощи для купирования симптомов БА. Большинство больных, включенных в исследование, за последний год хотя бы один раз пропускали работу или учебу из-за обострений БА (61,39 %) или были вынуждены вызывать СМП (62,06 %).

Терапия до начала исследования. В исследование были включены больные, получавшие различную базисную терапию по поводу БА. Так, 42,3 % получали только иГКС, еще 16,5 % пациентов принимали наряду с иГКС длительнодействующие  $\beta_2$ -адреностимуляторы (*LABA*). Наряду с этим, 17,6 % вообще не получали иГКС (из их числа 48,1 % получали кромоны, а 34,3 % — пролонгированные теофиллины). Наконец, 18,6 % больных, включенных в исследование, принимали ГКС внутрь. Средняя доза ГКС (в пересчете на преднизолон) в этой группе больных составила 11,4 мг (3,31–13,56). Частота различных видов базисной терапии значительно варьировала в зависимости от тяжести течения больных. Часть больных вообще не получали иГКС: от 19 % среди больных, у которых тяжесть течения оценивалась как умеренная, до 4,7 % — больных с тяжелой БА. Следует отметить, что средние дозы иГКС, которые получали больные до начала исследования во всех группах (легкое, умеренное и тяжелое) соответствовали дозам, рекомендованным *GINA* для терапии БА легкого-умеренного течения (см. табл. 1). Адекватные тяжести состояния дозы иГКС до начала исследования получали только 24,24 % больных с тяжелым персистирующим течением БА, 60,00 % — больных с умеренным и 21,33 % — больных с легким течением. В целом, до начала исследования пациенты принимали 60 различных препаратов (37 активных субстанций).

**Назначение Симбикорта.** Всем больным, включенным в исследование, был назначен Симбикорт,

но выбор дозы препарата был предоставлен на усмотрение врачей, участвующих в исследовании. Симбикорт 80 / 4,5 мкг в среднесуточной дозе 185,3 мкг (172,0–198,6) будесонида (232 мкг / сут. в пересчете на БДП) был назначен 13,2 % больных. Остальные 86,8 % больных использовали в ходе лечения Симбикорт 160 / 4,5 мкг в среднем по 507,9 (493,8–522,1) мкг будесонида в сут. (634,8 мкг / сут. в пересчете на БДП).

Симбикорт был назначен и 4,48 % больных с легким интермиттирующим течением БА. Дозы Симбикорта у больных с легким и умеренным течением БА статистически значимо не отличались ( $p = 0,17$ ), что подтверждает ошибочность интерпретации тяжести состояния больных.

Следует отметить, что больным во всех группах, отличающихся по тяжести течения БА, Симбикорт был назначен в дозах, статистически значимо более низких, нежели дозы иГКС, которые больные получали до начала исследования (см. таблицу). При пересчете средних доз иГКС и будесонида, входящего в состав Симбикорта, на эквивалентные дозы БДП оказалось, что с переходом на терапию Симбикортом больные с легким течением БА стали получать иГКС в дозе на 40,93 % меньше исходной. Для больных с умеренным и тяжелым течением БА аналогичное снижение дозы иГКС с переходом на Симбикорт составило 37,39 % и 33,04 %, соответственно. Снижение дозы иГКС после начала терапии Симбикортом отмечалось также в подгруппе больных, ранее получавших терапию иГКС в сочетании с LABA (на 34,19 %) и у больных, ранее получавших сальмете-

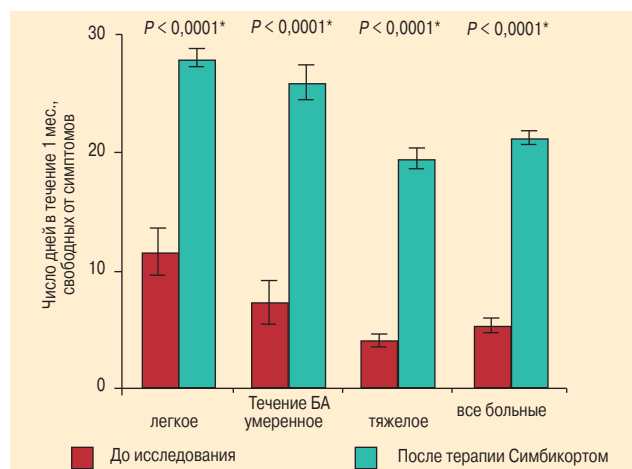


Рис. 1. Число дней (в течение 1 мес.), свободных от симптомов БА (все больные). \* — Wilcoxon test

рол / флутиказон (на 31,52 %). Средние дозы иГКС (до исследования) и Симбикорта в пересчете на БДП представлены в таблице.

Эффективность терапии Симбикортом. Эффективность терапии Симбикортом оценивалась нами по целому ряду параметров. Нами была проведена оценка числа дней (в течение месяца), в течение которых больные не отмечали симптомы БА (рис. 1). Оказалось, что после терапии Симбикортом данный показатель возрос в среднем в 4 раза. Максимальное увеличение числа дней, свободных от симптомов БА, отмечалось у больных с тяжелым течением БА (в 4,8 раза по сравнению с исходными значениями). Число дополнительных бессимптомных дней после терапии Симбикортом в этой подгруппе составило 15,6 дней

Таблица

Уровень комплайенса и средние дозы Симбикорта, назначенные больным различных групп

| Тяжесть течения БА                                                                                       | Средняя суточная доза Симбикорта |                      | Комплаенс, %        | Средняя суточная доза иГКС до назначения Симбикорта | Достоверность различий (в пересчете на БДП) между средними дозами иГКС до и в процессе исследования |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          | (по будесониду)                  | (в пересчете на БДП) |                     |                                                     |                                                                                                     |
| Легкая интермиттирующая, $n = 46$                                                                        | 254,1* (207,0–283,2)             | 313,0 (266,4–359,7)  | 102,6 (92,64–112,5) | 400,0                                               | $p < 0,0001$                                                                                        |
| Легкая персистирующая, $n = 82$                                                                          | 403,9** (362,9–444,8)            | 504,8 (453,7–556,0)  | 103,3 (94,45–112,1) | 738,0 (663,5–812,5)                                 |                                                                                                     |
| Умеренная, $n = 119$                                                                                     | 379,3*,** (341,9–416,8)          | 486,3 (440,4–532,3)  | 102,0 (94,34–109,8) | 776,7 (546,7–1007)                                  | $p < 0,0022$                                                                                        |
| Тяжелая (все больные), $n = 718$                                                                         | 479,3** (473,1–506,3)            | 626,2 (606,0–646,5)  | 91,19 (89,19–93,19) | 935,2 (891,6–978,8)                                 | $p < 0,0001$                                                                                        |
| Тяжелая (без приема ГКС внутрь)                                                                          | 468,3** (449,4–487,1)            | 600,2 (577,2–623,1)  | 93,37 (91,30–95,44) | 874,1 (827,6–920,6)                                 | $p < 0,0001$                                                                                        |
| Тяжелая (у больных, принимающих ГКС внутрь)                                                              | 557,9** (524,3–591,5)            | 708,5 (667,8–749,2)  | 84,22 (79,16–89,29) | 1 157 (1 055–1 260)                                 | $p < 0,0001$                                                                                        |
| Все больные (любая тяжесть БА), ранее получавшие комбинированное лечение (иГКС + LABA), $n = 115$        | 495,7 (443,2–548,3)              | 619,7 (554,0–685,3)  | 92,38 (88,07–96,68) | 940,8 (849,1–1033)                                  | $p < 0,0001$                                                                                        |
| Все больные (любая тяжесть БА), ранее получавшие сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид), $n = 42$ | 476,4 (395,9–557,0)              | 595,6 (494,9–696,2)  | 85,43 (77,17–93,70) | 870,4 (628,1–1113)                                  | $p < 0,023$                                                                                         |

Примечание: \* —  $p < 0,0001$ ; # —  $p = 0,34$ ; \*\* —  $p = 0,0006$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$ .

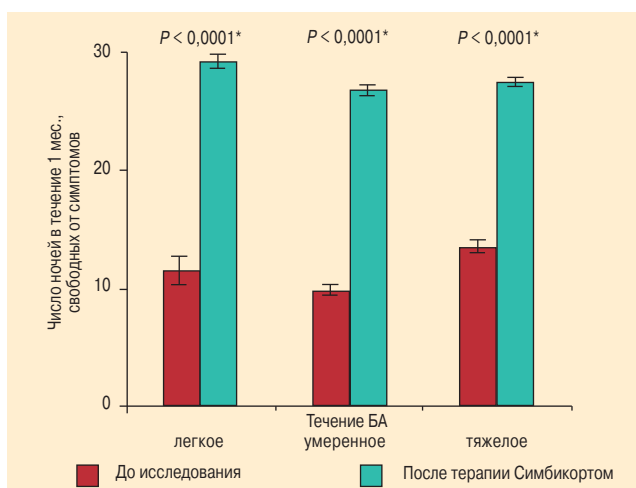


Рис. 2. Число ночей (в течение 1 мес.), свободных от симптомов БА (все больные). \* — Wilcoxon test

за 1 мес. У больных с легким и умеренным течением БА число бессимптомных дней увеличилось в 2,5 и 3,5 раза, соответственно. Таким образом, после терапии Симбикортом больные с легким и умеренным течением БА отмечали симптомы заболевания не чаще 1 раза в нед.

У больных с умеренным и тяжелым течением БА в среднем в 2 раза увеличилось число ночей, в течение которых не отмечалось симптомов БА (рис. 2). Число дней, свободных от симптомов БА в ночное время, у этих подгрупп больных увеличилось на 9,5 и 16,9 дней, соответственно.

Применение Симбикорта позволило существенно снизить потребность в ингаляциях SABA — в среднем в 3,4 раза по сравнению с исходными данными (рис. 3). Для больных с различной тяжестью течения БА это означает от 13,9 до 15,7 дополнительных дней, в течение которых они не использовали препараты для купирования симптомов. Но даже при сохранении потребности в ингаляциях "средств неотложной помощи" среднесуточная потребность в подобных ингаляциях во всех исследуемых группах не превышала 1 ингаляцию в сутки (рис. 4).

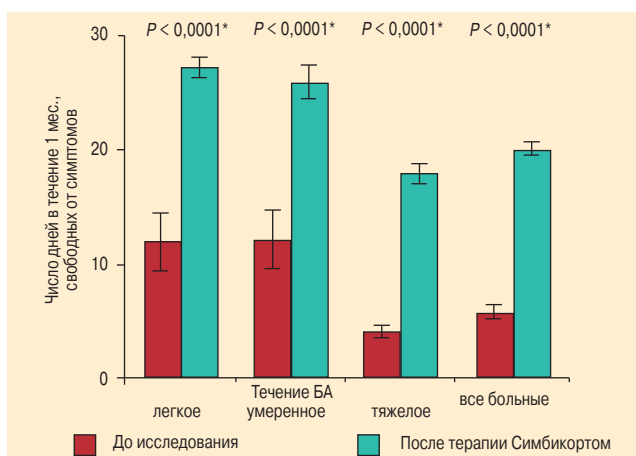


Рис. 3. Число дней, в течение которых у больных не возникало необходимости в ингаляциях  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (все больные). \* — Wilcoxon test

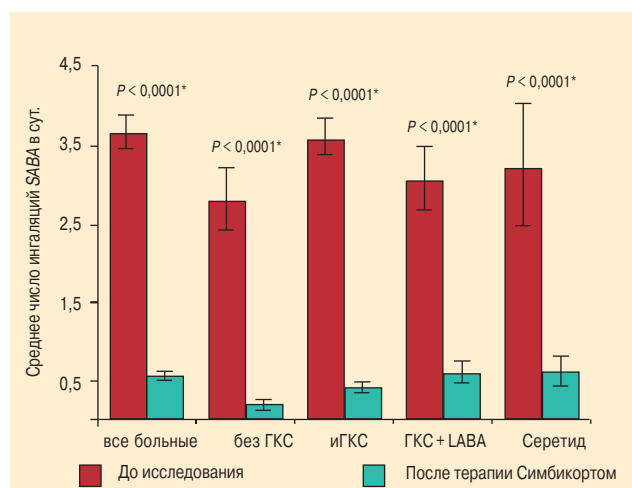


Рис. 4. Среднее число ингаляций  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в сут. (все больные). \* — Wilcoxon test

Таким образом, терапия Симбикортом позволила статистически значимо сократить выраженность всех основных проявлений БА. После начала терапии Симбикортом статистически значимо сократилось число обострений БА (в среднем в 14,8 раза), так же значительно уменьшилась потребность в обращении за медицинской помощью (рис. 5). Если в течение двухмесячного периода до начала исследования у 219 больных имели место госпитализации в стационар по поводу обострений БА, то в ходе исследования нами было зарегистрировано только 11 случаев госпитализаций. Число вызовов СМП (в течение 2 мес.) сократилось с 468 до 24 случаев, а число посещений поликлиники снизилось в 2,6 раза. В последнем случае следует помнить, что больные БА вынуждены обращаться в поликлинику в плановом порядке для выдачи льготных рецептов.

Отдельно нами была проанализирована эффективность Симбикорта у больных, которым ранее уже была назначена комбинированная терапия — иГКС в сочетании с LABA (рис. 6 и 7). Оказалось, что и в этих подгруппах больных использование Симбикорта позволяет существенно улучшить состояние больных.

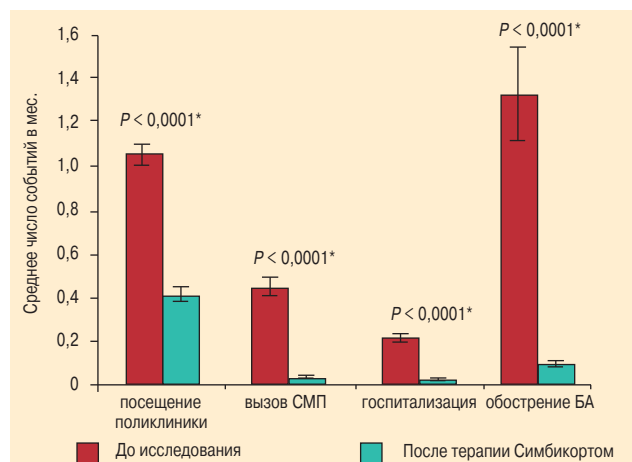


Рис. 5. Среднее число обострений и обращений за медицинской помощью до и после исследования. \* — Wilcoxon test

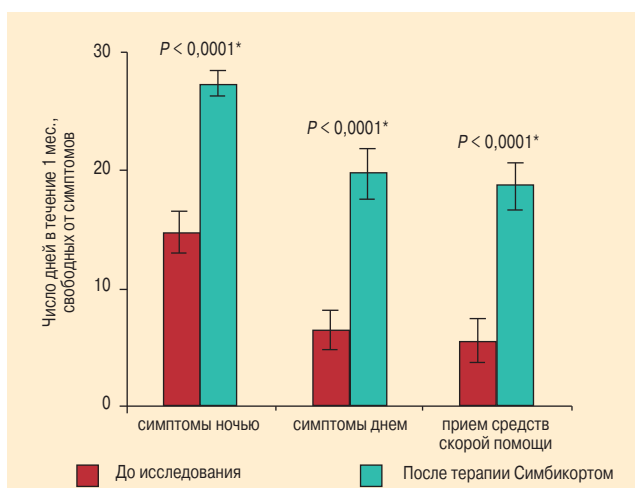


Рис. 6. Влияние терапии Симбикортом на основные проявления БА (подгруппа больных, до исследования получавших иГКС + LABA). \* – Wilcoxon test

Например, среди больных, ранее получавших аналогичный комбинированный препарат Серетид после терапии Симбикортом, число ночей, свободных от симптомов БА, увеличилось в 2,5 раза. В 3,5 раза увеличилось число дней, в течение которых больные не испытывали симптомы БА, и в 4,8 увеличилось число дней, в течение которых больные не использовали средства для купирования симптомов БА.

В качестве интегрального показателя эффективности Симбикорта мы использовали долю больных, у которых на проводимом лечении удается достигнуть полного отсутствия симптомов. После терапии Симбикортом число таких больных в популяции исследования увеличилось почти в 16 раз и составило 34,89 % от числа больных, участвовавших в исследовании.

В целом, 91,1 % врачей и 91 % больных оценили терапию в ходе исследования как эффективную (рис. 8), а 95,6 % заявили о своем желании продолжить терапию Симбикортом.

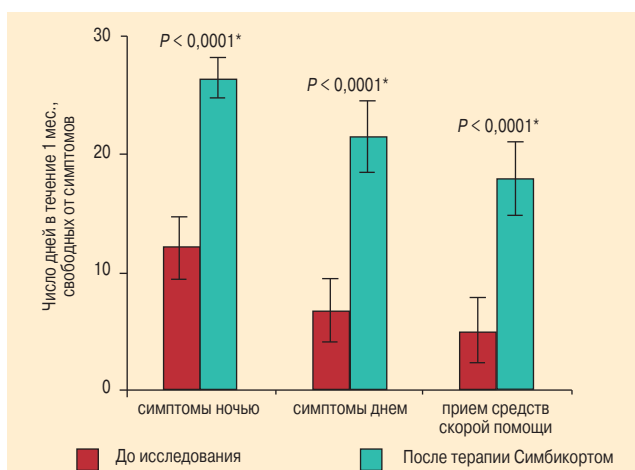


Рис. 7. Влияние терапии Симбикортом на основные проявления БА (подгруппа больных, до исследования получавших комбинированный препарат сальметерол / флутиказон). \* – Wilcoxon test

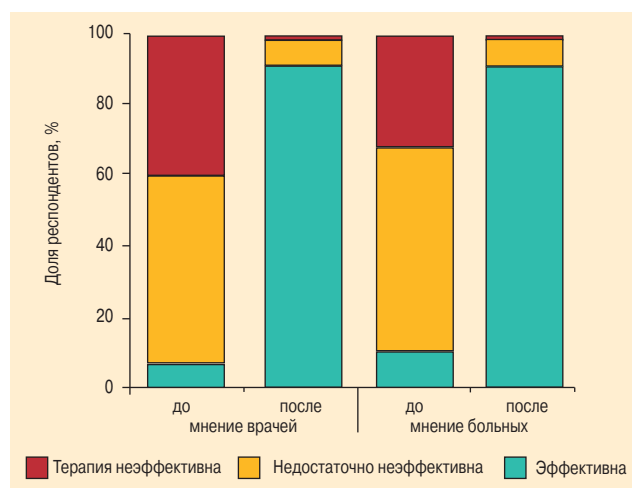


Рис. 8. Эффективность проводимой терапии, мнение врачей и больных до и после терапии Симбикортом

## Обсуждение и выводы

Нами было проведено достаточно крупное и репрезентативное исследование клинической эффективности Симбикорта. Поскольку исследование носило наблюдательный характер, и было построено больше как эпидемиологическое, а врачи, принимавшие участие в исследовании, не были связаны протоколом, нам удалось выявить типичные для клинической практики особенности применения этого препарата.

В первую очередь следует отметить, что, несмотря на то, что большинство врачей испытывали трудности в оценке тяжести состояния больных БА и выбором адекватных доз иГКС для базисной терапии, в целом препарат назначался корректно. Исключение составили лишь 4,48 % больных с легкой интерmittирующей астмой, которым Симбикорт не показан. Вместе с тем ошибки при назначении Симбикорта оказались в целом менее значительными, чем ошибки при использовании традиционных иГКС. В частности, среди больных с легким, по мнению врачей, течением БА 1,3 % пациентов получали ГКС внутрь, еще более значительная доля больных в этой группе получала высокие дозы иГКС. С другой стороны, значительное число врачей, принявших участие в исследовании, испытывали трудности при определении доз иГКС применительно к тяжести течения заболевания. Адекватные тяжести состояния дозы иГКС до начала исследования получали только 24,24 % больных с тяжелым персистирующим течением БА, 60,00 % больных — с умеренным и 21,33 % больных — с легким. У больных с легкой БА средние дозы иГКС оказались выше, а у больных с тяжелой БА — ниже оптимальных. Мы не выявили статистически значимых различий между средними дозами иГКС при переходе от одной степени тяжести БА к другой. В целом, все назначения иГКС делались в дозах, соответствующих рекомендованным для легкого / умеренного течения БА. Применение Симбикорта позволило исправить данный недостаток: дозы препарата, назначенные при более тяжелом течении

БА, оказались в среднем выше, чем использовавшиеся при лечении более легких вариантов течения БА.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что терапия Симбикортом более соответствует ступенчатому подходу, нежели рутинные назначения врачей. Но при этом во всех исследуемых подгруппах Симбикорт назначался в существенно меньших эквивалентных дозах, чем рутинно назначаемые иГКС. Исследование не ставило своей целью оценку безопасности применения иГКС, поскольку это потребовало бы существенно более длительных сроков наблюдения больных и дополнительного оборудования, которым врачи — участники исследования, как правило, не располагали. Однако логично предположить, что обусловленное применением Симбикорта снижение средних эквивалентных доз на 33–41 % будет ассоциироваться с увеличением безопасности лечения.

Использование Симбикорта позволило существенно улучшить степень контроля над БА. В частности мы наблюдали существенное увеличение числа дней, в течение которых больные не отмечали симптомы БА (в среднем этот показатель возрос в 4 раза). В 2 раза увеличилось число ночей, в течение которых больные не отмечали симптомов БА, в 3,4 раза по сравнению с исходным сократилось применение бронхолитиков для купирования симптомов БА. Существенно уменьшилось число обострений и частота обращений за экстренной медицинской помощью. В среднем, благодаря использованию Симбикорта, больные получили дополнительно в месяц 16 дней, свободных от симптомов БА. Для ночных симптомов БА аналогичный показатель составил 14 ночей в мес. По изучаемым параметрам эффективности Симбикорт выглядит более предпочтительно, чем комбинированное назначение иГКС и LABA, в том числе в составе одного ингалятора (Серетид).

В качестве интегрального показателя эффективности Симбикорта мы использовали долю больных, у которых на проводимом лечении симптомы полностью отсутствовали. После терапии Симбикортом число таких больных в популяции исследования увеличилось почти в 16 раз и составило 34,89 % от числа больных, участвовавших в исследовании. Как и ожидалось, полученный результат оказался более скромным, чем аналогичный показатель, достигнутый в контролируемых клинических исследованиях, проводимых в соответствии с протоколом. Однако следует помнить, что данный результат получен в реальных клинических условиях врачами, не прошедшими специального обучения.

Реальная клиническая практика предъявляет особые требования к комбинированным препаратам для базисной терапии БА. В числе подобных требований — возможность применения у широкого круга больных, возможность использования в широком диапазоне доз, безопасность при назначении (в том числе при случайном нарушении показаний), высокая эффективность, возможность обеспечить высо-

кую степень контроля над БА при назначении больным с различной тяжестью БА и различной предшествующей терапией. Полученные нами данные позволяют констатировать, что Симбикорт отвечает всем этим требованиям. Все сказанное позволяет считать Симбикорт наиболее удобным и эффективным препаратом для амбулаторной практики в нашей стране.

## Литература

1. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2004; 170: 836–844.
2. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9); 1403–1418.
3. FitzGerald J.M., Boulet L.-P., Follows R.M.A. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonide in adults with persistent asthma. *Clin. Ther.* 2005; 27 (4): 393–406.
4. Asthma in America — [www.asthmainamerica.com](http://www.asthmainamerica.com)
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
6. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Individual use of antiasthmatic drugs in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (3): 557–563.
7. Janson C., Chinn S., Jarvis D., Burney P. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (8): 1795–802.
8. Horn C.R., Essex E., Hill P., Cochrane G.M. Does urinary salbutamol reflect compliance with the aerosol regimen in patients with asthma? *Respir. Med.* 1989; 83:15–18.
9. Rand C.S., Wise R.A., Nides M. et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1559–1564.
10. Spector S.L., Kinsman R., Mawhinney H. et al. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: implications for controlled clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 65–70.
11. Cerveri I., Zoia M.C., Bugiani M. et al. Inadequate antiasthma drug use in the north of Italy. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (12): 2761–2765.
12. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with Defined Daily Doses (DDDs). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, Norway January 2002. ([www.whocc.no/atcddd/](http://www.whocc.no/atcddd/)).
13. NHLBI / WHO workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No. 02-3659. February 2002. 1-177.

Поступила 14.04.06  
© Коллектив авторов, 2006  
**УДК 615.234.035**

# Простой способ надежного контроля бронхиальной астмы Простой, потому что:



- Один ингалятор вместо двух
- Контроль над астмой достигается на меньших дозах стероидов
- Турбухалер
- Быстрое облегчение симптомов
- Гарантированный прием базисной терапии и ГКС
- Гибкое дозирование
- Возможность однократного приема



**СИМБИКОРТ®**  
будесонид/формотерол  
**ТУРБУХАЛЕР®**

## СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®  
Порошок для ингаляций  
180/4,5 мг / доза, 80/4,5 мг / доза

**СОСТАВ:** Каждая дозированная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты будесонид 180 мкг/дозу и формотерол фуллерат дигидрат 4,5 мкг/дозу. Дополнительные ингредиенты: моноспреат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 180/4,5 мкг/дозу ингаляции доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующая моноспреат в Турбухалере, т.е. будесонид 200 мкг/дозу ингаляции (спиревек доза) и формотерол 6 мкг/дозу ингаляции (спиревек доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 мкг/дозу ингаляции (доставляемая доза).

**ПОКАЗАНИЯ:** Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и  $\beta_2$ -агонист длительного действия), в частности, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" в таких пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия.

**ХОБЛ.** Симбиотическая терапия у пациентов с легкой хронической обструктивной болезнью легких (FEV<sub>1</sub> < 80% от расчетного нормального уровня) и с повторяющимися обострениями в течение, которые имеют выраженные симптомы заболевания, при недостаточной эффективности терапии бронходилататорами длительного действия.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Бронхиальная астма.

**Взрослые и подростки (12 лет и старше):** Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза и 180/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

**Дети старше 6 лет:** Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции Симбикорта Турбухалера 180/4,5 мг / доза два раза в день.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Так как Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечаются в случае комбинации этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются тахикардия, головная боль, раздражение для  $\beta_2$ -агонистов незначительные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:



119992 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, корп. 2-5. тел.: (495) 799 56 99

## Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

Z.R.Aisanov, L.I.Kozlova, E.N.Kalmanova, A.G.Chuchalin

## Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac pathology: experience of therapy with Foradil

### Summary

Co-existence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart pathology is the most prevalent co-morbidity in clinical practice. A large trial of this problem was performed in Russia and it showed that beta-blockers and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce FEV1 greater than 200 ml per a year, but calcium channel blockers do not affect FEV1. Therefore, the treatment with ACE inhibitors and beta-blockers significantly worsen clinical and functional status of COPD patients. Afterwards the patients were randomized in 2 groups, one of which were treated with Foradil. This therapy allowed significant deceleration the FEV1 decline, particularly in the patients with mild to moderate bronchial obstruction. Foradil demonstrated protective properties in favour of lung function. Moreover, it improved lung ventilation and hyperinflation and positively influenced the cardiac system. These effects can exceed the potential adverse cardiac events. Thus, Foradil can be considered as the optimal medication for COPD patients with underlying cardiac diseases.

### Резюме

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой патологии является одним из самых распространенных в клинической практике. Одно из самых широкомасштабных исследований в мире на эту тему, проведенное в России, показало, что бета-блокаторы и ингибиторы АПФ (ИАПФ) снижают ОФВ<sub>1</sub> более чем на 200 мл / год, а блокаторы кальциевых каналов не влияют на ОФВ<sub>1</sub>. Таким образом, терапия ИАПФ и  $\beta$ -блокаторами существенно усугубляла состояние больных ХОБЛ. После зарегистрированного снижения легочной функции больные были рандомизированно распределены на 2 группы, одна из которых получала регулярную терапию форадилом. Это позволило достоверно уменьшить скорость падения ОФВ<sub>1</sub>, особенно у больных с легкой и средней степенью обструкции. Таким образом, форадил обладает протективным воздействием на легочную функцию. Кроме того, форадил, улучшая легочную вентиляцию и снижая гипервоздушность, оказывает существенное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое значительно превосходит его потенциально возможные побочные кардиальные эффекты. Таким образом, Форадил может рассматриваться как оптимальный препарат для лечения больных ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистой патологии является одним из самых распространенных в клинической практике. Такое частое сочетание в первую очередь обусловлено наличием общих факторов риска, таких как табакокурение, влияние окружающей среды, алкоголизм.

Тесная взаимосвязь между этими заболеваниями может быть проиллюстрирована следующими статистическими показателями, в основе которых лежат широкомасштабные исследования:

- ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют около 62 % в структуре заболеваемости старших возрастных групп [1].
- Около 50 % больных ХОБЛ старше 50 лет страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертензией или сердечной недостаточностью [2].
- В популяции больных с острым инфарктом миокарда (5 800 пациентов) частота встречаемости ХОБЛ была приблизительно на 50 % выше, чем в общей популяции [3]. Необходимо отметить, что это исследование было ретроспективным и могло серьезно недооценить реальную частоту встречаемости ХОБЛ.

- И, наконец, все прогнозы говорят о том, что нас ждет дальнейший рост этой категории больных. Эти прогнозы основываются на предполагаемом росте каждой патологии в отдельности и общем старении населения.

Так как обострения и ХОБЛ, и ИБС, прежде всего, проявляются диспноэ, то не всегда представляется возможным определить, какое из этих заболеваний является причиной появления или усиления одышки и требует вмешательства в первую очередь. Классические симптомы обострения ХОБЛ (такие как диспноэ, кашель, хрипы и изменение количества мокроты) указывают на преимущественно легочное происхождение обострения, в то время как свежие ЭКГ-признаки ишемии могут свидетельствовать о том, что в данном случае причина обострения имеет кардиальный генез. Однако во многих случаях причину ухудшения состояния больных с сочетанной патологией установить трудно из-за взаимного усугубления симптомов. Например, обострение ХОБЛ может оказывать неблагоприятное влияние на уже ишемизированный миокард посредством гипоксемии и повышенной работы дыхания, в то время как обострение ИБС может еще больше усугублять газо-

обмен вследствие постепенно нарастающего сопротивления дыхательных путей или снижения сатурации кислородом гемоглобина смешанной венозной крови.

У таких пациентов остро стоит вопрос выбора терапии, и очень часто есть необходимость использования в лечении комбинаций различных лекарственных средств [4]. Многие препараты, используемые в кардиологической практике, неблагоприятно отражаются на легочной функции, а бронходилатационные препараты, в свою очередь, обладают кардиотоксическим эффектом. Это препятствует назначению соответствующих доз препаратов и, следовательно, является фактором, лимитирующим эффективность терапии.

ХОБЛ также связана и с повышенным риском нарушений ритма, как это проиллюстрировано в исследовании пациентов с тяжелой ХОБЛ и гипоксией [5]. Суправентрикулярная тахикардия возникала у 69 % больных, в то время как предсердная фибрилляция была основным нарушением ритма у 8 % пациентов. Желудочковые экстрасистолы (преимущественно мультиформные) и желудочковая тахикардия отмечались, соответственно, у 83 % и 22 %.

Нарушение ритма у больных ХОБЛ вызывает повышенную смертность, что подтверждается данными длительного 13-летнего наблюдения около 20 тыс. пациентов: внезапная смерть была вдвое более частой у пациентов с хроническим бронхитом в анамнезе [6]. Это наблюдение можно объяснить тем, что аритмия является важным фактором риска смертности во время обострений ХОБЛ. Например, в одном из исследований с привлечением 590 пациентов с сочетанной патологией, фибрилляция предсердий и желудочковая аритмия проявились, как независимые прогностические факторы в отношении смертности [7].

Механизмы взаимоотношения влияния ХОБЛ и ССЗ довольно сложны (рисунок). Один из основных механизмов — это гипервоздушность, которая вследствие возрастания легочного объема оказывает компрессионное влияние на левый желудочек (ЛЖ), уменьшая его комплаенс (важную функциональную характеристику миокарда, определяемую, как способность к изменению объема на единицу давле-

ния). Кроме того, нарушение бронхиальной проводимости может способствовать углублению гипоксемии, в сочетании с нарушением коронарного кровотока усугубляет состояние больного. Таким образом, и сердечно-сосудистая патология существенно влияет на течение ХОБЛ, и обострение ХОБЛ, в свою очередь, часто приводит к нарушению функции ЛЖ.

Возникает вопрос о терапевтических подходах к лечению пациентов с такими состояниями. При этом существует опасность ухудшения одного из состояний, особенно когда необходимо использовать  $\beta$ -блокаторы, которые могут уменьшать ишемические проявления и вместе с тем ухудшать течение ХОБЛ, а также бронходилатационные препараты —  $\beta_2$ -агонисты и холинолитики, положительно влияющие на течение ХОБЛ, но вместе с тем потенциально способные усугублять ишемию миокарда.

Ингаляционные бронходилататоры могут оказывать системные эффекты. Потенциальные кардиальные эффекты бронхолитиков являются одними из главных факторов лимитирующих наращивание их дозы. Оценивать влияние бронхолитиков при ХОБЛ необходимо в разных аспектах: влияние на общую симптоматику заболевания, влияние на респираторные механизмы, которые каким-либо образом, прямым или косвенным, могут влиять на сердечно-сосудистую деятельность.

Возможность возникновения побочных кардиальных эффектов  $\beta_2$ -агонистов является предметом широкой дискуссии и связано с тем, что их селективность не всегда абсолютна. Присутствие в миокарде  $\beta_2$ -рецепторов [8] может обуславливать как возникновение положительных эффектов, инотропного и хронотропного, приводящих к увеличению потребности миокарда в кислороде, так и развитие мерцательной аритмии. Хронотропный эффект может вызвать укорочение диастолы и снижение перфузии коронарных артерий. В то же время увеличение потребности миокарда в кислороде и неэффективность гемодинамики приводят к усугублению гипоксемии. Таким образом, вопрос о том, насколько эффективно и безопасно применение  $\beta_2$ -агонистов при сопутствующей кардиальной патологии, остается актуальным, однако необходимо учитывать возраст группы больных и продолжительный анамнез курения [9].

Было показано, что под влиянием формотерола снижается интенсивность диспноэ — являющегося общим симптомом для ХОБЛ и ИБС [10]. Вследствие так называемой "фармакологической редукции" легочных объемов [11] происходит создание благоприятных условий для насосной функции сердца. Снижается объем работы дыхания при неизменном уровне вентиляции, но достоверно более низкой частоте дыхания, что является признаком повышения эффективности вентиляции в отношении газообмена, и может объясняться главным образом оптимизацией вентиляционно-перфузионных соотношений.

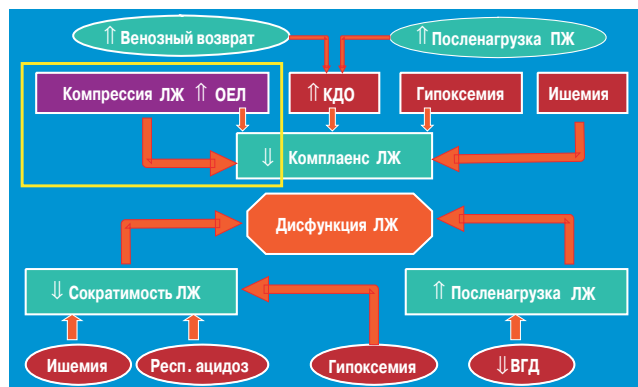


Рис. Механизмы дисфункции ЛЖ

Одной из главных терапевтических проблем лечения ХОБЛ и ССЗ является отрицательное влияние наиболее распространенных препаратов, применяемых в кардиологической практике ( $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АПФ) на респираторную функцию, падение которой считается краеугольным камнем в диагностике ХОБЛ.

Одно из самых широкомасштабных исследований в мире на эту тему (по объему и длительности наблюдения) проведено в России, оно свидетельствует о том, что  $\beta$ -блокаторы и ингибиторы АПФ драматически усугубляют падение легочной функции. В ходе широкомасштабного исследования, проводившегося в России в течение 15 лет [12] было показано, что применение блокаторов кальциевых каналов не отразилось на падении показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), в то время как при использовании ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов наблюдалось значительное ускорение падения легочной функции (снижение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 200 мл / год). Таким образом, терапия ингибиторами АПФ, и  $\beta$ -блокаторами существенно усугубляла состояние больных ХОБЛ (таблица).

Больные после зарегистрированного падения легочной функции рандомизировано были распределены на 2 группы, одна из которых получала регулярную терапию Форадилом. Приведенные данные показывают, что это позволило добиться достоверного уменьшения скорости падения ОФВ<sub>1</sub>. Особенно это вмешательство было успешным у больных с легкой и средней степенью обструкции. Так, результаты данного исследования продемонстрировали протективное действие Форадила против ускорения падения легочной функции [12].

Анализируя возможные терапевтические эффекты формотерола при сочетанной патологии, необходимо учесть 2 возможных аспекта влияния: прямые сердечно-сосудистые эффекты и опосредованное влияние через респираторную систему. Что касается последнего, необходимо подчеркнуть, что здесь очень много вероятностных механизмов, но одним из наиболее важных является влияние на гипервоздушность, которая механически затрудняет работу сердца, вследствие его компрессии (особенно ЛЖ) со стороны повышенного конечно-эспираторного легочного объема. Это, в свою очередь, снижает его комплаенс и приводит к снижению насосной функции. Фармакологическая редукция легочного объема создает новые более благоприятные механические

условия деятельности миокарда, что, несомненно, должно положительно сказаться на систолической функции и коронарном кровотоке.

Формотерол (Форадил), обладая высокой терапевтической эффективностью в отношении вентилиционной функции и снижения гипервоздушности, оказывает существенное положительное влияние на условия деятельности сердечно-сосудистой системы, степень которого значительно превосходит его потенциально возможные побочные кардиальные эффекты, которые могут проявиться лишь при дозах, значительно превышающих средне-терапевтические [13].

Таким образом, Форадил может рассматриваться как оптимальный препарат для лечения больных ХОБЛ с сопутствующими ССЗ.

## Литература

1. Kachel R.G. Left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1978; 74 (3): 286–290.
2. Reynolds R.J., Buford J.G., George R.B. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. J. Respir. Dis. 1982; 3: 41.
3. Behar S., Panosh A., Reicher-Reiss H. et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Am. J. Med. 1992; 93: 637.
4. Shih H.T., Webb C.R., Conway W.A. et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. Chest 1988; 94: 44.
5. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J. et al. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet 1996; 348: 567.
6. Fuso L., Incalz R.A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med. 1995; 98: 272.
7. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Bethesda, MD: National Institutes of Health, updated 2005.
8. Salpeter S.R. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. Chest; 125 (6): 2309–2321.
9. Summers R.J., Molnaar P., Russell F. et al. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart. Eur. Heart J. 1989; 10 (suppl. B): 11–21.
10. Козлова Л.И., Бузунов Р.В., Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легкого у больных с ишемической болезнью сердца: 15-летнее исследование. Тер. Архив. — 2001; 73 (3): 27–32.
11. Au D.H., Curtis J.R., Every N.R. et al. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. Chest. 2002; 121 (3): 846–851.
12. O'Donnell D.E. Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? Chest; 129 (3): 501–503.
13. Tashkin D.P. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest; 125 (1): 249–259.

**Таблица**  
**Ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> и ЖЕЛ в зависимости от класса принимаемого препарата, М ± SD**

| Параметр         | Блокаторы Са каналов<br>n = 137 | Ингибиторы АПФ<br>n = 107 | $\beta$ -блокаторы<br>n = 303 |
|------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|                  | 3,9 ± 3,0 лет                   | 4,5 ± 3,6 лет             | 7,1 ± 4,4 лет                 |
| ОФВ <sub>1</sub> | 0,063 ± 0,053                   | 0,228 ± 0,14              | 0,262 ± 0,28                  |
| ЖЕЛ              | 0,074 ± 0,06                    | 0,243 ± 0,18              | 0,320 ± 0,29                  |

Поступила 24.04.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.24-036.12-06:616.12]-085.23



## Ретроспективный анализ использования N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов Чернобыльской аварии с радионуклидной пневмопатией

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S. Yu. Chikina, S. K. Soodaeva, I. D. Kopylev, T. L. Pashkova, A. L. Chernyaev, A. G. Chuchalin

## Retrospective analysis of administration of N-acetylcysteine in Chernobyl clean-up workers with radionuclide-induced pneumopathy

### Summary

Administration of N-acetylcysteine (Fluimucil, Zambon group, Italy) in Chernobyl clean-up workers with radionuclide-induced pneumopathy was analyzed retrospectively. Clinical and antioxidant activity of the drug was evaluated in 2 regimens: under long-term administration of 600 mg daily orally for 12 months for the purpose of removing radionuclide dust particles out of the lungs when compared with therapeutic bronchopulmonary lavage (BAL) (the 1st stage) and under consecutive administration of 600, 1 200, 1 800, 2 400, and 200 mg daily orally to correct oxidative disorders, every dose was given for 7 days (the 2nd stage). The study enrolled 36 patient, of them 25 participated in the 1st stage and 11 ones were involved in the 2nd stage. Fluimucil as equally as therapeutic BAL improved clinical, morphological and oxidative parameters. The drug more efficaciously improved sputum expectoration ( $2.9 \pm 0.2$  vs  $3.5 \pm 0.1$  in the therapeutic BAL group,  $p < 0.05$ ). The 2-fold reduction in the rate and 5-fold reduction in the length of exacerbations were observed under the therapy with Fluimucil. The drug did not influence the lung function parameters. The reasonable dose of the drug was found that of 1 200 mg daily which improved expectoration ( $3.2 \pm 0.4$  to  $2.2 \pm 0.6$ ,  $p < 0.05$ ) and decreased the MDA plasma level ( $7.80 \pm 0.70$  to  $2.65 \pm 1.17$  nm / ml,  $p < 0.05$ ). Further increase in the dose led to excessive inhibition of oxidation without clinical benefit. The drug was well-tolerated in both regimens. Therefore, Fluimucil is an adequate alternative therapy for removing inhaled radionuclide dust particles. The most reasonable dose of the drug in terms of clinical and antioxidant activity is 1 200 mg daily.

### Резюме

Проведен ретроспективный анализ использования N-ацетилцистеина (Флуимуцил, Zambon group, Италия) у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с радионуклидной пневмопатией. Клиническая и антиоксидантная активность препарата исследовалась в двух режимах: при длительном назначении стандартной дозы 600 мг / сут. с целью элиминации пылевых радионуклидсодержащих частиц из дыхательных путей и сравнении с элиминационными бронхо-альвеолярными лаважами (БАЛ) (1-й этап) и при назначении высоких доз — до 2 400 мг / сут. — для коррекции окислительных нарушений в респираторной системе (2-й этап).

В исследовании участвовали 36 ликвидаторов: 25 человек на 1-м этапе и 11 человек — на 2-м этапе. На 1-м этапе флуимуцил назначался ежедневно в течение 12 мес. в дозе 600 мг / сут. перорально, на 2-м этапе — по 600, 1 200, 1 800, 2 400 и 200 мг / сут. перорально, по 7 дней в каждой дозе.

Влияние флуимуцила на клинико-морфологический и окислительный статус было аналогично эффектам элиминационных БАЛ и более выражено в улучшении откашливания мокроты ( $3,5 \pm 0,1$  баллов в группе БАЛ и  $2,9 \pm 0,2$  баллов в группе флуимуцила,  $p < 0,05$ ). Длительность обострений хронического бронхита (ХБ) на фоне приема флуимуцила сократилась вдвое, частота обострений — в 5 раз. Препарат не повлиял на бронхиальную проходимость.

Оптимальной дозой флуимуцила признана доза 1 200 мг / сут., которая существенно улучшила откашливание мокроты (с  $3,2 \pm 0,4$  до  $2,2 \pm 0,6$  баллов,  $p < 0,05$ ) и снизила концентрацию МДА в плазме крови (с  $7,80 \pm 0,70$  до  $2,65 \pm 1,17$  нм / мл,  $p < 0,05$ ). Дальнейшее повышение дозы препарата вызывало чрезмерное угнетение окислительных процессов и не давало дополнительного клинического улучшения. Переносимость флуимуцила была хорошей.

Полученные результаты позволяют рассматривать флуимуцил как адекватную замену элиминационных БАЛ. Наиболее целесообразной с позиций клинического улучшения и нормализации антиоксидантной активности у больных с радионуклид-обусловленным поражением дыхательных путей является суточная доза флуимуцила 1 200 мг.

В апреле 2006 г. исполнилось 20 лет с момента аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Большинство лиц, участвовавших в ликвидации последствий этой аварии, пострадало не столько от прямого воздействия радиации, сколько от ингаляции радионуклидсодержащего пылевого аэрозоля [1], что явилось причиной высокой заболеваемости респираторной патологией среди ликвидаторов Чернобыльской аварии и жителей загрязненных территорий [2].

Основным клиническим проявлением хронической респираторной патологии в отдаленном периоде

после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли, которая была названа радионуклидной пневмопатией, является синдром хронического бронхита (ХБ) с малопродуктивным кашлем и прогрессирующей одышкой при повседневной физической активности. Главная патогенетическая черта этого синдрома — депонирование частиц "чернобыльской пыли" в дыхательных путях в течение длительного времени [3–7] (рис. 1а, б). Аналогичная картина наблюдается при пневмокониозах, когда перегруженные пылевыми частицами макрофаги

не способны завершить фагоцитоз и становятся источником множества медиаторов (интерлейкины, активные формы кислорода, протеолитические ферменты и т. д.), которые вызывают дисбаланс свободнорадикальных процессов в ткани легких в сторону усиления окислительного метаболизма: увеличивается уровень малонового диальдегида (МДА), повышается концентрация ионов кальция и внутриклеточных генераций активных форм кислорода в АМ, концентрация ферритина в жидкости БАС, что приводит к повреждению легочных структур, высокой активности воспалительных реакций, развитию легочного интерстициального фиброза [8, 9]. Более того, активные формы кислорода способны повреждать молекулу ДНК с высоким риском развития злокачественных опухолей легких [10, 11].

У ликвидаторов, наблюдавшихся в НИИ пульмонологии, также отмечалось повышение уровня МДА и концентрации ионов кальция в бронхо-альвеолярных лаважах (БАЛ) и уровня перекисного окисления липидов в АМ по сравнению с обычными курильщиками [12]. С течением времени у них происходит естественная элиминация пылевых частиц из дыхательных путей за счет мукоцилиарного клиренса, ретенции в лимфатических узлах, формирования кальциевой капсулы, однако скорость ее крайне мала, и подобные пылевые частицы обнаруживаются в АМ таких пациентов даже спустя 16–18 лет после контакта с радионуклидами [4].

Именно поэтому главное место в лечении данной категории больных с самого начала отводилось элиминации депонированной пыли из респираторной системы. Первоначально с этой целью проводились лечебные БАЛ, механически удаляющие из дыхательных путей альвеолярные макрофаги с пылевыми частицами, аналогично лечению легочного альвеолярного протеиноза [13]. Каждая процедура проводилась 1 раз в 3 мес. и состояла в посегментарном введении в каждое легкое 1 000–1 500 мл стерильного физиологического

раствора с немедленной его аспирацией. Такая лечебная программа давала хороший результат в виде ускорения клинко-эндоскопической ремиссии, уменьшения частоты обострений бронхита, улучшения бронхиальной проходимости и значительного снижения радионуклидсодержащих пылевых частиц в легких [13]. Но вместе с тем, лечебные БАЛ требовали, во-первых, обязательной госпитализации больного; во-вторых, участия бронхолога, владеющего методикой лечебного лаважа; в-третьих, имели ряд противопоказаний (тяжелая бронхиальная обструкция, непереносимость местно-анестезирующих препаратов, тромбоцитопения и нарушения свертывающей системы крови, гипоксемия, выраженная бронхиальная гиперреактивность, тяжелые сопутствующие заболевания) [14]. Это стало причиной поиска альтернативных методов элиминационной терапии.

Все вышеизложенное привело нас к необходимости исследовать клиническую и антиоксидантную эффективность N-ацетилцистеина (NAC) (Флуимуцил, *Zambon group*, Италия) у ликвидаторов Чернобыльской аварии, имевших в отдаленном периоде картину радионуклидной пневмопатии, тем более что в последние годы в мировой практике большие дозы N-ацетилцистеина стали использовать в лечении больных легочным фиброзом различного генеза [15–20].

## Материалы и методы

### Структура исследования и характеристика пациентов

Исследование состояло из 2 этапов: 1) исследование клинической и антиоксидантной активности флуимуцила при длительном применении в стандартной дозе 600 мг / сут. и сравнение его клинической эффективности с эффективностью элиминационных БАЛ (1996–1998 гг.), и 2) сравнительный анализ клинической и антиоксидантной эффективности высоких доз флуимуцила (2000 г.).

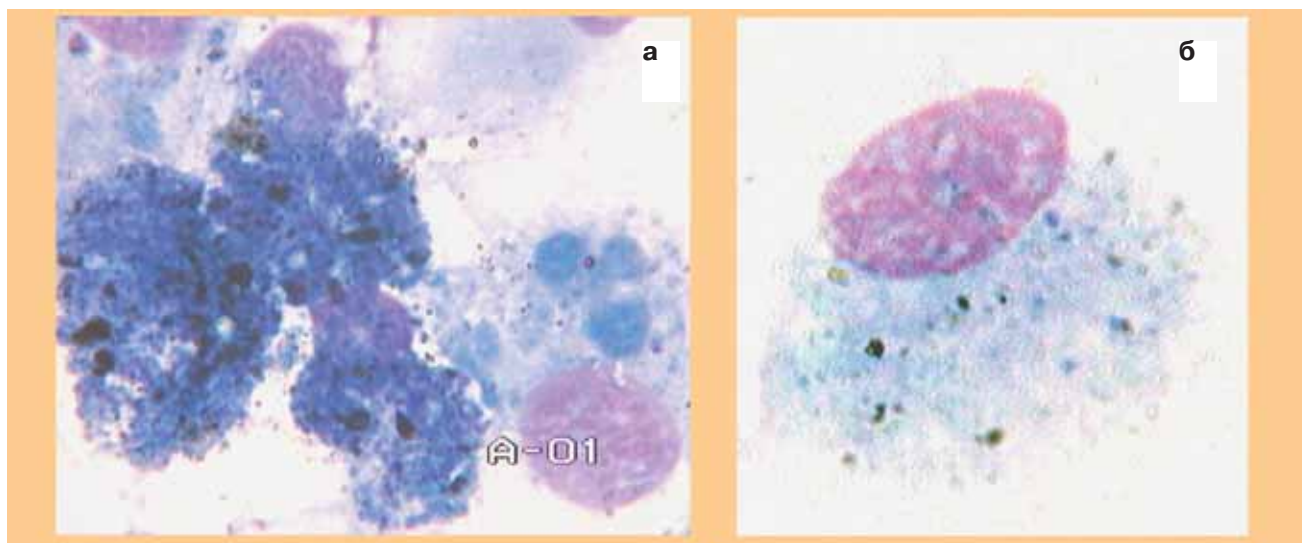


Рис. 1. Включения пылевых частиц в цитоплазме альвеолярных макрофагов ликвидаторов аварии на ЧАЭС (а) и обычных курильщиков (б)

**Таблица 1**  
**Характеристика групп ликвидаторов, получавших различные виды элиминационной терапии**

| Показатель                           | Группа БАЛ<br>n = 10 | Группа НАС<br>n = 15 |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Возраст, годы                        | 39,5 ± 3,6           | 40,8 ± 2,4           |
| Число курильщиков                    | 8 (80 %)             | 21 (84 %)            |
| Стаж курения, пачко-лет              | 18,4 ± 6,7           | 19,8 ± 5,1           |
| Длительность пребывания на ЧАЭС, дни | 92,5 ± 27,8          | 91,4 ± 6,8           |
| Длительность заболевания ХБ, годы    | 5,4 ± 1,6            | 6,0 ± 0,4            |

#### 1-й этап

На этом этапе исследование носило проспективный, открытый, сравнительный характер. В нем участвовали 25 ликвидаторов (все мужчины), из которых 10 человек получали элиминационные БАЛ 1 раз в 3 мес. в течение года, 15 человек принимали флуимуцил 600 мг / сут. перорально ежедневно в течение года.

Критериями включения были: отсутствие хронических респираторных заболеваний до работы в Чернобыле, отсутствие неблагоприятных профессиональных воздействий в течение всей жизни, участие в ликвидационных работах на ЧАЭС в 1986–1987 гг. — в период максимальной экспозиции радионуклид-содержащей пыли, выполнение аварийных работ, связанных с высокой запыленностью приземного воздушного слоя, появление первых респираторных жалоб после работ на ЧАЭС.

Критериями исключения для лечения БАЛ были противопоказания для проведения элиминационного БАЛ (см. выше), для лечения флуимуцилом — кровохарканье, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в период обострения, непереносимость N-ацетилцистеина [21].

Обе группы были сравнимы по возрасту, числу курильщиков и стажу курения, длительности пребывания в районе ЧАЭС, длительности заболевания, которая рассчитывалась от момента появления первых респираторных жалоб после участия в ликвидационных работах (табл. 1).

Кроме указанного лечения, все пациенты получали терапию ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами короткого действия и ипратропиума бромидом, пролонги-

рованными теофиллинами, при наличии показаний — антибиотиками различных групп.

Выраженность клинических симптомов ХБ (кашля, затруднений в откашливании мокроты, одышки) оценивали в баллах (табл. 2), подсчитывали число обострений ХБ в течение года и их среднюю продолжительность. Под обострениями ХБ понимали эпизоды усиления одышки либо увеличения объема мокроты, либо усиления гнойного характера мокроты [22].

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали при спирометрии, проводимой по общепринятым стандартам [23].

Число АМ с включениями частиц "чернобыльской пыли" в цитоплазме подсчитывали при цитологическом исследовании БАС. БАС собирали из IX–X сегментов правого легкого во время проведения бронхоскопии гибким бронхоскопом "Olympus" под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина: в сегментарный бронх порциями по 50 мл дробно вводился стерильный, подогретый до 37 °С физиологический раствор общим объемом 250 мл. Каждая порция сразу же аспирировалась в силиконовую пробирку.

Активность окислительных процессов оценивали по концентрации МДА и ионов кальция в АМ БАС.

#### 2-й этап

Следующий, 2-й, этап исследования был проспективным, открытым и продолжался 5 нед. В нем участвовали 11 ликвидаторов (все мужчины) в возрасте от 37 до 48 лет, в среднем 43,8 ± 3,1 года ( $M \pm SD$ ). Все 11 человек были курильщиками со стажем курения от 0,3 до 25 пачко-лет (в среднем 12,8 ± 2,8 пачко-лет). Длительность участия в ликвидационных работах на ЧАЭС этих пациентов составила в среднем 98,2 ± 8,6 дней, длительность существования ХБ к моменту исследования — 9,0 ± 0,7 года. Использовали те же критерии включения и исключения, что и на 1-м этапе. Если пациенту ранее назначали любой препарат N-ацетилцистеина и другие антиоксиданты, эти лекарства отменяли не позднее, чем за 1 мес. до вхождения в данное исследование.

Пациенты получали флуимуцил последовательно в суточных дозах 600, 1 200, 1 800, 2 400 и 200 мг, каждая доза назначалась в течение 7 дней. Исходно и на 8-й день приема препарата в каждой дозировке оценивали выраженность одышки, кашля и затруднений в откашливании мокроты в баллах (см. табл. 2), определяли концентрацию МДА и ионов кальция в плазме крови, мониторировали основные показатели бронхиальной проводимости (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ).

Помимо флуимуцила, пациенты принимали ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и ипратропиума бромид, пролонгированные теофиллины, ингаляционные стероиды в суточной дозе 1 000–1 500 мкг.

#### Статистический анализ

Расчет статистических показателей проводился с применением компьютерной статистической прог-

**Таблица 2**  
**Оценка выраженности симптомов ХБ в баллах**

| Симптом                                      | Баллы |
|----------------------------------------------|-------|
| Кашель                                       |       |
| по утрам                                     | 1     |
| в дневное время                              | 2     |
| круглосуточно                                | 3     |
| Трудности откашливания мокроты               |       |
| отсутствуют                                  | 1     |
| небольшие                                    | 2     |
| умеренные                                    | 3     |
| значительные                                 | 4     |
| Одышка при повседневных физических нагрузках |       |
| при быстрой ходьбе                           | 1     |
| при спокойной ходьбе                         | 2     |
| при самообслуживании                         | 3     |
| в покое                                      | 4     |

Таблица 3  
Динамика респираторных симптомов на фоне лечения БАЛ и флуимуцилом

| Показатель                             | Группа БАЛ, n = 10 |             | Группа НАС, n = 15 |                |
|----------------------------------------|--------------------|-------------|--------------------|----------------|
|                                        | исходно            | через 1 год | исходно            | через 1 год    |
| Кашель, баллы                          | 2,7 ± 0,2          | 1,3 ± 0,3*  | 2,1 ± 0,2          | 0,8 ± 0,3**    |
| Откашливание мокроты, баллы            | 6,7 ± 0,3          | 3,5 ± 0,1*  | 5,1 ± 0,2          | 2,9 ± 0,2*** ^ |
| Одышка, баллы                          | 2,6 ± 0,1          | 1,3 ± 0,3*  | 2,9 ± 0,2          | 1,3 ± 0,4**    |
| Число обострений в год                 | 3,0 ± 0,2          | 1,2 ± 0,2*  | 5,8 ± 0,3          | 1,1 ± 0,4**    |
| Длительность обострений, дни           | не оценивалась     |             | 18,1 ± 1,2         | 8,8 ± 0,8**    |
| Частота обострений                     | не оценивалась     |             | 5,8 ± 0,3          | 1,1 ± 0,4**    |
| Число АМ БАС с пылевыми включениями, % | 47,4 ± 7,9         | 11,3 ± 2,9* | 12,1 ± 4,7         | 2,1 ± 1,7**    |
| ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>  | 73,7 ± 2,5         | 83,2 ± 3,5* | 103,9 ± 13,1       | 99,1 ± 9,8     |
| ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>               | 87,9 ± 6,1         | 94,6 ± 4,7* | 105,6 ± 11,8       | 103,6 ± 13,1   |
| МДА в БАС, нмоль / мл                  | 1,8 ± 0,4          | 1,1 ± 0,6*  | 3,2 ± 0,2          | 2,6 ± 0,1***   |
| Са <sup>++</sup> в БАС, мкмоль / л     | 2,3 ± 2,1          | 2,0 ± 1,1*  | 1,4 ± 0,2          | 0,2 ± 0,1***   |

Примечание: Сравнение показателей исходно и после лечения в группе БАЛ \* —  $p < 0,05$ ; в группе НАС \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ . Сравнение показателей после лечения между группами БАЛ и НАС: ^ —  $p < 0,05$ .

раммы Statistica 6.0. Вычисляли средние величины и стандартное отклонение. Сравнение показателей проводилось по критерию Манна–Уитни либо по t-критерию Стьюдента, достоверной считалась разница значений при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### 1-й этап

До начала лечения обе группы ликвидаторов имели сходный клинический, функциональный и оксидантный статус респираторной системы (табл. 3). Через 12 мес. лечения в обеих группах получено существенное улучшение всех клинических показателей. Флуимуцил и БАЛ в равной степени уменьшили тяжесть кашля и одышки, число обострений бронхита, снизили активность окислительных процессов в альвеолярных макрофагах БАС и содержание АМ с цитоплазматическими пылевыми включениями. Достоверная разница в конечных результатах получена только для откашливания мокроты: через год лечения пациенты, получавшие флуимуцил, прилагали значительно меньшее усилие для откашливания по сравнению с теми, кто получал элиминационные БАЛ. Длительность обострений ХБ на фоне приема флуимуцила сократилась вдвое, частота обострений снизилась более чем в 5 раз; в группе БАЛ этот показатель не оценивался.

В то же время бронхиальная проходимость на фоне применения элиминационных БАЛ достоверно улучшилась, а в группе флуимуцила существенно не изменилась (см. табл. 3).

### 2-й этап

#### Клиническое состояние

По мере увеличения дозы препарата до 1 200 мг / сут. интенсивность кашля имела тенденцию к снижению, хотя и не была достоверной. При дальнейшем увеличении дозы кашель менялся неоднозначно, но все же оставался слабее исходного уровня (рис. 2).

Откашливание мокроты требовало меньших усилий уже через неделю лечения, но максимально этот эффект появился только на фоне приема 1 200 мг / сут. препарата (с  $3,2 \pm 0,4$  до  $2,2 \pm 0,6$  баллов,  $p < 0,05$ ), оставаясь практически неизменным при дальнейшем наращивании дозы. При переводе пациентов спустя 4 нед. лечения на поддерживающую дозу 200 мг / сут. у 2 из них, несмотря на отсутствие клинических признаков обострения ХБ, отхождение мокроты вновь стало ухудшаться (см. рис. 2).

Одышка при повседневных физических нагрузках исходно была оценена в среднем в  $1,6 \pm 0,3$  балла, на фоне лечения она существенно не менялась, составив к концу 5-й нед.  $1,4 \pm 0,7$  баллов (см. рис. 2).

Показатели бронхиальной проходимости также не претерпели достоверных изменений: исходно ФЖЕЛ в среднем составлял 86 %<sub>долж.</sub>, ОФВ<sub>1</sub> — 71 %<sub>долж.</sub>, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ — 83 %, после приема 2 400 мг флуимуцила — 89 %<sub>долж.</sub>, 82 %<sub>долж.</sub> и 92 %, соответственно.

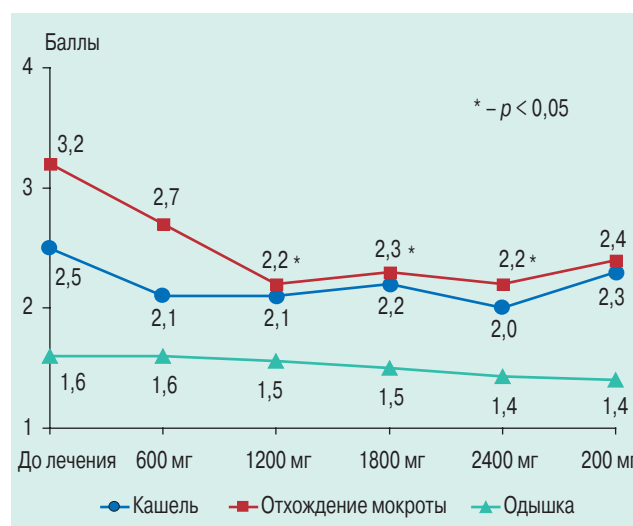


Рис. 2. Динамика интенсивности кашля и затруднений в откашливании мокроты на фоне приема различных доз флуимуцила

### Окислительный статус

Исходно у ликвидаторов этой группы был выявлен дисбаланс в системе "окислители-антиоксиданты" в сторону усиления окислительных процессов, в частности, уровень МДА в плазме крови был повышен в 3,3 раза по сравнению с нормой ( $7,80 \pm 0,70$  нм / мл при норме  $2,33 \pm 0,87$  нм / мл), а концентрация свободных ионов кальция — в 1,7 раза ( $2,02 \pm 0,20$  ммоль / л при норме  $1,17 \pm 0,12$  ммоль / л) (рис. 3а, б). На фоне приема флуимуцила в дозе 600 мг / сут. уровень МДА значительно снизился (до  $3,23 \pm 2,34$  нм / мл), но при этом все еще превышал норму. И только на фоне 1 200 мг / сут. препарата концентрация МДА приблизилась к нормальному уровню и составила  $2,65 \pm 1,17$  нм / мл ( $p < 0,05$ ). При увеличении дозы до 1 800 и 2 400 мг / сут. уровень МДА опустился ниже нормы — до  $1,42 \pm 0,30$  и  $1,43 \pm 0,43$  нм / мл, соответственно.

Концентрация ионов кальция под влиянием флуимуцила также снижалась по мере увеличения доз препарата. Тем не менее, достоверного снижения этого показателя и полной нормализации его мы не получили даже при назначении больших доз флуимуцила.

При уменьшении дозы флуимуцила до 200 мг / сут. концентрация МДА и ионов кальция вновь возросли до  $3,27 \pm 1,25$  нм / мл и  $1,76 \pm 1,51$  ммоль / л, соответственно, т. е. эти показатели практически вернулись к исходному уровню.

Назначение больших доз флуимуцила в отдельных случаях сопровождалось побочными эффектами: тошнота (1 человек или 4 %), изжога (1 человек или 9 %). Эти явления исчезали без дополнительного лечения при снижении дозы препарата. В целом, переносимость флуимуцила была хорошей.

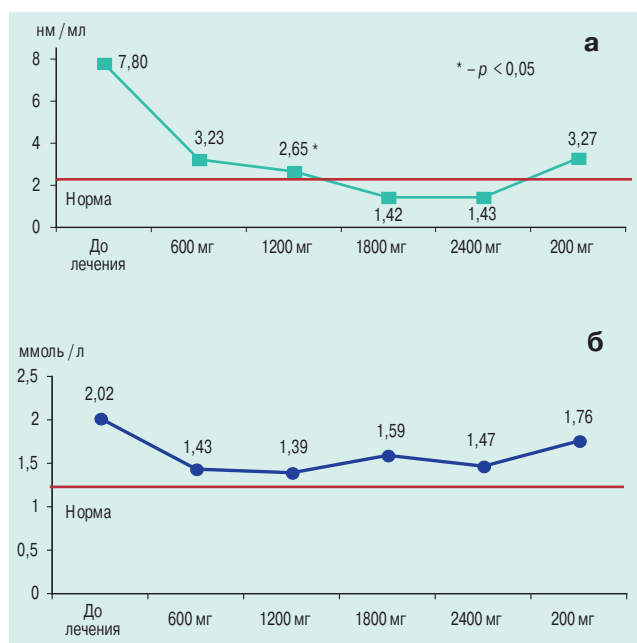


Рис. 3. Динамика окислительного статуса у ликвидаторов на фоне лечения высокими дозами флуимуцила: а) — концентрация МДА в плазме крови; б) — концентрация ионов кальция в плазме крови

### Обсуждение

Результаты данного исследования показали, что флуимуцил в суточной дозе 600 мг при длительном назначении в течение года способствует элиминации частиц "чернобыльской пыли", депонированной в альвеолярных макрофагах, уменьшает активность окислительных и воспалительных процессов. По своему элиминационному воздействию флуимуцил практически не отличается от лечебных БАЛ, а в клиническом отношении даже превосходит их, значительно лучше влияя на откашливание мокроты. Это дает основание использовать его как альтернативу элиминационным лаважам и рекомендовать как базисный препарат при бронхолегочной патологии у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными данными о снижении выраженности клинических проявлений хронического бронхита [24, 25], уменьшении частоты и длительности его обострений [26, 27].

Полученные нами результаты подтверждают эффективность N-ацетилцистеина как антиоксиданта, но, как показало исследование, это свойство препарата во многом зависит от его дозы. У ликвидаторов, по-видимому, в силу особенностей патогенеза их легочной патологии окислительный статус нарушен гораздо в большей степени, чем у обычных больных ХОБЛ [28], поэтому доза флуимуцила, рекомендуемая в обычных клинических ситуациях, оказалась у них недостаточно эффективной для нормализации окислительного статуса, а максимальный эффект был получен при суточной дозе 1 200 мг / сут., что позволяет рекомендовать именно эту дозу для лечения радионуклидной пневмопатии ликвидаторов. В тоже время нельзя не принимать во внимание, что при увеличении дозы препарата более 1 200 мг / сут. уровень МДА в сыворотке крови опустился ниже нормы, что также является нежелательным явлением.

Существенным ограничением данного исследования явилась его маленькая мощность, вероятно, этим объясняется неотчетливая динамика интенсивности кашля и концентрации ионов кальция в сыворотке крови при увеличении дозы флуимуцила.

### Выводы

1. Флуимуцил представляет собой адекватную замену элиминационных БАЛ, поскольку позволяет эффективно элиминировать радионуклидсодержащие пылевые частицы из дыхательных путей ликвидаторов, что ведет к улучшению клинического и свободнорадикального статуса.
2. Наиболее эффективной как в клиническом отношении, так и в плане антиоксидантной активности для больных с поражением дыхательных путей радионуклидами является суточная доза флуимуцила 1 200 мг. Дальнейшее увеличение дозы флуимуцила у таких больных нецелесообразно.

3. Флуимуцил в дозе до 2 400 мг в сут. не вызывает серьезных побочных эффектов и хорошо переносится больными.

## Литература

1. Кутков В.А. Радионуклидное загрязнение воздушной среды в результате аварии на Чернобыльской АЭС и облучение легких. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 10–43.
2. Цыб А.Ф., Иванов В.К., Туков А.Р., Горский А.И. Оценка показателей заболеваемости, смертности, их дозовая зависимость для участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В кн.: Проблемы смягчения последствий Чернобыльской катастрофы: Материалы Международного симпозиума. Брянск; 1993. 171–173.
3. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии. Пульмонология 1993; 4: 6–9.
4. Чикина С.Ю. Клинико-морфологическая и генетическая характеристика бронхолегочной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М.; 2002.
5. Шарпен К., Черняев А.Л., Грובה О.М. Морфометрическая характеристика альвеолярных макрофагов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 107–117.
6. Черняев А.Л., Неклюдова Г.В., Плешанов П.Г. и др. Химические соединения и концентрации тяжелых элементов, обнаруженных в альвеолярных макрофагах бронхо-альвеолярного лаважа ликвидаторов аварии на ЧАЭС. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 123.
7. Грובה О.М., Черников В.П., Черняев А.Л., Вуазен К. Цитологическая и ультраструктурная характеристика бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленные сроки. В кн.: Чучалин А. Г., Черняев А. Л., Вуазен К. (ред.) Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 86–106.
8. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы влияния асбестовых волокон на организм: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
9. Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. Пульмонология 1995; 1: 6–16.
10. DeFlora S., Izzorri A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. Am. J. Med. 1991; 91: 122–130.
11. Wei Y.H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., Jan 1998; 217: 53 – 63.
12. Бизюкин А.В., Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К. Свободнорадикальные процессы на отдаленных сроках радиационного воздействия. Пульмонология 1993; 4: 67–70.
13. Марачева А.В. Особенности диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
14. Schulte W., Costabel U. Biopsies and bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. In: Strausz J. (ed.) Pulmonary Endoscopy and Biopsy Techniques. Eur. Respir. Monograph 1998; 3 (9): 171–180.
15. Beeh K.M., Beier J., Haas I.C. et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2002; 19: 1119–1123.
16. Behr J., Degenkolb B., Krombach F., Vogelmeier C. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine. Eur. Respir. J. 2002; 19: 906–911.
17. Meyer A., Buhl R., Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 1994; 7: 431–436.
18. Meyer A., Buhl R., Kampf S., Magnussen H. Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152 (3): 1055–1060.
19. Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidant and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 1897–1901.
20. Demedts M.G.P., Nicholson A.G., Verbeken E.K. et al. Ifigenia-study on N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): comparison of HRCT and lung biopsy. Eur. Respir. J. 2001; 18 (suppl. 33): 527.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг; 1997. 350–351.
22. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106 (2): 196–204.
23. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское общество угля и стали. Пульмонология 1993; Прил. 1–65.
24. Tattersall A.B., Bridgman K.M., Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis — a study in general practice. J. Intern. Med. Res. 1983; 11: 279–284.
25. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. Eur. Respir. J. 2000; 16: 253–262.
26. Rasmussen J.B., Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled release tablets in patients with chronic bronchitis. Eur. Respir. J. 1988; 1: 351–355.
27. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365 (9470): 1552–1560.
28. Аммосова С.П. Особенности клинического течения хронического бронхита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в их комплексном лечении: Автореф. ... канд. мед. наук. М.; 1998.

Поступила 10.04.06  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.24-001.29-085.272

## Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, г. Благовещенск

A.G.Prikhodko

## Irway response to inhaled distilled water in patients with bronchial obstruction

### Summary

To study the airway response to hypoosmolar stimulus we examined 18 healthy subjects and 103 patients with bronchial asthma or chronic bronchitis. As a result, 41 % of the patients had pathologic airway response to inhaled distilled water. Mechanisms of challenged bronchoconstriction were shown to differ in patients with asthma and chronic bronchitis.

### Резюме

С целью изучения бронхомоторной реакции на гипоосмолярный стимул обследованы 18 здоровых лиц и 103 больных, страдающих бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ). Установлено, что 41 % больных имеет измененную реакцию дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды. Показано, что пути формирования бронхоспазма в ответ на провокацию существенно отличаются у больных БА и ХБ.

Респираторный тракт здорового человека хорошо адаптирован к различным экзогенным воздействиям, что связано с совершенством регулирующих бронхиальный тонус механизмов. У части больных хроническим бронхитом (ХБ) и у больных бронхиальной астмой (БА) отмечается высокая лабильность дыхательных путей в ответ на различные экзогенные стимулы, что приводит к быстрой спастической реакции. Одной из причин последней могут служить нарушения осмолярности внутрибронхиальной среды. Известно, что при формировании бронхолегочной патологии происходят изменения физико-химических свойств бронхиального секрета [1, 2]. Экзогенное воздействие на дыхательные пути гипоосмолярным раствором приводит у чувствительных лиц к ответной бронхоконстрикторной реакции [3–5]. В доступных работах [5–7] описаны особенности реакции на гипотонический стимул только у больных БА, вне поля зрения исследователей остается ХБ. В единичных работах [8] было показано, что реактивность дыхательных путей у больных ХБ тесно связана с сезонными изменениями относительной влажности воздуха и скорости ветра.

Диагностика измененной реактивности дыхательных путей под действием различных физико-химических факторов (холодового, осмотического и др.) имеет ряд преимуществ перед фармакологическим тестированием, так как моделирует натурные условия, позволяет оценить адаптивную реакцию организма в целом, проста в применении и необременительна для больного. Ранее нами были разработаны количественные критерии оценки результатов брон-

хопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды, позволяющие диагностировать осмотическую гиперреактивность дыхательных путей и степень ее выраженности [9].

Целью настоящего исследования являлось сравнение реакции дыхательных путей на гипоосмолярный стимул у больных БА и ХБ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 103 больных БА и ХБ, все в фазе нестойкой ремиссии без выраженных обструктивных нарушений ( $ОФВ_1 < 80 \%$  долж.). Проводимые исследования были одобрены Комитетом по биомедицинской этике ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН.

В 1-ю группу был включен 41 больной БА (20 женщин и 21 мужчин), средний возраст в группе составил  $31,9 \pm 1,9$  лет, рост  $169,6 \pm 1,3$  см, вес  $71,0 \pm 2,1$  кг. Вторая группа была представлена 39 больными (26 женщин, 13 мужчин) хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), без нарушений вентиляционной функции легких, средний возраст  $37,2 \pm 2,0$  лет, рост  $168,1 \pm 1,4$  см, вес  $76,4 \pm 2,5$  кг. В 3-ю группу были включены 23 больных (14 женщин, 9 мужчин) ХБ с преходящими нарушениями вентиляционной функции легких на уровне мелких бронхов, соответствующие критериям 0 стадии ХОБЛ, средний возраст  $41,6 \pm 2,1$  лет, рост  $167,2 \pm 1,9$  см, вес  $76,7 \pm 3,1$  кг.

Контрольную группу составили 18 здоровых людей: 7 мужчин и 11 женщин, средний возраст в группе составил  $25,9 \pm 1,2$  лет, рост  $172 \pm 2,1$  см, вес

68,5 ± 2,4 кг. Критерием отбора служило отсутствие острых респираторных вирусных инфекций в течение 1-го месяца перед исследованием, а также исключение у обследованных и их ближайших родственников в анамнезе патологии верхних дыхательных путей, аллергических реакций, рецидивирующих бронхолегочных заболеваний, врожденных и приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений центральной и вегетативной нервной системы.

Всем пациентам была выполнена ингаляционная проба с дистиллированной водой. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор "Tomex L2" (Польша), работавший на полной мощности, средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля — 3 мкм, рабочая емкость сосуда для раствора — 30 мл.

Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 мин каждая. Ингаляции проводились при произвольном спокойном дыхании в положении сидя. Пациента просили надеть на нос зажим и дышать через загубник, присоединенный при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемым раствором. Для первой ингаляции использовали стерильный изотонический (0,9 %) раствор натрия хлорида, при второй — вводился аэрозоль дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Значения pH растворов регистрировался у каждого пациента: для дистиллированной воды — 5,8, для изотонического раствора натрия хлорида — 6,8.

Измерение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на аппарате "Ultrascree" (Erich Jaeger, Германия). Контрольные исследования выполнялись перед началом провокации, после ингаляции изотонического раствора натрия хлорида и на 1-й и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции дистиллированной воды. При необходи-

мости по окончании провокационной пробы проводилась ингаляция аэрозоля бронходилататора.

Анализировали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 50 % (МОС<sub>50</sub>) и 75 % (МОС<sub>75</sub>) выдыхаемой ФЖЕЛ, рассчитывали разницу между их абсолютными значениями до и после провокации в процентах от исходной величины ( $\Delta$ , %). Основным критерием оценки служило падение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 10 % от исходной величины сразу после провокации и более чем на 13 % через 5 мин после нее [9].

Групповой статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

## Результаты исследования и их обсуждение

Оценка вентиляционной функции легких показала, что во всех трех группах больных имелось достоверное снижение скоростных показателей форсированного выдоха по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

В отличие от контрольной группы, не все больные смогли адекватно перенести бронхопровокацию. У 6 пациентов с БА и 1 с ХОБЛ исследование было прекращено досрочно, сразу после ингаляции изотонического раствора, поскольку значения уменьшения ОФВ<sub>1</sub> превышали установленные нами границы нормы. У 3 больных БА исследование было прервано в течение первых 20, 60 и 90 с провокации дистиллированной водой, соответственно; у 5 — после 2 мин ингаляции. У пациентов развивался приступообразный кашель, сопровождавшийся затруднением дыхания, дистанционными хрипами.

Таблица 1  
Показатели вентиляционной функции легких

| Показатель                   | Здоровые    | БА, n = 41     | ХНБ, n = 39                     | ХОБЛ, n = 23                                   |
|------------------------------|-------------|----------------|---------------------------------|------------------------------------------------|
| ФЖЕЛ, л                      | 4,75 ± 0,27 | 4,40 ± 0,17    | 4,09 ± 0,17                     | 3,92 ± 0,22*                                   |
| ОФВ <sub>1</sub> , л         | 4,25 ± 0,22 | 3,41 ± 0,17**  | 3,48 ± 0,12**                   | 2,86 ± 0,14***<br>$p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$  |
| ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %     | 87,7 ± 1,24 | 75,9 ± 1,22*** | 82,8 ± 0,93**<br>$p_1 < 0,001$  | 75,9 ± 1,26***<br>$p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,001$ |
| ПОС, л / с                   | 8,98 ± 0,52 | 7,89 ± 0,35    | 8,27 ± 0,39                     | 6,82 ± 0,34***<br>$p_1 < 0,05$                 |
| МОС <sub>50</sub> , л / с    | 5,74 ± 0,36 | 3,47 ± 0,18*** | 4,52 ± 0,20**<br>$p_1 < 0,01$   | 2,68 ± 0,16***<br>$p_2 < 0,001$                |
| МОС <sub>75</sub> , л / с    | 2,90 ± 0,26 | 1,47 ± 0,10*** | 1,90 ± 0,12***<br>$p_1 < 0,001$ | 0,90 ± 0,07***<br>$p_2 < 0,001$                |
| МОС <sub>25-75</sub> , л / с | 5,19 ± 0,33 | 3,06 ± 0,17*** | 3,92 ± 0,17***<br>$p_1 < 0,01$  | 2,24 ± 0,13***<br>$p_2 < 0,001$                |

Примечание: здесь и далее \* — достоверность различий показателей в сравнении с группой здоровых; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ;  $p_1$  — достоверность различий в сравнении с больными БА;  $p_2$  — достоверность различий между больными ХНБ и ХОБЛ.

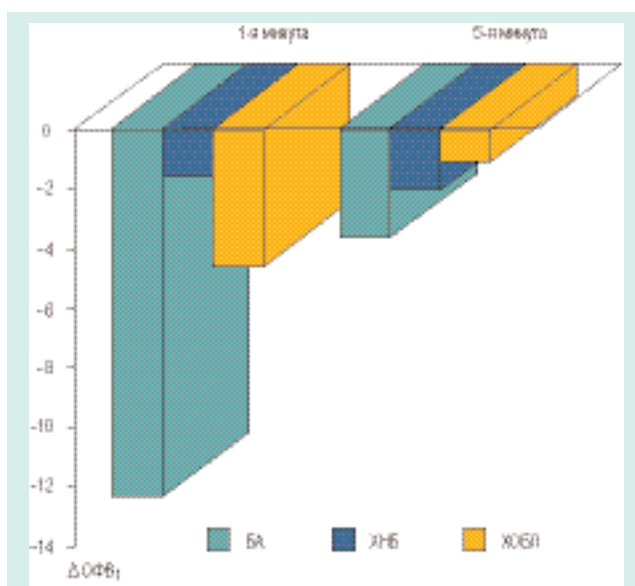


Рис. 1. Степень падения  $ОФВ_1$  (в % от исходных значений) через 1 и 5 мин после прекращения ингаляции дистиллированной воды

Ингаляция дистиллированной воды вызывала непродуктивный кашель, в меньшей степени першение в горле, у 1 пациента появилась боль за грудной. Симптомы раздражения дыхательных путей во время провокации были отмечены у 24,3 % больных (8 — БА, 10 — ХНБ, 7 — ХОБЛ), однако не у всех обследованных развивалась дальнейшая бронхоспастическая реакция. Необходимо отметить, что 10 из 24 больных БА с выявленной положительной реакцией на ингаляцию хорошо перенесли проведенную пробу, а затруднение дыхания возникло после 3-минутной экспозиции. У больных ХБ кашель во время ингаляции дистиллированной воды не сопровождался бронхоспастической реакцией. Больные ХНБ с выявленным бронхоспазмом вначале испытывали першение в горле с последующим затруднением дыхания. Больные ХОБЛ чаще предъявляли жалобы на затруднение дыхания.

При оценке параметров бронхиальной проходимости после гипоосмолярной провокации было обнаружено, что степень выраженности ответной реакции существенно отличалась в разных группах (рис. 1).

В целом в группе больных БА изменения бронхиальной проходимости носили однонаправленный характер (табл. 2). Снижение показателей происходило сразу после ингаляции дистиллированной воды, и они достоверно отличались от таковых у здоровых лиц.

Незначительные изменения параметров ПОФВ на 5-й мин восстановительного периода связаны с тем, что 12 больным с выраженным бронхоспазмом мы вынуждены были ввести бронхолитик сразу после прекращения пробы. Максимальное уменьшение  $ОФВ_1$  у больных БА в среднем составило  $-12,9 \pm 2,1$  %. Аналогичные изменения претерпевали остальные показатели кривой ПОФВ, характеризующие бронхиальную проходимость. Была подтверждена прямая корреляционная связь между исходным

**Таблица 2**  
**Изменения параметров ПОФВ у больных БА после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)**

| Показатель           | Вид ингаляции         |                        |                  |
|----------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
|                      | Изотонический раствор | Дистиллированная вода  |                  |
|                      |                       | 1 мин                  | 5 мин            |
| $\Delta ФЖЕЛ$        | $-2,24 \pm 0,79$      | $-7,75 \pm 1,88^{**}$  | $-2,02 \pm 0,92$ |
| $\Delta ОФВ_1$       | $-2,64 \pm 0,91$      | $-12,35 \pm 2,34^{**}$ | $-3,64 \pm 1,15$ |
| $\Delta ОФВ_1 / ЖЕЛ$ | $-0,46 \pm 0,63$      | $-5,39 \pm 1,17^*$     | $-1,70 \pm 0,72$ |
| $\Delta ПОС$         | $-2,87 \pm 1,10$      | $-11,07 \pm 2,46^*$    | $-4,08 \pm 1,31$ |
| $\Delta МОС_{50}$    | $-1,97 \pm 2,46$      | $-19,80 \pm 4,14^{**}$ | $-6,89 \pm 2,70$ |
| $\Delta МОС_{75}$    | $-0,21 \pm 3,36$      | $-15,87 \pm 3,32^*$    | $-7,90 \pm 2,46$ |
| $\Delta МОС_{25-75}$ | $-1,85 \pm 2,07$      | $-19,57 \pm 3,72^{**}$ | $-6,89 \pm 2,24$ |

значением  $ОФВ_1$  и степенью его реакции на бронхопровокацию ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют, что при БА гипоосмолярный стимул реализуется в динамический бронхоспазм тем интенсивнее, чем менее выражено нарушение бронхиальной проходимости непосредственно перед провокацией. Изменения показателей ПОФВ у больных ХНБ после провокации были незначительными и существенно не отличались от результатов, полученных в контрольной группе.

У больных ХБН, как и у больных БА, параметры бронхиальной проходимости ухудшались (табл. 3). Максимальное снижение  $ОФВ_1$  в среднем составляло  $-3,4 \pm 0,8$  % и достоверно отличалось от изменений у больных БА. В среднем в группе больных ХОБЛ изменения  $ОФВ_1$  после провокации дистиллированной водой существенно не отличались от показателей больных ХНБ и контрольной группы. Однако в сравнении с больными БА и ХНБ был отмечен разброс индивидуальных значений как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения скоростных параметров.

**Таблица 3**  
**Изменения параметров ПОФВ у больных ХНБ после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)**

| Показатель           | Вид ингаляции         |                                                  |                  |
|----------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|------------------|
|                      | Изотонический раствор | Дистиллированная вода                            |                  |
|                      |                       | 1 мин                                            | 5 мин            |
| $\Delta ФЖЕЛ$        | $-1,14 \pm 0,42$      | $-0,33 \pm 0,69$<br>$p_1 < 0,001$                | $-0,85 \pm 0,53$ |
| $\Delta ОФВ_1$       | $-1,89 \pm 0,57$      | $-1,61 \pm 0,79$<br>$p_1 < 0,001$ ; $p_1 < 0,01$ | $-2,01 \pm 0,72$ |
| $\Delta ОФВ_1 / ЖЕЛ$ | $-0,76 \pm 0,53$      | $-1,30 \pm 0,57$<br>$p_1 < 0,01$                 | $-1,02 \pm 0,59$ |
| $\Delta ПОС$         | $-3,07 \pm 1,17$      | $-1,06 \pm 1,67$<br>$p_1 < 0,01$                 | $-3,08 \pm 1,39$ |
| $\Delta МОС_{50}$    | $-1,48 \pm 2,06$      | $-2,67 \pm 2,17$<br>$p_1 < 0,001$                | $-1,95 \pm 1,96$ |
| $\Delta МОС_{75}$    | $-0,58 \pm 3,28$      | $-6,22 \pm 3,30$<br>$p_1 < 0,05$                 | $-2,80 \pm 2,84$ |
| $\Delta МОС_{25-75}$ | $-1,31 \pm 1,83$      | $-4,17 \pm 2,05$<br>$p_1 < 0,001$                | $-2,83 \pm 2,01$ |

**Таблица 4**  
**Изменения параметров ПОФВ у больных ХОБЛ**  
**после ингаляции изотонического раствора**  
**и дистиллированной воды (% от исходных значений)**

| Показатель                      | Вид ингаляции                   |                                  |                                 |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|                                 | Изотонический раствор           | Дистиллированная вода            |                                 |
|                                 |                                 | 1 мин                            | 5 мин                           |
| $\Delta$ ФЖЕЛ                   | $-0,13 \pm 0,89$                | $-5,01 \pm 0,66^*$               | $1,40 \pm 0,95$<br>$p_2 < 0,01$ |
| $\Delta$ ОФВ <sub>1</sub>       | $0,13 \pm 0,93$<br>$p_1 < 0,05$ | $-4,60 \pm 1,99$<br>$p_1 < 0,05$ | $-1,06 \pm 0,92$                |
| $\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ | $0,14 \pm 1,29$                 | $-0,70 \pm 1,47$<br>$p_1 < 0,05$ | $-0,05 \pm 0,90$                |
| $\Delta$ ПОС                    | $0,52 \pm 1,45^*$               | $-6,03 \pm 2,40$                 | $-3,24 \pm 1,79$                |
| $\Delta$ МОС <sub>50</sub>      | $3,75 \pm 6,24$                 | $-8,58 \pm 3,79$                 | $3,21 \pm 3,20$<br>$p_1 < 0,05$ |
| $\Delta$ МОС <sub>75</sub>      | $5,75 \pm 6,02^*$               | $-1,53 \pm 7,94$                 | $0,61 \pm 4,68$                 |
| $\Delta$ МОС <sub>25-75</sub>   | $2,92 \pm 5,84$                 | $-4,96 \pm 4,56$<br>$p_1 < 0,05$ | $1,02 \pm 3,05$                 |

В группе больных ХОБЛ (табл. 4) после ингаляции изотонического раствора в целом отмечался прирост показателей бронхиальной проходимости, в большей степени на уровне дистальных бронхов. Воздействие дистиллированной воды уменьшало реакцию, отмечалось снижение параметров в 1-ю мин восстановительного периода. Различия среднegrupповых значений в сравнении с больными БА достигали статистической достоверности лишь на 1-й мин восстановительного периода. Максимальное снижение ОФВ<sub>1</sub> в среднем по группе составило  $-7,0 \pm 2,05$  %.

Мы не выявили корреляции между исходными значениями вентиляционной функции легких и изменениями после ингаляции дистиллированной воды у больных ХОБЛ. По-видимому, по мере прогрессирования заболевания уменьшается связь бронхиальной проходимости и реактивности дыхательных путей в ответ на гипоосмолярный стимул. Измененная реакция на гипоосмолярный раствор наблюдалась у 41 % обследованных больных. Ухудшение бронхиальной проходимости было выявлено у 24 (58,5 %) больных БА, 2 (5 %) — ХНБ и 8 (34,7 %) — ХОБЛ. Частота выявления гиперреактивности дыхательных путей под действием гипоосмолярного раствора существенно отличалась у больных БА и ХНБ ( $\chi^2 = 23,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Особый интерес вызвало увеличение ОФВ<sub>1</sub> после провокации у 5 больных ХНБ и у 4 — ХОБЛ, что свидетельствовало о парадоксальном улучшении проходимости крупных дыхательных путей в ответ на изменение осмолярности слизи. В целом бронходилатация в ответ на осмотическое воздействие была зарегистрирована у 9 (14,5 %) больных (рис. 2).

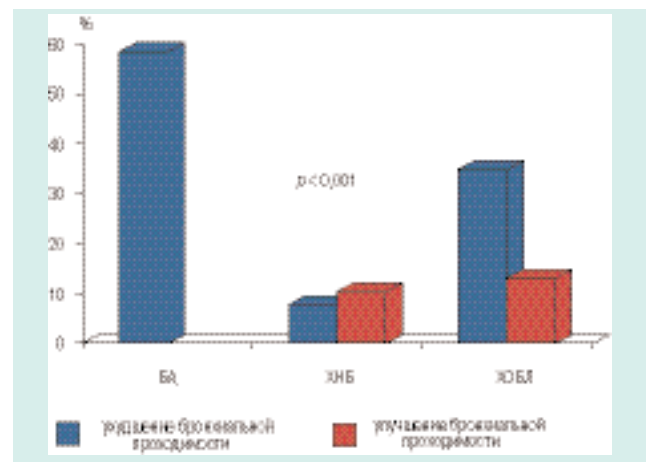
В литературе объяснения механизмов возникновения бронхоспазма в ответ на осмотический стимул весьма противоречивы. Так, *Fabbri et al.* [6] показали, что ингаляция дистиллированной воды у больных с БА приводит к изменению осмолярности и электролитного баланса, а в основе бронхоспастической

реакции на гипоосмолярный раствор лежат нарушения в клеточно-рецепторном комплексе, прежде всего тучных клетках и базофилах. В результате действия на эти клетки происходит высвобождение гистамина и других биологически активных веществ, которые непосредственно влияют на сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [10].

С другой стороны, *Effros et al.* [2, 4] отметили, что гипоосмолярное состояние сопровождается увеличением секреции калия. Увеличение содержания ионов калия в межклеточной среде повышает реактивность бронхов, стимулируя выделение нервными окончаниями блуждающего нерва ацетилхолина. Кроме того, *Maniscalco et al.* [11] обнаружили, что ингаляция дистиллированной воды снижает содержание оксида азота в дыхательных путях больных БА.

Однако подобные объяснения применимы к трактовке изменений, обнаруженных у больных БА. У пациентов с ХБ после ингаляции дистиллированной воды изменения показателей вентиляционной функции легких значительно различались, при этом разброс значений у части больных превышал пределы воспроизводимости. В подобных случаях измененную реактивность дыхательных путей можно объяснить нарушениями воспалительного характера, преобладающими у больных ХБ, что подтверждается отсутствием корреляции между исходными значениями ОФВ<sub>1</sub> и степенью последующей ответной реакции на раздражающий стимул. В эксперименте на животных *Mochizuki et al.* [12] показали, что воспаление усиливает реакцию дыхательных путей, вызванную ингаляцией дистиллированной воды. Однако *Chetta et al.* [7], исследуя биопсийный материал больных БА, не обнаружили связи между бронхиальной реактивностью на гипоосмолярный раствор и воспалением дыхательных путей.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что механизм формирования бронхоспазма в ответ на гипоосмолярный стимул у больных БА и ХБ существенно различается, что требует дальнейшего изучения.



**Рис. 2.** Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды (% от числа больных в группах)

## Литература

1. Воскобойник Т.В. Изменение электролитного состава и осмолярности бронхиального секрета у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: 1989.
2. Effros R.M., Hoagland K.W., Bosbous M. et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 663–669.
3. Горбенко П.П., Адамова И.В., Сеницына Т.М. Гиперреактивность бронхов на ингаляции гипо- и гиперосмолярных аэрозолей и ее коррекция методом галотерапии. Тер. арх. 1996; 8: 24–28.
4. Effros R.M. Osmotic extraction of hypotonic fluid from the lungs. J. Clin. Invest. 1974; 54: 935–947.
5. Lemire T.S., Hopp R.J., Bewtra A.K. et al. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and cold-air hyperventilation challenge in asthmatic patients. Chest 1989; 95: 958–961.
6. Fabbri L.M., Mapp K.E., Hendrick D.J. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and hyperventilation with cold air in asthma. Ann. Allergy 1984; 53 (2): 172–177.
7. Chetta A., Foresi A., Del Donno M. et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 910–917.
8. Перельман Ю.М., Прилипко Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите. Бюл. Физиол. и патол. дыхания 1998; 1: 28–34.
9. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. Бюл. Физиол. и патол. дыхания 2005; 21: 47–52.
10. Smith C.M., Anderson S.D. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84 (1–2): 781–790.
11. Maniscalco M., Vatrella A., Pelaia G. et al. Inhaled ultrasonically nebulized distilled water decreases exhaled nitric oxide in asthma. Lung. 2002; 180: 319–326.
12. Mochizuki H., Ohki Y., Arakawa H. et al. Effect of ultrasonically nebulized distilled water on airway epithelial cell swelling in guinea pigs. J. Appl. Physiol. 1999; 86: 1505–1512.

Поступила 16.12.05

© Приходько А.Г., 2006

УДК [616.284+616.233-002.2] — 07:616.2-092

*Р.М.Абуева, Т.А.Гаджиева*

## Распространенность бронхиальной астмы у девочек-подростков г. Махачкалы и состояние эндокринной функции яичников

Дагестанская государственная медицинская академия

*R.M.Abueva, T.A.Gadzhiyeva*

## Prevalence of asthma and endocrine ovarian status in adolescent females of Makhachkala

### Summary

The prevalence of bronchial asthma (BA) was researched in Makhachkala among 789 teenager girls of 14–17. 238 girls, who answered even one question of ECRHS were studied by clinical and instrumental methods, including the research of external respiratory function, bronchodilatation test and bronchoprovocation tests with obsidan, the research of level of hormones in blood serum by radioimmunologic methods on 5–7 and 21–24 day of menstrual cycle, the study of physical condition of menstrual function. The investigation was conducted in 3 groups. The first group had 64 patients with BA, the second group had 174 girls with risk factors (FR) of disease development. The third group was the group of control and had 60 healthy girls. The prevalence of BA among the teenager girls in Makhachkala according to the results of clinicoepidemiological study ECRHS was 8.3 % with dominant accurence of easy variant of disease. It was found that the girls with BA had statistical significant decrease of progesterone concentration and elevation of estradiol concentration in blood serum in comparison with the group of FR BA and the control group. It was detected that the girls with FR BA had statistical significant decrease of progesterone concentration on comparison with control group. The estradiol concentration in this group statistical significant did not differ from control. The analysis of the given data testifies that the girls with BA and with FR BA have imbalance of sex hormones in blood serum. It was detected the straight correlation between degree of bronchial reactivity to obsidan and progesterone concentration in blood serum.

### Резюме

Распространенность бронхиальной астмы (БА) была изучена у 789 девочек-подростков в возрасте 14–17 лет в г. Махачкале. Из них 238, положительно ответившим хотя бы на один из вопросов анкеты ECRHS, провели клинко-инструментальное исследование, включающее исследование функции внешнего дыхания, бронходилатационные и ингаляционно-провокационные тесты с обзиданом, исследование уровня половых гормонов в сыворотке крови радиоиммунологическим методом на 5–7-й и 21–24-й день менструального цикла, изучение состояния физического развития и становления менструальной функции. Исследование проводилось в 3 группах: 1-я группа — 64 больных БА, 2-я группа — 174 девочки-подростка с факторами риска (ФР) развития заболевания, группа контроля (3-я) — 60 здоровых девочек-подростков. Распространенность БА по результатам двухэтапного клинко-эпидемиологического исследования ECRHS у девочек-подростков г. Махачкалы составила 8,3 % с преобладанием легких вариантов клинического течения заболевания. В 1-й группе выявлено статистически достоверное снижение концентрации прогестерона и повышение концентрации эстрадиола в сыворотке крови в сравнении со 2-й и контрольной группами. Во 2-й группе выявлено статистически достоверное снижение концентрации прогестерона в сравнении с контрольной группой. Концентрация эстрадиола в данной группе статистически достоверно не отличалась от контроля. Анализ представленных данных свидетельствует, что у девочек-подростков, больных БА и имеющих ФР развития заболевания, имеется дисбаланс половых гормонов в сыворотке крови. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью адренергической реактивности бронхов и концентрацией прогестерона в сыворотке крови ( $r = -0,72$ ).

Пульмонологи большинства стран беспокоит значимый рост распространенности бронхиальной астмы (БА) и увеличение числа смертельных исходов в различных возрастных группах населения, особенно у детей и подростков. БА — генетически детерминированное заболевание, однако факторы внешней среды играют немалую роль в реализации механизмов патогенеза заболевания. В значительной степени это связано с их способностью модифицировать или способствовать манифестации генетических факторов риска развития БА. Внешние факторы могут вызывать нарушение функции иммунной системы, приводить к изменению гормонального статуса. БА, таким образом, при детерминированности генетического фактора риска (ФР), является заболеванием мультифакторного генеза.

Литературные данные свидетельствуют о том, что функциональное состояние эндокринной системы может оказывать существенное влияние на возникновение и выраженность аллергических реакций, а их развитие, в свою очередь, сопровождается нарушением функции желез внутренней секреции [1–4]. Клинические, в том числе собственные, наблюдения подтверждают значимую роль баланса половых гормонов в развитии БА. В частности, эстрогены обладают способностью ингибировать ацетилхолинэстеразу, что приводит к повышению уровня ацетилхолина, прогестерон стимулирует дыхание, улучшает бронхиальную проходимость. Изменение гормонального фона у женщин в разные фазы менструального цикла приводит к изменению чувствительности больных БА к различным аллергенам [5, 6]. Таким образом,

действие половых гормонов на бронхи разнонаправлено, и изменение их баланса может явиться одним из значимых факторов развития БА у женщин в разные периоды жизни.

Становление репродуктивной системы приходится на подростковый период и в значительной степени зависит от влияния различных экзо- и эндогенных факторов. Одним из ФР, оказывающим существенное влияние на становление менструальной функции, является БА и аллергические заболевания [5, 7–9]. Вместе с тем, нарушение баланса половых гормонов может стать одним из факторов, способствующих развитию БА. То есть становление эндокринной функции яичников у девочек-подростков можно рассматривать как один из возможных механизмов, способствующих формированию БА в данной возрастной группе.

Цель исследования: оценить распространенность БА у девочек-подростков г. Махачкалы и изучить у них особенности состояния эндокринной функции яичников.

## Материалы и методы

Исследование проводили среди учащихся средних школ г. Махачкалы. Методом случайной выборки были определены 6 общеобразовательных школ и строительный колледж, в которых было проведено сплошное анкетирование девочек-подростков в возрасте от 14 до 17 лет с использованием русифицированной версии анкеты Европейского респираторного сообщества охраны здоровья (*ECRHS*) [10, 11]. Всего заполнили анкеты 789 девочек. На вопросы анкеты правильно ответили 768 (97 %) девочек. Положительно ответили хотя бы на один вопрос анкеты 238 (30,9 %) девочек, которым было выполнено клинико-инструментальное обследование, включавшее, помимо общепринятых клинических методов, аллергологическое обследование с проведением кожных аллергологических проб, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и изучение реактивности бронхов при помощи ингаляционно-провокационных тестов с обзиданом.

Среди обследованных были выделены 2 группы: 1-я, в которую были включены 64 пациентки с подтвержденной БА, и 2-я, которую составили 174 девочки-подростка с ФР развития БА. В группу контроля (3-я группа) были включены 60 здоровых девочек. Все дети находились под наблюдением пульмонолога и детского гинеколога.

В группах была проведена комплексная оценка физического развития (измерен рост, вес, окружность груди, определен массо-ростовой индекс по Брею), оценено функциональное состояние репродуктивной системы (собирали гинекологический анамнез, определены половые гормоны). Все включенные в исследование были осмотрены гинекологом.

ФВД оценивали на компьютерном спирографе "Этон". Исследования выполнялись утром до приема

бронхолитиков. Дважды в день больным проводили пикфлоуметрию с графической регистрацией результатов. Для определения адренергической реактивности бронхов использовали ингаляционно-провокационный тест с обзиданом [12]. Для ингаляции медиаторов бронхоспазма применяли ультразвуковой ингалятор УЗИ-3, распылявший за 3 мин ингаляции около 1,5 мл раствора. Дозу обзидана, вызывающую уменьшение ОФВ<sub>1</sub> на 20 % от исходных значений, считали пороговой (ПД<sub>20</sub>). Увеличение дозы ингалируемого обзидана проводили постепенно, до тех пор, пока общая продолжительность ингаляции не достигала 27–30 мин, а суммарная доза обзидана — 5–6 мг. Расчет дозы обзидана проводили, предполагая, что за 1 мин на ультразвуковом ингаляторе ингалируется 0,5–0,6 мг вещества. Пробу с обзиданом расценивали как отрицательную, если при ингаляции максимальной дозы не было существенного снижения ОФВ<sub>1</sub>.

Концентрацию прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови проводили радиоиммунологическим методом в лаборатории республиканского диагностического центра. Исследования выполнялись на 5–7-й и 21–24-й дни менструального цикла.

## Результаты и обсуждение

Анкетирование выявило высокую распространенность астмоподобных симптомов среди девочек-подростков г. Махачкалы. Частота положительных ответов на вопросы анкеты составила от 3,5 % до 30 % в общей выборке. Наиболее часто, в 30 % случаев, респонденты положительно отвечали на вопрос: "Просыпались ли Вы от приступа сильного кашля в течение последнего года?" Подтвердили постоянный прием противоастматических препаратов 27 (3,5 %) опрошенных. Положительно на вопрос о наличии затрудненного или свистящего дыхания в течение последнего года ответили 194 (25,2 %) опрошенных, о возникновении чувства нехватки воздуха на фоне свистящего дыхания — 91 (12,2 %). Приступы удушья в течение последнего года отметили 23 (3 %) подростка. В 18,7 % случаев (144 анкеты) респонденты подтвердили наличие аллергических заболеваний, включая поллиноз.

Обследование респондентов, положительно ответивших хотя бы на один из вопросов анкеты, позволило выявить группу из 64 (8,3 %) подростков с клинически значимой БА, у 36 из которых БА была диагностирована ранее и у 28 диагностирована впервые. Диагностика базировалась на определении и клинической классификации БА (*GINA*, 2002). У 20 больных из 1-й группы течение заболевания было интермиттирующим, у 27 — легким, у 15 — средней тяжести, у 2 — тяжелым. В состоянии ремиссии БА, продолжительностью от 6 мес. до 3 лет, находились 84 % обследованных больных. У 174 (22,7 %) девочек, были выявлены различные аллергические заболевания или отягощенный наследственный аллергологический анамнез.

Проведенное нами эпидемиологическое исследование подтвердило значительную, у 8,3 % обследованных, распространенность БА у девушек 14–17 лет, проживающих в г. Махачкале, что, возможно, связано с ухудшением экологической ситуации в городе. В воздухе г. Махачкалы ПДК превышены по 5 позициям: пыли, окиси углерода, двуокиси азота, свинцу и бензапирену, что может быть одним из предрасполагающих факторов развития бронхолегочной патологии. Особенно неблагоприятно на экологическую ситуацию в городе влияет загрязнение атмосферного воздуха пылью, среднегодовые концентрации которой в 2003 г. превысили ПДК в 2,7 раза, а максимальные — в 8,8 раза.

Поскольку доказана зависимость между эндокринной функцией яичников и соматическим статусом, в исследуемых группах была проведена комплексная оценка физического развития. Данные представлены в табл. 1.

Рост определяется общим метаболизмом растущего организма и является наиболее устойчивым показателем физического развития [13]. При сравнении средневзвешенных показателей роста было установлено, что средний рост девочек-подростков 14–17 лет в 1-й и 2-й группах составлял  $158,8 \pm 1,41$ , в контрольной группе —  $162,6 \pm 0,43$ . Рост больных 1-й группы оказался меньше, чем во 2-й и контрольной группах ( $P < 0,05$ ). Не было обнаружено различий роста между 2-й и контрольной группами. Масса тела ( $45,17 \pm 0,56$  кг) также была меньше у девочек 1-й группы по сравнению со 2-й ( $51,8 \pm 1,77$  кг) и контрольной ( $54,2 \pm 1,5$  кг) группами. Показатели масса-ростового индекса по Брею и окружности грудной клетки в исследуемых группах практически не отличались.

Результаты исследования менструальной функции и основные нарушения менструального цикла (МЦ) представлены в табл. 2.

Важным критерием оценки менструальной функции в ювенильном периоде является возраст менархе [13]. Этот показатель оказался одинаковым во всех исследованных группах: в 1-й —  $13,8 \pm 0,4$  лет, во 2-й —  $13,6 \pm 1,1$  лет и в контрольной —  $13,1 \pm 0,2$  лет. Почти все обследованные отмечали наличие симптомов предменструального напряжения (предменструальный синдром, ПМС) — комплекс нейropsychических, вегетососудистых и обменно-эндокринных наруше-

**Таблица 1**  
**Сравнительные показатели физического развития девушек, ( $M \pm m$ )**

| Показатель                    | 1-я группа, $n = 64$ | 2-я группа, $n = 174$ | Контрольная группа, $n = 60$ |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Рост, см                      | $152,05 \pm 2,1^*$   | $158,8 \pm 0,8$       | $162,6 \pm 0,12$             |
| Масса тела, кг                | $45,17 \pm 1,12^*$   | $51,8 \pm 1,77$       | $54,2 \pm 0,5$               |
| Массо-ростовый индекс по Брею | $19,7 \pm 0,21$      | $20,84 \pm 0,14$      | $21,71 \pm 0,30$             |
| Окружность груди, см          | $74,49 \pm 2,1$      | $76,8 \pm 1,3$        | $78,1 \pm 2,5$               |

Примечание: \* — различия между основными группами и группой контроля достоверны.

<http://www.pulmonology.ru>

**Таблица 2**  
**Становление менструальной функции**

| Показатель                | 1-я группа, $n = 64$ | 2-я группа, $n = 174$ | Контрольная группа, $n = 30$ | P                            |
|---------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| Менархе до 11 лет         | 1                    | 6                     | 2                            | $P_1 < 0,05$<br>$P_2 < 0,05$ |
| Менархе после 17 лет      | 7                    | 15                    | 1                            | $P_1 < 0,05$<br>$P_2 < 0,05$ |
| МЦ от 21 до 35 дней       | 20                   | 39                    | 29                           | $P_1 < 0,05$<br>$P_2 < 0,05$ |
| МЦ < 21 дня или > 35 дней | 5                    | 20                    | —                            | —                            |
| Менструация 2–5 дней      | 22                   | 26                    | 28                           | $P_1 < 0,05$<br>$P_2 < 0,05$ |
| Менструация > 7 дней      | 14                   | 12                    | 2                            | $P_1 < 0,05$<br>$P_2 < 0,05$ |
| Менструация < 2 дней      | 7                    | 7                     | —                            | 14                           |
| Нарушения МЦ              | 14                   | 38                    | 1                            | 62                           |
| Альгодисменорея           | 26                   | 87                    | —                            | 122                          |
| Аменорея                  | 3                    | 7                     | —                            | 10                           |
| Меноррагия                | 1                    | 6                     | —                            | 7                            |

Примечание: здесь и в табл. 3  $P_1$  — достоверность между 1-й и контрольной группами;  $P_2$  — достоверность между 2-й и контрольной группами.

ний, которые проявлялись раздражительностью, депрессией, головными болями, нагрубанием молочных желез, отеками и т. д. На ПМС жаловались 87,4 % девушек 1-й группы, 70,6 % — 2-й и 38 % — контрольной группы.

Показатели ФВД (табл. 3) в сравниваемых группах существенно не отличались.

Адренергическая реактивность бронхов была изучена у 35 больных из 1-й группы, находящихся в ремиссии более 1 года; у 80 — из 2-й и у 30 — из контрольной группы. В 1-й группе адренергическая реактивность была выявлена у 32 больных. Доза обзидана в среднем составила  $1,5 \pm 0,8$  мг. Во 2-й группе реактивность была выявлена у 46 (57,5 %) обследованных, в основном при наличии более 2 ФР. Средняя доза обзидана в этой группе составила  $2,5 \pm 1,2$  мг. В контрольной группе тест с обзиданом был отрицательный.

У пациентов 1-й и 2-й групп с подтвержденной адренергической реактивностью бронхов было оценено содержание в крови половых гормонов (табл. 4). Контрольная группа осталась прежней. Кровь для исследования получали на 21–23 день МЦ.

В 1-й группе, по сравнению со 2-й и контрольной группами, было обнаружено статистически досто-

**Таблица 3**  
**Показатели ФВД**

| ФВД, %дож.        | 1-я группа, $n = 64$ | 2-я группа, $n = 174$ | Контрольная группа, $n = 30$ | $P_1$        | $P_2$        |
|-------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| ОФВ <sub>1</sub>  | $78,2 \pm 4,1$       | $80,1 \pm 3,5$        | $82,1 \pm 2,1$               | $P_1 > 0,05$ | $P_2 > 0,05$ |
| МОС <sub>75</sub> | $73,3 \pm 3,1$       | $75,2 \pm 2,4$        | $76,5 \pm 2,4$               | $P_1 > 0,05$ | $P_2 > 0,05$ |
| МОС <sub>50</sub> | $67,6 \pm 1,2$       | $69,1 \pm 5,1$        | $71,6 \pm 2,6$               | $P_1 > 0,05$ | $P_2 > 0,05$ |
| МОС <sub>25</sub> | $62,4 \pm 4,6$       | $65,1 \pm 3,7$        | $66,7 \pm 2,1$               | $P_1 > 0,05$ | $P_2 > 0,05$ |

**Таблица 4**  
**Концентрация половых гормонов в сыворотке крови, ( $M \pm m$ )**

| Гормон                 | 1-я группа, n = 32 | 2-я группа, n = 46 | Контрольная группа, n = 30 | $P_{1-3}$ | $P_{2-3}$ |
|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-----------|-----------|
| Прогестерон, пмоль / л | 8,62 ± 2,1         | 12,4 ± 3,41        | 18,81 ± 4,13               | < 0,05    | < 0,05    |
| Эстрадиол, мМЕ / л     | 340 ± 5,1          | 302,2 ± 4,3        | 298,4 ± 2,02               | < 0,05    | > 0,05    |

верное снижение концентрации прогестерона и повышение концентрации эстрадиола. Достоверное по сравнению с контрольной группой снижение содержания прогестерона было обнаружено и во 2-й группе. Концентрация эстрадиола во 2-й и контрольных группах практически не отличалась.

Нормальная гормональная функция была подтверждена у 42 (38,8 %) обследованных: у 2 (6,3 %) больных из 1-й группы, у 12 (26,1 %) — из 2-й и у 28 (93,3 %) из контрольной группы. Ановуляторный характер нарушений, свидетельствующий о дефиците прогестерона, был обнаружен у 14 (46,6 %) девочек из 1-й группы, у 26 (76,5 %) — из 2-й и у 2 (7 %) — из группы контроля. Гиперэстрогенемия была диагностирована у 12 (40 %) пациенток 1-й группы, из них у 6 (50 %) — в сочетании с уменьшением содержания прогестерона, и у 16 (46,5 %) девушек 2-й группы, причем снижение концентрации прогестерона также было выявлено у 50 % из них (табл. 5).

Дисбаланс половых гормонов был обнаружен только в 1-й и 2-й группах. Нами была выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью адренергической реактивности бронхов и концентрацией прогестерона в сыворотке крови ( $r = -0,72$ ). Гипопрогестеронемия приводит к вторичному гиперальдостеронизму и повышению гидрофильности тканей во 2-й фазе МЦ. При этом из-за задержки жидкости меняются параметры жесткого каркаса бронхиального дерева, формирующегося структурными и миогенными компонентами и обеспечивающего базальный тонус бронхов, что может приводить к повышению их реактивности. Прогестерон, как известно, стимулирует выработку простагландина Е (ПГ Е), обладающего бронходилатирующими свойствами, а эстрадиол — синтез ПГ  $F_{2\alpha}$ , являющегося бронхоконстриктором. По всей видимости, у девочек с ановуляторным циклом (гипопрогестеронемия и гиперэстрогенемия) соотношение

ПГ Е и ПГ  $F_{2\alpha}$  изменяется, что способствует усилению бронхоконстрикции и ухудшению течения БА и внелегочных проявлений аллергии.

У девочек в период полового созревания количество ановуляторных циклов с относительным повышением уровня эстрогенов достаточно велико, что можно расценивать как адаптационно-приспособительную реакцию организма на гипоксию [8, 13]. Эстрогены, будучи адаптогенами и повышая устойчивость организма к гипоксии, в тоже время, могут стать одним из факторов риска развития БА у девочек с наследственной предрасположенностью.

## Выводы

1. По результатам 2-этапного клинико-эпидемиологического исследования *ECRHS*, проведенного в г. Махачкале, распространенность БА у девушек 7–14 лет составляет 8,3 %, с преобладанием легких вариантов клинического течения заболевания.
2. Особенностью эндокринной функции яичников девушек, страдающих БА или имеющих факторы риска развития заболевания, является дисбаланс продукции прогестерона и эстрадиола, что может быть одним из факторов риска развития БА в возрасте 14–17 лет.
3. Фармакологическая коррекция дисбаланса половых гормонов у девочек-подростков с нарушенной функцией яичников, проводимая под наблюдением гинеколога-эндокринолога, может быть использована как элемент первичной и вторичной профилактики заболеваемости БА.

## Литература

1. Чеботарева Ю.Ю. Особенности репродуктивных нарушений у девочек пубертатного возраста на фоне различных экстрагенитальных заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д; 2000.
2. Haddad J.J., Saade N.E., Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. J. Neuroimmunol. 2002; 133:1–19.
3. Hirsch T., Weiland S.K., von Mutius E., et al. Inner city air pollution and respiratory health and atopy in children. Eur Respir J 1999; 14: 669–77.
4. Nafstad P., Magnus P., Jaakkola J.J. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. J. Allergy Clin Immunol. 1999; 106 (5): 867–873.
5. Eggleston P.A. Exercise-induced asthma. In: Tinkleman DG, Naspitz CK, eds. Childhood asthma: pathophysiology and treatment. New York: Marcel Dekker; 1992. 429–426.

**Таблица 5**  
**Изменение содержания половых гормонов, %**

| Признак                                         | 1-я группа, n = 32 | 2-я группа, n = 46 | Контрольная группа, n = 30 |
|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| Нормальные показатели прогестерона и эстрадиола | 2 (6,3 %)          | 12 (26,1)          | 28 (93,3 %)                |
| Прогестерон (ниже нормы)                        | 14 (46,6 %)        | 26 (76,5 %)        | 2 (7 %)                    |
| Эстрадиол (выше нормы)                          | 12 (40 %)          | 16 (46,5 %)        | –                          |
| Прогестерон (снижен)                            |                    |                    |                            |
| Эстрадиол (повышен)                             | 6 (20 %)           | 8 (23,5 %)         | –                          |
| Прогестерон (снижен)                            |                    |                    |                            |
| Эстрадиол (снижен)                              | –                  | –                  | –                          |

6. *Esom M.H.* Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: implications for pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 523–539.
7. *Баранов А.А.* Здоровье детей на пороге XXI века: пути решения проблемы. *Рос. мед. журн.* 2000; 8 (18); 737–738.
8. *Коколина В.Ф.* Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей. М.; 1998. 30.
9. *Шарапова О.В.* О мерах по улучшению охраны здоровья детей. *Педиатрия*, 2000; 3: 19.
10. *Burney P.G., Chinn S., Jarvis D. et al.* Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks and use of asthma medications in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Enr. Respir. J.*, 1996; 9 (3): 687–695.
11. *de Marco R, Locatelli F, Sunyer J, Burney P.* Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 68–74.
12. *Трескунов В.К.* Обзидановый тест в оценке бронхиальной проходимости. *Сов. мед.* 1982; 8: 36–37.
13. *Гуркин Ю.А.* Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант; 2000. 12; 40; 79–80.

Поступила 08.02.05

© Абуева Р.М., Гаджиева Т.А., 2006

УДК 616.248-055.2-053.6-07:618.11-008.6-092

## Взаимосвязи психологического и иммунологического статуса у больных бронхиальной астмой с алекситимией

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

V.M.Provotorov, S.G.Morozov, O.V.Kamplitskaya

## Relationships between psychological and immune status of asthma patients with alexithymia

### Summary

Personal features, immune reactivity of autoantibodies and anti-idiotypic antibodies against brain proteins (S100b, GFAP, MP65 and NGF) using the immune enzyme assay were analyzed in 50 asthma patients. The study revealed numerous correlations between psychological and immune parameters which indicate complex relationships between the main adaptive (nervous, immune and humoral) systems. Psychological disorders in asthma patients correlated with the changes of the immune homeostasis. This could be considered as an appearance of the unity of the psychic and the somatic processes.

### Резюме

Обследованы 50 больных бронхиальной астмой (БА), была проведена оценка психологического профиля личности и определение иммунореактивности сывороточных аутоантител, а также соответствующих антиидиотипических антител к белкам мозга (S100b, GFAP, MP65 и ФРН), с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование показало наличие множества корреляций психологических и иммунохимических показателей, что указывает на наличие сложных взаимосвязей между основными адаптационными системами организма (нервной, гуморальной и иммунной). У больных БА психологические расстройства нашли свое отражение в изменениях регуляторного иммунного гомеостаза, что можно рассматривать в качестве одной из характеристик единства психики и соматики.

### Актуальность

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний современного человека [1]. В настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, в патогенезе которого тесно взаимодействуют соматические и нервно-психические факторы. За время болезни у пациентов складывается определенное отношение к собственному состоянию, чаще всего это астенодепрессивная, ипохондрическая, фобическая и анозогнозические реакции. У 19–51 % больных имеет место психогенная провокация приступа [2].

Результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований подтверждена роль алекситимии в развитии и прогрессировании бронхиальной астмы [3, 4]. Алекситимия является психологической характеристикой индивида, определяемой следующими когнитивно-аффективными особенностями:

- 1) затрудненностью в идентификации и описании собственных чувств;
- 2) трудностью в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями;
- 3) сниженной способностью к символизации, о чем свидетельствует бедность фантазии и других проявлений воображения;
- 4) фокусированием в большей степени на внешних событиях, чем на внутренних переживаниях [5].

Алекситимия отражает не только предрасположенность для психосоматической патологии, но и несет существенную прогностическую информацию в плане течения заболевания и эффективности терапии [6]. Таким образом, в настоящее время, наряду с воспалительным процессом, определяющим клиническую картину БА, заслуживают внимания и психические факторы, влияющие на течение заболевания, в связи с чем выдвигается задача дальнейшего изучения таких факторов в их взаимосвязи с симптомами БА [7].

В области иммунологии ряд работ последних лет посвящен исследованиям аутоантител к белкам мозга в норме и патологии [8].

Отмечено, что существуют определенные границы нормы концентрации сывороточных антител к белкам нервной ткани и антиидиотипических аутоантител, которые необходимы для осуществления нормальных физиологических функций. Повышение или снижение их концентрации ведет к дисфункциям общего гомеостаза и развитию патологических состояний [9].

Аномальные изменения концентрации аутоантител к нейроантигенам могут быть чувствительными маркерами нарушений, возникающих под действием острых и, особенно, хронических стрессовых воздействий, которые приводят к состоянию психичес-

кой дезадаптации и сопровождаются психосоматическими нарушениями [9].

В связи с этим представляется актуальным исследовать сывороточную иммунореактивность к белкам нервной ткани у больных БА.

Цель работы — изучение психологического и иммунологического статуса больных БА с последующей разработкой эффективных методов психотерапевтической и медикаментозной коррекции.

## Материалы и методы исследования

Обследованы 50 больных БА смешанной формы, 35 женщин и 15 мужчин в возрасте от 20 до 63 лет (средний возраст 41,5 года), в стадии обострения, которые были госпитализированы в пульмонологическое отделение МУЗ ГКБ № 9 г. Воронежа в период 2003–2005 гг. Легкая персистирующая БА была диагностирована у 15 больных, средней степени тяжести — у 28, тяжелая кортикозависимая форма — у 7 пациентов. Всем больным было проведено полное клинико-функциональное обследование.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей: 10 мужчин и 20 женщин в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст 38 лет).

Алекситимию изучали с помощью Торонтской алекситимической шкалы (TAS), предложенной G. Taylor (1984) и адаптированной в Психоневрологическом институте им. В.М.Бехтерева (1994). Алекситимичными считали больных, набравших 74 балла и более, а неалекситимичными — набравших менее 62 баллов. Группу неопределенности составили пациенты, набравшие от 63 до 73 баллов. Предельное теоретическое распределение баллов — от 26 до 130.

Психологический статус изучали с помощью сокращенного варианта методики многостороннего исследования личности (СМОЛ), шкалы личностной и ситуативной тревожности Спилберга—Ханина. Результаты методики относятся не только к психодинамическим особенностям личности, но и к общему вопросу связи параметров реактивности и активности личности, темперамента и характера.

Для оценки уровня депрессии применялась шкала Цунга (Zung W.W.K., Durham N.C., 1965).

Иммунологическое исследование включало определение иммунореактивности сывороточных аутоантител (а-АТ) к нейротрофическому фактору серотонинергических нейронов (S100b), белку промежуточных филаментов астроцитов (GFAP), мембранному белку из семейства интегринов (MP65) и трофическому фактору для центральных и периферических холинергических нейронов и лимфоидных клеток (ФРН); а также соответствующих антиидиотипических антител (АИАТ). Исследование проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), в модифицированном варианте [9]. Для работы использовали кровь, взятую натошак из локтевой вены у больных до приема лекарственных препаратов. Сыворотку получали при отстаивании

цельной крови при температуре +4 °С в течение 3–4 часов с последующим центрифугированием при 3 000 g в течение 30 мин. Полученную сыворотку подвергали однократной заморозке до проведения ИФА. Уровень исследуемых антител оценивали в процентах относительно реакции эталона. В качестве эталона использовали сыворотку клинически здорового донора, по концентрации исследуемых аутоантител и антиидиотипических антител близкую к средним значениям в популяции. Как известно, сосуществование идиотипов и антиидиотипов является условием саморегуляции и функционирования иммунной системы (Holberg et al., 1984). Набор антигенов был выбран в связи с тем, что изменение концентрации а-АТ и АИАТ к исследуемым белкам является информативным показателем патологических изменений в нервной системе человека и может успешно применяться в клинике для диагностики и прогнозирования риска развития нервно-психических заболеваний.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладных программ *Statgraphics for Windows* с использованием пакета непараметрических и параметрических критериев, кластерного анализа (*k-means*).

## Полученные результаты и их обсуждение

В основной группе алекситимичными был признан 21 (42 %) больной, неалекситимичными — 12 (24 %), к зоне неопределенности отнесены 17 (34 %) пациентов. Средний балл по шкале алекситимии составил  $71,5 \pm 1,18$ . В контрольной группе более 74 баллов по TAS набрали 5 человек (16,7 %), менее 62 баллов — 18 (60 %). К зоне неопределенности отнесены 7 (23 %) обследованных. Средний балл алекситимии —  $60,1 \pm 1,9$ . Различия между основной и контрольной группами статистически значимо ( $p < 0,01$ ). У пациентов, страдающих тяжелой формой БА, средний балл алекситимии был выше, чем у больных БА средней тяжести ( $78,6 \pm 2,1$  и  $71,6 \pm 1,7$  балла, соответственно,  $p > 0,05$ ). Длительность заболевания не влияла на выраженность алекситимических черт. У больных, постоянно принимающих ГКС в таблетированной форме, показатель алекситимии ( $74,8 \pm 1,7$  балла) был достоверно выше, чем у независимых от кортикостероидов ( $66,2 \pm 1,6$  балла,  $p < 0,05$ ). Высокий процент встречаемости алекситимии в группе больных объясняется наличием сверхсильного раздражителя, которым является БА, ведущая к психическому и социальному неблагополучию пациента. Несмотря на отрицание некоторыми специалистами значимости алекситимии, что обусловлено отсутствием адекватных методов исследования феномена и крайне противоречивыми результатами имеющихся методов экспериментальной психологической диагностики, ряд авторов высоко оценивает вклад алекситимии в динамику развития заболевания. Так, по мнению С.Н.Мосолова и Н.Д.Се-

меновой, алекситимия не только отражает предрасположенность для психосоматической патологии, но и играет существенную роль в прогностической оценке течения заболевания в целом и эффективности терапии.

Тревога является центральным механизмом в формировании психогенного комплекса и становится ведущим звеном при прогрессировании заболевания, когда истощаются компенсаторные механизмы и проявляются черты аутизации, психопатизации личности с отчуждением и уходом в болезнь. С помощью психометрического теста Спилберга–Ханина мы проанализировали показатели ситуативной и личностной тревожности (СТ и ЛТ). Средние значения ЛТ и СТ были достоверно выше у алекситимичных больных по сравнению с неалекситимичными, составляя у алекситимиков  $43,5 \pm 1,2$  и  $46,1 \pm 1,2$  балла, соответственно, у неалекситимиков —  $35,3 \pm 1,4$  и  $36,8 \pm 1,5$  балла ( $p < 0,05$ ). Высокие значения показателей ЛТ как свойства личности, определяющего индивидуальные особенности реагирования на фрустрацию и СТ как показателя актуального личностного состояния, отражающего приспособительную реакцию личности на действие стрессовых факторов, свидетельствовали о высокой чувствительности к стрессу у больных БА.

Клинико-психопатологический анализ позволил выявить больных БА с достоверно ( $p < 0,05$ ) отличимыми по тяжести депрессивными расстройствами. Причем нарушения настроения сочетались с астеническими, тревожными, истерическими и ипохондрическими проявлениями, а также с иными нарушениями невротического регистра — слабостью, быстрой утомляемостью, повышенной раздражительностью, расстройствами сна и аппетита, что оказывало влияние на развитие и прогрессирование основного заболевания.

Следующий этап исследований был направлен на определение показателей функционирования систем, поддерживающих гомеостатическое состояние организма при стрессовых нагрузках. Согласно ранее полученным данным [9], физиологическое содержание сывороточных а-АТ и АИАТ к белкам нервной ткани S100b, GFAP, MP65 и ФРН соответствует, по сравнению с реакцией эталона, использованного в данной работе, значениям от  $-20$  до  $+45$  ( $p < 0,01$ ).

При проведении анализа значений исходного уровня иммунореактивности к изучаемым белкам, мы выделили 3 кластера: с низким, средним и высоким значением иммунореактивности.

Первый кластер характеризовался в целом низкими значениями иммунореактивности а-АТ (от  $-5,6$  до  $-16,4$ ) и АИАТ (от  $-5,2$  до  $-14,7$ ).

Второй кластер характеризовался средними значениями иммунореактивности а-АТ (от  $+10,2$  до  $+50,4$ ) и АИАТ (от  $+12,3$  до  $+54,0$ ).

Третий кластер имел в целом высокие значения иммунореактивности а-АТ (от  $+91,3$  до  $+185,6$ ) и АИАТ (от  $+56,1$  до  $+136,8$ ).

Для первого и второго кластеров отмечена примерно одинаковая иммунореактивность а-АТ и АИАТ ко всем изучаемым белкам в пределах эталонных значений. Для третьего кластера отмечен не только повышенный уровень а-АТ и АИАТ ко всем белкам, но и асинхронность показателей иммунореактивности а-АТ и соответствующих АИАТ, что характеризует дисбаланс в отношении а-АТ и АИАТ в этой подгруппе и подтверждается повышением коэффициента отношения а-АТ к АИАТ и коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания БА ( $p < 0,05$ ).

Оценка профиля алекситимии у пациентов в выделенных кластерах с помощью TAS позволила выявить достоверные отличия уровня алекситимии. Так, при парном сравнении, для 3-й подгруппы уровень алекситимии был достоверно выше, чем для 2-й и 1-й подгрупп ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При оценке полученных данных методом дисперсионного анализа была выявлена связь между уровнем а-АТ к белку GFAP и длительностью заболевания. В соответствии с длительностью заболевания больные были разделены на группы: до 2 лет, от 2 до 5 лет, свыше 5 лет (табл. 2).

Результаты дальнейших исследований подтвердили связь содержания а-АТ и АИАТ к белкам нервной ткани и отдельных психологических показателей у больных БА. Была обнаружена достоверная положительная связь между возрастом начала заболевания и содержанием а-АТ к белку S100b ( $r = 0,43$ ), близкая к достоверной положительная связь содержания АИАТ к ФРН ( $r = 0,30$ ) и тенденция к подтверждению связи содержания а-АТ к S100b и нарушением сна в виде бессонницы ( $r = 0,45$ ). Отрицательная корреляция была подтверждена для содержания а-АТ к MP65 и работоспособности ( $r = -0,36$ ), близкая к достоверной отрицательная корреляция — для уровня а-АТ к S100b и а-АТ к GFAP и выраженности ипохондрии ( $r = -0,33$  и  $-0,37$ , соответственно). Суточные колебания настроения оказались положительно зависимы от содержания АИАТ к ФРН, отрицательно — от АИАТ к GFAP и а-АТ к MP65 ( $r = 0,41$ ;  $-0,34$ ;  $-0,54$  соответственно). Суммарный показатель оценки депрессии отрицательно коррелировал с содержанием а-АТ и АИАТ к MP65 и ФРН ( $r = -0,43$ ;  $-0,41$ , соответственно).

**Таблица 1**  
**Взаимосвязи исходной сывороточной иммунореактивности а-АТ к белкам S-100b, GFAP, MP-65, ФРН с алекситимией**

| Кластеры<br>(число больных) | Средние уровни |      | Уровень<br>алекситимии |
|-----------------------------|----------------|------|------------------------|
|                             | а-АТ           | АИАТ |                        |
| 1. (n = 14)                 | -11            | -10  | 68,3 ± 1,8*            |
| 2. (n = 12)                 | 30             | 33,1 | 73,4 ± 2,1*            |
| 3. (n = 24)                 | 138,4          | 96,4 | 77,3 ± 1,3*            |
| Всего 50                    |                |      |                        |

Примечание: \* — достоверные отличия между группами по изучаемым параметрам ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

*Зависимость между уровнем а-АТ к белку GFAP и длительностью заболевания БА*

| Группа | Длительность заболевания | Кол-во человек | %  | ИР    | SD    | F    | P     |
|--------|--------------------------|----------------|----|-------|-------|------|-------|
| 1-я    | До 2-х лет               | 6              | 12 | 4,7   | 33,45 |      |       |
| 2-я    | От 2 до 5 лет            | 9              | 18 | -11   | 32,07 | 3,45 | 0,037 |
| 3-я*   | Свыше 5 лет              | 35             | 70 | 25,08 | 44,78 |      |       |

Примечание: ИР — среднее значение иммунореактивности а-АТ к белку GFAP; SD — стандартное отклонение; F — коэффициент Фишера; P — достоверность различий; \* — достоверность различий при множественном сравнении по методу Bonfoni ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования продемонстрировали наличие множества корреляционных связей между психологическими и иммунохимическими показателями у больных БА, что подтверждает наличие сложных механизмов не прямых взаимодействий основных адаптационных систем организма (нервной, гуморальной и иммунной). Полученные в ходе работы данные нозологически неспецифичны, указывают на наличие изменений, связанных с нарушением клеточного и гуморального иммунитета под действием хронических стрессовых воздействий, приводящих к состоянию психической дезадаптации и сопровождающихся психосоматическими нарушениями.

## Выводы

1. Алекситимия выявляется у 42 % больных БА и у 16,7 % лиц контрольной группы.
2. В результате оценки психологического статуса у больных БА были обнаружены склонность к депрессивному типу реагирования в условиях стресса, сниженный контроль над эмоциями и их недостаточное осознание, астеноипохондрический тип личности.
3. У больных БА психологические расстройства невротического регистра сочетаются с изменениями регуляторного иммунного гомеостаза, что можно рассматривать как свидетельство единства психики и соматики.
4. Полученные данные подтверждают необходимость включения в систему лечебно-профилактических мероприятий у больных БА методов психотерапевтической и психофармакологической коррекции.

## Литература

1. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ. Пульмонология 1996; прил.: 48–59.
2. Убайдуллаева А.М., Гафуров Б.Г., Каюмходжаева М.А. Психовегетативные нарушения у больных бронхиальной астмой. Тер. арх., 1996; 68 (3): 44–47.
3. Провоторов В.М., Будневский А.В. Психологические аспекты организации и проведения занятий в "Астма — школе". Пульмонология 2000; 4: 63–67.
4. Провоторов В.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я. и др. Алекситимия в структуре личности больных бронхиальной астмой. В кн.: Современные аспекты пульмонологии. М.; 2000. 272–276.
5. Taylor G.J. Alexithymia: concept, measurement and implications for treatment. Am. J. Psychiatr. 1984; 141 (6): 725–732.
6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.; 1995. 445–446.
7. Asthma management and prevention. Public health service National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication № 96-3659A December, 1995.
8. Морозов С.Г. Антитела к белкам нервной ткани при нервных и психических заболеваниях (иммунохимическое и клинко-иммунологическое исследование) Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1997.
9. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина; 2002.

Поступила 26.04.05  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК [616.248-06:616.89-008.43]-092

## Оценка терапевтической эффективности человеческого лейкоцитарного интерферона- $\alpha$ для инъекций и комплексного препарата цитокинов лейкинферона в лечении детей, больных бронхиальной астмой

Российский государственный медицинский университет, Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, г. Москва

*E.N.Dolgina, D.L.Belyaev*

## Therapeutic efficacy of infusive human leukocytic interferon alfa and complex medication of leukinterferon cytokine in therapy of asthma children

### Summary

Observation of 255 patients with obstructive syndrome (of them, 91 patients were aged 1.5 to 4 yrs) and 164 patients with severe asthma 5 to 14 yrs old has shown that the most severe course was in children with concomitant mixed viral and bacterial pathology (4 to 6 infections per 1 patient). Administration of immune correctors leukinterferon and infusive human leukocytic interferon has led to the rapid anti-inflammatory effect, normal production of interferon alfa and gamma, control of acute respiratory infectious symptoms, faster regression of local chronic infection symptoms, sharp solution of asthma attacks, longer stable period (3 to 8 months vs 3 to 4 weeks), and reduction in the rate of severe bronchial obstructive attacks for a year from 22 to 4 %. The complex therapy using interferon medication facilitated quick Th1 type immune response and intensive production of interferon gamma, increased the phagocyte activity, resulted in rapid normalization of all links of the immune system and long-term anti-inflammatory effects in the bronchial mucosa. Recovery from the concomitant diseases significantly diminished doses and length of antimicrobial therapy, bronchodilators, and inhaled steroids, increased physical and life activity and greatly improved quality of life.

### Резюме

Наблюдение за 255 больными с обструктивным синдромом (91 больной в возрасте 1,5–4 лет) и 164 больными с тяжелыми формами бронхиальной астмы (БА) (возраст от 5 до 14 лет) показало, что наиболее тяжелые формы заболевания отмечались у детей с сопутствующими заболеваниями смешанной вирусно-микробной этиологии (по 4–6 инфекций на 1 больного). Включение в схемы базисной терапии иммунокорректора лейкинферона и человеческого лейкоцитарного интерферона для инъекций способствовало быстрому противовоспалительному эффекту, росту и нормализации продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$ , прекращению симптомов острых респираторных инфекций и ускорению регресса симптомов локальных проявлений хронических инфекций, а также быстрому купированию приступов и продлению сроков ремиссионного периода с 3–4 нед. до 3–8 мес. при снижении частоты тяжелых приступов бронхообструкции за год с 22 до 4 %. Комплексная терапия с препаратами интерферона способствовала быстрому переключению иммунного ответа по Th1 типу, активации продукции интерферона- $\gamma$ , повышению активности фагоцитарной функции, ускорению нормализации иммунограммы по всем звеньям иммунной системы и длительному противовоспалительному эффекту на слизистой оболочке бронхов. Выздоровление от интеркуррентных заболеваний (по 4–6 инфекций на 1 больного) существенно сокращало интенсивность и длительность применения антимикробных препаратов, бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов при увеличении физической и жизненной активности с существенным повышением качества жизни.

Бронхиальной астмой (БА), по данным ВОЗ, в мире болеют 100–150 млн человек, ежегодно умирает около 180 тыс. В России в настоящее время БА страдает до 5–12 % детей, и их количество ежегодно растет [1]. Обострения БА препятствуют посещению дошкольных учреждений, являются причиной пропусков занятий в школах, постоянному увеличению количества больничных листов по уходу, выдаваемых родителям [2]. БА в большинстве случаев впервые проявляется в раннем детстве [3, 4]. Начальные проявления заболевания, как правило, носят характер бронхообструктивного синдрома (БОС), сопровождающего респираторные вирусные инфекции [5].

Среди детей, более 6 раз в году болеющих респираторными заболеваниями, БА диагностируется в 20 %

случаев [3, 6]. Диагностика БА у детей затруднена [7] в связи с отсутствием четких признаков заболевания, выявляемых при лабораторном и инструментальном обследовании. Индивидуальный подход к диагностике, профилактике и лечению БА — одна из важных задач иммунологии, при решении которой необходимо учитывать особенности развития иммунной системы, начиная с внутриутробного периода, и причины формирования атопического статуса в каждом конкретном случае [8]. Одним из диагностических критериев может стать подтвержденная диспропорция Т-лимфоцитов и продукции цитокинов [9–11].

Целью настоящей работы стало изучение роли иммунологических механизмов в развитии БА у детей, определение иммунодиагностических маркеров

БА, необходимых для оценки тяжести течения заболевания и предупреждение возможных осложнений с помощью использования иммуномодуляторов. Нами проведен анализ эффективности применения интерферона-альфа (ИФ- $\alpha$ ) и лейкинферона (ЛФ) у детей с БА [10, 12, 13].

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 255 больных в возрасте от 1,5 до 14 лет. Больные были разделены на три группы (табл. 1). В 1-ю группу был включен 91 ребенок в возрасте от 1,5 до 4 лет, болеющий респираторно-вирусными заболеваниями более 5–6 раз в год, осложняющимися развитием БОС и требующими госпитализации. У 20 (22,0 %) пациентов этой группы были отмечены проявления атопического дерматита, у 45 (49,5 %) — дисбиоз кишечника, у 78 (85,7 %) — аденоидит, у 31 (34,0 %) — длительные насморки как следствие риносинусита, у 65 (71,4 %) — ларинготрахеит, у 57 (62 %) — бронхит, у 16 (17 %) больных — пневмония (табл. 1). Во 2-ю и 3-ю группы были включены 164 пациента в возрасте от 5 до 14 лет, страдавшие БА в течение 3–6 лет. Персистирующее течение средней тяжести было диагностировано у 71 (43 %) больного, тяжелое — у 53 (32 %) и интермиттирующее, с приступами БА до 3–5 раз в год, — у 40 (24,4 %). У 54 % больных 2-й и 3-й групп были диагностированы такие сопутствующие заболевания, как гайморит — у 32 % пациентов, аденоидит — у 54 %, рецидивирующие отиты — у 24 %, фаринготрахеит — у 84 %, ларинготрахеобронхит — у 45 %, рецидивирующий фурункулез — у 21 % и энтероколит — в 21 % случаев, нередко провоцировавшие приступы БА. В контрольную группу было включено 20 здоровых детей.

Для уточнения природы инфицирования применяли бактериологические методы, а также проводили иммунофлюоресцентный анализ (ИФА) и выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Иммунологическое обследование включало определение содержания в крови иммуноглобулинов (Ig) классов М, А, G; Е; субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD71, CD95), В-лимфоцитов (CD22); цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4), содержание сывороточного и индуцированного ИФ- $\alpha$  и ИФ- $\gamma$ ; оценивали фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ), результаты НСТ теста по нейтрофилам и моноцитам, реакцию хемилюминесценции (ХЛ); а также концентрацию специфических Ig класса Е к группам ингаляционных, бытовых и пищевых аллергенов. Были также идентифицированы наиболее часто выделяемые бактериальные аллергены.

Помимо стандартных средств базисной терапии, с целью иммуно- и гемокоррекции и для активации противовирусного иммунитета и прямого противовирусного действия, применяли ЛФ для инъекций и человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) для инъекций производства НПФ "Интекор", г. Москва.

ЛФ — препарат ИФ- $\alpha$  и других цитокинов первой фазы иммунного ответа в их физиологическом соотношении, индуцирующий секрецию ИФ- $\alpha$  и  $\gamma$ , ускоряющий созревание дендритных клеток и активирующий Т-хелперы с преимущественной активацией Th1-клеток [12–14].

ЧЛИ — комплекс ИФ- $\alpha$ , синтезированных лейкоцитами человека в ответ на вирусную индукцию. Препарат выпускается в институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН с 1989 г. в различных дозировках (0,1; 0,25; 0,5; 1,0 и 3,0 млн МЕ), что позволяет подобрать оптимальные индивидуальные схемы введения [12, 13, 15].

**Таблица 1**  
**Спектр сопутствующих заболеваний (n = 255)**

| Диагноз                            | 1-я группа                      | 2-я группа              | 3-я группа                                  |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|
|                                    | Обструктивный синдром<br>n = 75 | БА<br>n = 75            | БА с сопутствующими заболеваниями<br>n = 89 |
| ОРВИ более 3–4 раз в год           | 91 (100 %)                      | –                       | 65 (73 %)                                   |
| Ангина более 3 раз в год           | 11 (12 %)                       | –                       | 44 (50 %)                                   |
| Рецидивирующий отит без перфорации | 18 (20 %)                       | –                       | 21 (24 %)                                   |
| Аденоидит                          | 78 (86 %)                       | 9 (12 %)                | 48 (54 %)                                   |
| Гайморит                           | –                               | –                       | 28 (32 %)                                   |
| Фарингит                           | 26 (29 %)                       | 6 (8 %)                 | 75 (84 %)                                   |
| Хронический тонзиллит              | 16 (18 %)                       | 6 (8 %)                 | 75 (84 %)                                   |
| Атопический дерматит               | 20 (22 %)                       | 21 (28 %)               | 28 (32 %)                                   |
| Риносинусит                        | 31 (34 %)                       | –                       | –                                           |
| Дисбиоз кишечника                  | 45 (49 %)                       | 5 (7 %)                 | 44 (50 %)                                   |
| Энтероколит                        | 15 (43 %)                       | –                       | 18 (21 %)                                   |
| Пневмония                          | 16 (17 %)                       | –                       | 11 (13 %)                                   |
| Бронхит                            | 57 (62 %)                       | –                       | 40 (45 %)                                   |
| Ринит                              | 22 (24 %)                       | 24 (32 %) аллергический | 74 (83 %)                                   |
| Ларинготрахеит                     | 65 (71 %)                       | –                       | –                                           |
| Фурункулез                         | 4 (5 %)                         | –                       | 19 (21 %)                                   |

**Таблица 2**  
**Частота обнаружения возбудителей сопутствующих заболеваний в 1-й и 3-й группах**

| Возбудитель                                                     | 1-я группа<br>n = 91 | 3-я группа<br>n = 89 |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>По динамике антител в ИФА</b>                                |                      |                      |
| Аденовирусы                                                     | 51 (56 %)            | 11 (12 %)            |
| ЦМВ                                                             | 28 (30,7 %)          | 8 (9 %)              |
| Вирусы простого герпеса 1-й, 2-й тип                            | 19 (21 %)            | 42 (47 %)            |
| Вирусы группы Коксаки В4, В5, В6                                | 39 (43 %)            | 42 (47 %)            |
| Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)                                       | 23 (25 %)            | 71 (79 %)            |
| РС вирус                                                        | 14 (15,4 %)          | 30 (34 %)            |
| <i>C. pneumoniae</i>                                            | 44 (48 %)            | 64 (72 %)            |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                    | 31 (34 %)            | 38 (43 %)            |
| <b>С подтверждением бактериологическими посевами (зев, кал)</b> |                      |                      |
| <i>S. aureus</i>                                                | 26 (29 %)            | 52 (58 %)            |
| <i>Str. pneumoniae</i>                                          | 11 (12 %)            | 72 (81 %)            |
| <i>Str. viridans</i>                                            | 6 (7 %)              | 34 (38 %)            |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                    | 25 (27 %)            | 34 (38 %)            |
| <i>E. coli</i>                                                  | 29 (32 %)            | 27 (30 %)            |
| <i>Hemophilus influenzae</i>                                    | 32 (35 %)            | 18 (20 %)            |
| <i>Candida alb.</i>                                             | 49 (54 %)            | 48 (54 %)            |

## Результаты и обсуждение

Вирусные агенты идентифицировали методами ИФА. В 1-й группе у 51 (56 %) больного были выявлены аденовирусы и Коксаки вирусы группы В4, В5, В6 (43 % случаев), в 30 % наблюдений был обнаружен цитомегаловирус (ЦМВ). У 48 % больных была выделена *C. pneumoniae* и у 34 % — *M. pneumoniae*. В 3-й группе больных наиболее часто (у 79 % пациентов) выделяли вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и у 47 % — вирус простого герпеса (ВПГ) 1 типа. Из микробных возбудителей (табл. 2) наиболее часто обнаруживали хламидийные (у 72 % больных) и микоплазменные (у 43 %) патогены. При бактериологическом посеве со слизистой зева у больных 1-й группы чаще всего высевали *H. influenzae* (35 % наблюдений) и *C. albicans* (54 %). У больных 3-й группы более часто выделяли *S. aureus*

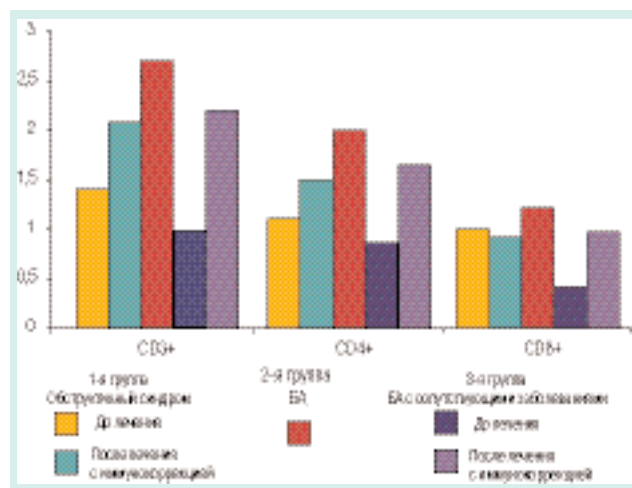


Рис. Динамика показателей клеточного звена иммунитета у детей с БОС и БА;  $p < 0,001$  при сравнении показателей до и после лечения с ЛФ в 1-й и 3-й группах

— у 58 % больных и *Str. pneumoniae* — у 81 %. В 77 % случаев по наличию иммунологических маркеров было выявлено сочетание нескольких инфекций, единственный возбудитель выделяли значительно реже — в 23 % наблюдений. Наибольшее разнообразие различных сочетаний микроорганизмов наблюдалось при рецидивирующем течении обструктивного ларинготрахеобронхита у больных 1-й группы. Сочетание в этой группе специфических маркеров нескольких инфекционных агентов (гемофильная палочка, хламидии, ЦМВ, грибы рода *Candida*) вызывало наиболее тяжелые клинические проявления: изнуряющий приступообразный кашель, ринорею, затрудненное дыхание с одышкой смешанного характера. Вирусно-грибковая ассоциация (ВЭБ, грибы рода *Candida*) чаще наблюдалась у больных 3-й группы, когда в клинической картине доминировала лихорадка с фаринготрахеитом.

Иммунологический мониторинг выявил связь выраженности нарушений функции иммунной системы и тяжести основного заболевания (табл. 3 и рисунок). Наиболее выраженные изменения всех

**Таблица 3**  
**Динамика показателей клеточного звена иммунитета у детей с БОС и БА,  $M \pm m$**

| Группа больных / лечение       | CD3+        | CD4+        | CD8+        | CD22+       | CD16+       | IgG, мг / % | IgM, мг / % | IgA, мг / % |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1-я группа до лечения (n = 91) | 50 ± 1,1*   | 31 ± 2,6    | 24,8 ± 1,3  | 16,1 ± 3,2  | 10,2 ± 0,4  |             |             |             |
| 1-я группа после ЛФ + ЧЛИ      | 1,4 ± 0,1** | 1,1 ± 0,05  | 1,0 ± 0,8   | 0,36 ± 0,09 | 0,48 ± 0,1  | 641 ± 24,1  | 144 ± 16,1  | 84 ± 1,5    |
| 2-я группа до лечения (n = 75) | 58 ± 1,1    | 4,4 ± 1,6   | 21,0 ± 0,1  | 20 ± 1,2    | 13,1 ± 0,2  |             |             |             |
| 2-я группа после ЛФ + ЧЛИ      | 2,08 ± 0,09 | 1,5 ± 0,06  | 0,91 ± 0,05 | 0,68 ± 0,05 | 0,71 ± 0,1  | 917 ± 4,5   | 112 ± 45    | 98 ± 2,1    |
| 3-я группа до лечения (n = 84) | 71 ± 0,1    | 54 ± 2,6    | 28,1 ± 0,1  | 26,5 ± 1,4  | 13,5 ± 1,4  |             |             |             |
| 3-я группа после ЛФ + ЧЛИ      | 2,7 ± 0,9   | 2,0 ± 0,9   | 1,21 ± 0,62 | 0,95 ± 0,07 | 0,68 ± 0,1  | 1300 ± 2,5  | 121 ± 8,2   | 120 ± 2,1   |
| здоровые (n = 20)              | 48 ± 1,5    | 30 ± 0,5    | 12,0 ± 1,3  | 8,1 ± 0,2   | 7,1 ± 0,09  |             |             |             |
| здоровые после ЛФ + ЧЛИ        | 0,98 ± 0,06 | 0,86 ± 0,05 | 0,42 ± 0,21 | 0,38 ± 0,05 | 0,36 ± 0,02 | 720 ± 4,8   | 85 ± 1,3    | 98 ± 2,2    |
| здоровые до лечения (n = 20)   | 61 ± 1,4    | 40 ± 0,2    | 19,6 ± 2,1  | 16,1 ± 0,5  | 12,1 ± 0,2  |             |             |             |
| здоровые после ЛФ + ЧЛИ        | 2,2 ± 0,28  | 1,65 ± 0,3  | 0,97 ± 0,3  | 0,69 ± 0,03 | 0,71 ± 0,1  | 917,2 ± 10  | 116 ± 9,2   | 118 ± 2,8   |
| здоровые до лечения (n = 20)   | 65 ± 1,2    | 46 ± 1,5    | 20 ± 1,4    | 18 ± 1,1    | 12 ± 1,6    |             |             |             |
| здоровые после ЛФ + ЧЛИ        | 2,4 ± 0,4   | 1,7 ± 0,5   | 0,9 ± 0,1   | 0,6 ± 0,09  | 0,6 ± 0,1   | 840 ± 11,6  | 104 ± 8,4   | 112 ± 9,6   |

Примечание: \* — в %; \*\* — абсолютное количество  $\times 10^3$ ,  $p < 0,01$ — $0,000$  при сравнении данных абсолютных величин лимфоцитов CD3, CD4, CD22 до и после лечения по 1-й и 3-й группам;  $p < 0,000$  для CD16 в 3-й группе.

**Таблица 4**  
**Динамика показателей фагоцитарного звена иммунитета у больных с БОС и БА на фоне терапии препаратами ИФ-α и ЛФ, M ± m**

| Группа больных          | ФЧ         | ФИ         | НСТ-тест   | сп ХЛ      | инд ХЛ      | АФП          |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|
| 1-я до лечения (n = 91) | 3,0 ± 0,05 | 61,0 ± 0,8 | 12,0 ± 1,4 | 102 ± 10,1 | 164 ± 8,2   | 315 ± 11,2   |
| 1-я после ЛФ + ЧЛИ      | 8,1 ± 0,5  | 74,0 ± 1,1 | 28,1 ± 2,2 | 384 ± 12,5 | 421,5 ± 9,1 | 3 125 ± 40   |
| 2-я до лечения (n = 75) | 4,0 ± 0,2  | 68,0 ± 0,2 | 22,0 ± 1,4 | 315 ± 9,2  | 364 ± 9,2   | 4 950 ± 92,4 |
| 3-я до лечения (n = 89) | 3,9 ± 0,1  | 59,0 ± 2,4 | 16,0 ± 1,2 | 115 ± 9,6  | 184 ± 9,6   | 364 ± 11,2   |
| 3-я после лечения       | 9,4 ± 0,3  | 74,0 ± 1,2 | 26,0 ± 1,3 | 364 ± 11,4 | 456 ± 8,2   | 3 630 ± 70,5 |
| Здоровые 20 чел.        | 8–10       | 60–71      | 20 ± 2,4   | 235 ± 18   | 327 ± 12,5  | 3 800–6 000  |

Примечание:  $p < 0,001$  при сравнении данных до и после лечения по группам.

звеньев иммунной системы были выявлены у больных 1-й и 3-й групп при вирусно-микробно-грибковой ассоциации возбудителей и генерализованном воспалительном процессе (фаринголаринготрахеобронхит): снижение содержания Ig G, Т-лимфоцитов (CD3, CD4) и В-лимфоцитов в 1,5 раза, а ФЧ, показателей НСТ-тест и NK-клеток — в 1,5–2,5 раза (табл. 3, 4). В основном эти нарушения были обнаружены у больных в возрасте до 7 лет.

При локализованном воспалении (фурункулез, фарингит, гайморит, тонзиллит, трахеит) чаще была нарушена фагоцитарная функция гранулоцитов и моноцитов за счет уменьшения поглотительной способности. Показатели ХЛ как в спонтанном, так и в стимулированном тестах и переваривающая активности гранулоцитов отражали адекватный иммунный ответ на обострение заболевания (значительное увеличение абсолютного фагоцитарного показателя (АФП) и показателей ХЛ в 1,5–2 раза). Напротив, у больных 2-й группы, при отсутствии сопутствующих заболеваний, была обнаружена гиперреактивность Т- и В-клеточного звеньев иммунитета: повышение содержания Т-лимфоцитов за счет увеличения субпопуляции CD4+ клеток. В отличие от других групп было обнаружено увеличение синтеза ИЛ-4 при нормальной продукции ИЛ-2 и уменьшение в 2 раза концентрации индуцированного ИФ-α и ИФ-γ. Эти данные подтверждают целесообразность использования иммунологических показателей в качестве маркеров диагностики атопического синдрома и наличия сопутствующих заболеваний у больных БА. Оценка выраженности иммунологических изменений у больных БОС, возможно, позволит выделить группу риска формирования БА.

Повышение содержания общего Ig E было обнаружено у больных 3-й группы с высоким титром антител к *C. albicans*, а у больных 2-й группы — при поливалентной аллергии (табл. 5) и при наличии множественных плесневых аллергенов: *Clad. herbarum*, *Asper. flavus*, *Altern. tenuis*, *Pen. natatum*. В этой группе больных в 8–12 % случаев 2–3 раза в год отмечались обострения тонзиллита, аденоидита, фарингита, протекающие без нарушения функции иммунной системы, но на фоне сниженной продукции ИФ-γ (табл. 1). Синтез ИФ-α был снижен преимущественно в 1-й группе, у 1/3 больных была снижена продукция ИФ-α и ИФ-γ. Важно, что и у больных 1-й группы помимо антител к бытовым, ингаляционным и пищевым аллергенам (табл. 5), был обнаружен Ig E к бактериальным аллергенам (*Str. pneumoniae* — у 64 %, *S. aureus* — у 21 %, *H. influenzae* — у 23 % больных), что представляло угрозу трансформации БОС в БА.

Результаты наших наблюдений подтверждают, что наиболее тяжелые формы БА наблюдаются у больных с сопутствующими заболеваниями и глубокой депрессией иммунной системы. Поэтому всем больным 1-й и 3-й групп на фоне базисной терапии в период активности выявленных инфекционных заболеваний вводили парентерально ЛФ и ИФ-α.

При обнаружении сочетания вирусно-микробных агентов использовали сочетанное введение ЛФ и ИФ-α по 5–7 раз; при фарингомикозах 5 раз внутримышечно вводили ЛФ с повторными курсами до полной санации полости носоглотки. Больным 2-й группы, при низкой продукции ИФ-γ, выполняли 4–6 парентеральных введений ИФ-α в дозе от 0,1 до 0,25 млн МЕ. У детей 1,5–4-х лет терапевтический

**Таблица 5**  
**Показатели аллергологического статуса у детей с БОС и БА, n = 255**

| Группа больных  | Выявлены специфические IgE | Бытовые аллергены, %  |              |                     | Ингаляционные аллергены, % |                 | Пищевые аллергены, % |                     |                     |                        |
|-----------------|----------------------------|-----------------------|--------------|---------------------|----------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
|                 |                            | Клещей, домашней пыли | Книжной пыли | Эпидермиса животных | Пыльца сорных трав         | Пыльца деревьев | Красители            | Пищевые консерванты | Белок куриного яйца | Белок коровьего молока |
| 1-я (n = 91)    | 39 (43 %)                  | 17                    | 11           | 29                  | 11                         | 11              | 69                   | 29                  | 11                  | 11                     |
| 2-я БА (n = 75) | 54 (72 %)                  | 96                    | 85           | 61                  | 100                        | 76              | 78                   | 63                  | 24                  | 26                     |
| 3-я (n = 89)    | 68 (76 %)                  | 94                    | 64           | 45                  | 76                         | 57              | 65                   | 56                  | 21                  | 15                     |

эффект был получен при 5–8 введениях ЛФ ректально (в свечах). Применение ЛФ и ИФ- $\alpha$  не уменьшало эффективности проводимой базисной терапии и меняло концентрации специфических Ig класса Е. После элиминации бактериальных и грибковых возбудителей с помощью препаратов ЛФ и ИФ- $\alpha$  признаки сенсибилизации к бактериальным и плесневым аллергенам не определялись. Клинические проявления тонзилломикоза у больных, получавших в качестве базисной терапии фликсотид, на фоне терапии ЛФ исчезали к концу 2-й нед., что способствовало улучшению бронхиальной проводимости и уменьшению частоты развития приступов БА. Применение ИФ- $\alpha$  и ЛФ у 65 % больных с тяжелым течением БА привело к увеличению продукции ИФ- $\gamma$  на 40 %, что было патогенетически важно для течения и прогноза БА. На фоне базисной терапии (кромоны) в сочетании с ЛФ и ИФ- $\alpha$  уже к концу 1-й нед. больные практически не применяли бронходилататоры, показатели пикофлуометрии оставались в зеленой зоне, суточный разброс не превышал 15 %, а показатели спирометрии подтверждали уменьшение выраженности бронхообструкции.

Терапия ЛФ обеспечила увеличение жизненной активности уже в 1-й мес., сократилось количество пропусков школьных занятий, дошкольники посещали детский сад, дети могли заниматься спортом. При повторных курсах (по 5–7 введений) через 1–2 мес., были отмечены нормализация показателей функций внешнего дыхания, удлинение межприступных периодов, клинические проявления приступа были минимальны и кратковременны. У больных БА средней тяжести достаточно было 3-месячной терапии кромоном без использования ингаляционных кортикостероидов, при этом ремиссия у 42 % больных продолжалась 1–1,5 года. При проведении сочетанной терапии количество обострений уменьшилось на 45 % в год, количество дней с признаками БОС — на 63 %; число заболеваний ОРВИ — с 8 до 3 случаев в год на ребенка. Удельный вес тяжелых приступов бронхообструкции в течение года уменьшился с 22 % до 4 %, 55 % приступов протекали более легко. У всех больных была подтверждена нормализация функции иммунной системы после 5–6 доз ИФ и / или ЛФ, активация индуцированного синтеза ИФ- $\gamma$  — после месяца терапии (табл. 6), исчезновение симптоматики ОРВИ к концу вторых суток

заболевания (в группе с иммунокоррекцией  $2,0 \pm 1,5$  дня; у остальных больных —  $8,0 \pm 2,1$  дня;  $p < 0,01$ ).

На фоне иммунокоррекции быстрее регрессировали симптомы локальных проявлений хронических инфекций, улучшилась антивирусная и антибактериальная защита, увеличилась эффективность антибиотикотерапии, в том числе при внутриклеточном инфицировании. Излечение интеркуррентных заболеваний способствовало предотвращению трансформации БОС в БА, уменьшению тяжести течения БА, сокращению длительности проведения и интенсивности базисной терапии, уменьшению вынужденного использования ингаляционных кортикостероидов при приступах, увеличению продолжительности ремиссии с 3–4 нед. до 3–8 мес.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что коррекция иммунологических нарушений препаратами ИФ и ЛФ необходима при комплексной терапии тяжелых форм часто рецидивирующей БА.

Наши наблюдения подтвердили ведущую роль инфекционной патологии в формировании тяжелых форм БА у детей, особенно дошкольного возраста, более 6 раз в год болеющих респираторными заболеваниями, когда доказана трансформация БОС в БА. Были установлены возрастные различия структуры инфицирования различными возбудителями. У детей в раннем возрасте выраженность БОС и клиническая симптоматика респираторного заболевания была обусловлена инфицированием аденовирусом, ЦМВ, энтеровирусом Коксаки группы В4–В6, *H. influenzae*, *C. albicans*.

У детей школьного возраста частые рецидивы заболеваний верхнего отдела респираторного тракта были вызваны преимущественно микробной флорой (*St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*); среди вирусных возбудителей преобладали герпес-вирусы (ВПГ 1 типа, ВЭБ) и РС вирус. Кандидоз слизистой зева, кишечника, кожи, хламидийно-микоплазменная инфекция диагностировались во всех возрастных группах. Респираторные вирусные инфекции и рецидивирующее течение БОС приводят к нарастающей гиперреактивности бронхов и увеличивают частоту и длительность бронхоспазма. Персистенция микробных агентов провоцирует приступы БА за счет усиления атопического синдрома. Иммунологические исследования выявили корреляцию им-

Таблица 6  
Динамика индуцированной продукции ИФ- $\alpha$  и  $\gamma$  у детей с БОС и БА,  $M \pm m$

| Группа больных            | ИФ- $\alpha$ — вирусная индукция | ИФ- $\gamma$ — индукция ФГА | Активность ИФ в сыворотке |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 1-я до лечения (n = 91)   | $80 \pm 1,4$                     | $16,0 \pm 4,5$              | $8,0 \pm 2,0$             |
| 1-я после иммунокоррекции | $120 \pm 12,1$                   | $34,0 \pm 2,6$              | $2,0 \pm 0,3$             |
| 2-я (n = 75)              | $62 \pm 9,1$                     | $14,2 \pm 1,2$              | 0–1                       |
| 3-я до лечения (n = 89)   | $74,2 \pm 4,1$                   | $14,2 \pm 1,3$              | $1,1 \pm 0,02$            |
| 3-я после иммунокоррекции | $182,0 \pm 10,0$                 | $30,2 \pm 1,1$              | $2,2 \pm 0,09$            |
| Здоровые (n = 20)         | $160 \pm 11,2$                   | $32,0 \pm 2,5$              | 0–4                       |

Примечание:  $p < 0,001$  при сравнении данных до и после лечения по группам.

мунологических показателей и тяжестью течения БА. Инфекционный процесс приводит, прежде всего, к угнетению фагоцитарной активности гранулоцитов и снижению количества NK клеток. Сочетание нескольких вирусно-микробных агентов нарушает функциональное состояние всех звеньев иммунной системы. Наиболее низкое содержание в крови Т-хелперов (CD4+ клеток) было обнаружено у больных с кандидозом слизистых. Развитие вторичной иммунной недостаточности по комбинированному типу определяло тяжесть клинической картины респираторного хламидиоза и микоплазмоза. У больных с интермиттирующей формой БА при отсутствии вирусно-микробных заболеваний была отмечена активация Т-клеточного (увеличение количества CD3+ и CD4+ клеток) и гуморального (CD22, IgE, IgG) звеньев иммунной системы при нарушении фагоцитоза за счет избытка аллергенов (поливалентная аллергия). Уменьшение синтеза ИФ- $\alpha$  и ИФ- $\gamma$  отмечено у больных во всех группах. Так как одно из важных звеньев развития БА — дефицит ИФ- $\gamma$ , а у многих больных 2-й группы наблюдалось снижение индуцированной продукции ИФ- $\alpha$  и ИФ- $\gamma$  (табл. 6), в комплексные схемы лечения были включены инъекции ЧЛИ в качестве заместительной терапии и для иммуномодуляции: известно, что ИФ- $\alpha$  может способствовать активации продукции ИФ- $\gamma$  [16, 17].

При назначении ЧЛИ в индивидуальных дозах по 0,1 или 0,25 млн МЕ увеличился индуцированный синтез интерферонов и нормализовалось их содержание у части больных. Клинически эффект от применения ЧЛИ выражался в увеличении длительности ремиссии в 2–3 раза.

ЧЛИ для инъекций — первый отечественный препарат концентрированного ИФ- $\alpha$ , использующийся для достижения антипролиферативного (при острых миелоидных лейкозах и хроническом миелолейкозе, солидных опухолях и др.), противовирусного (гепатиты, вирусные менингиты и менингоэнцефалиты, ОРВИ, грипп, папилломавирусные и герпетические инфекции) и иммуномодулирующего (рассеянный склероз) эффекта, а также при смешанных инфекционных заболеваниях вирусной и микробной этиологии [12, 13, 15, 18–23].

Хорошая переносимость препарата и возможность продолжительного введения без сенсибилизации и образования антител к интерферонам, а также натуральное происхождение делают ЧЛИ незаменимым при наличии высоких титров антител к рекомбинантным интерферонам. Препарат позволяет уменьшить до нормальных цифр увеличенную продукцию ИФ- $\gamma$  при рассеянном склерозе [18, 23] и нормализовать сниженное образование интерферонов при вирусных инфекциях [15, 19, 24]. ЛФ, применяемый с 1992 г., оказался эффективным при различных вторичных иммунодефицитных состояниях и инфекционных заболеваниях. Показана его высокая активность при стероидзависимой БА [25], раз-

личных пневмониях, в том числе казеозных, и респираторном дистресс синдроме, ОРВИ, гриппе, кори и заболеваниях, вызванных вирусами группы герпеса [11–13, 19, 21, 26–29]. Ранее была доказана высокая, за счет быстрого восстановления индуцированной продукции ИФ- $\alpha$  и - $\gamma$ , активность ЛФ при БА у детей. Наиболее эффективным оказалось сочетание, на фоне базисной терапии, применение ЧЛИ и ЛФ, позволяющее быстро разорвать порочный круг вторичных иммунодефицитов, возникающих при смешанных вирусно-микоплазменно-бактериальных инфекциях. Такой способ применения обеспечивает нормализацию как противовирусного, так и противомикробного иммунитета с одновременной иммуно- и гемокоррекцией, необходимость в которых часто возникает при одновременном инфицировании несколькими вирусами и на фоне массивной антибиотической терапии. Совместное применение ЛФ и ЧЛИ оказалось высокоэффективным при БА у медицинских работников с аллергией к латексам [30].

В проведенном нами исследовании на фоне введения ЛФ и ИФ- $\alpha$  происходила быстрая нормализация деятельности иммунной и интерфероновой систем, уменьшение количества и последующая элиминация возбудителей, ослабление активности острой фазы респираторных заболеваний и приступного периода БА. Нормализация содержания ИФ- $\gamma$  сопровождалась уменьшением проявлений атопического синдрома. Для купирования бронхоспазма не требовалось длительного применения бронхолитиков.

Проведение повторных курсов иммуномодулирующей терапии уменьшало частоту развития рецидивов респираторных заболеваний, приводило к сокращению продолжительности клинических проявлений ОРВИ, устраняло необходимость госпитализации и применения антибактериальных препаратов, приводя тем самым к увеличению эффективности базисной терапии БА и пролонгированию ремиссий БА. Результаты проведенной работы доказывают необходимость использования ЛФ и ИФ- $\alpha$  у больных с рецидивирующим БОС и БА тяжелого течения, осложненной вирусно-микробными инфекциями.

## Литература

1. Беляев Д.Л., Цымбалов О.В., Маркелова Е.В. и др. Эффективность цитокинотерапии лейкоинтерфероном при полиорганной недостаточности, гнойно-септических заболеваниях и респираторном дистресс-синдроме. Общая реаниматол. 2005; 20–28.
2. Каганов С.Ю. (ред.) Бронхиальная астма у детей: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.
3. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. М.: Союз педиатров России; 2004.
4. Долгина Е.Н., Самсыгина Г.А., Кузнецов В.П. и др. Лечение препаратами ЧЛИ и лейкоинферона детей, инфицированных вирусами герпеса, цитомегалии и энтеро-

- вирусами. В кн.: Актуальные проблемы современной вирусологии: Сборник науч. трудов. Екатеринбург; 1995. 61–67.
5. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Макиева В.Г. и др. Лейкинферон в комплексной терапии остро прогрессирующего туберкулеза легких. Пробл. туб. 2004; 10: 10–15.
  6. Завалишин И.А., Хайдаров Б.Т., Захарова М.Н. и др. Опыт применения ЧЛИ при ремиттирующем течении рассеянного склероза. Неврол. вестн. 1997; 29 (1–2): 58–61.
  7. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
  8. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения: Пособие для врачей. М.; 2005.
  9. Иванова В.В., Беляев Д.Л., Левина А.С. и др. Эффективность использования препарата лейкинферон в сочетании с человеческим лейкоцитарным интерфероном в терапии инфекционного мононуклеоза у детей. В кн.: Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: Третий Конгресс педиатров-инфекционистов России. Москва, 8–10 дек. 2004. М.; 2004. 83–84.
  10. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Гергерт В.Ю. и др. Иммунокоррекция лейкинфероном при туберкулезе: Пособие для врачей. М.: МЗ РФ, ЦНИИ туберкулеза РАМН; 2003.
  11. Керимова А.С., Кубанова А.А., Кузнецов В.П. и др. Лейкинферон в лечении atopического дерматита. Вестн. дерматол. 1991; 8–11.
  12. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Гагаринова В.М. и др. Профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ препаратами интерферона. В кн.: Вирусные инфекции. Екатеринбург: Госсанэпиднадзор РФ; 1993. 51–62.
  13. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Концепция иммунокоррекции при многофакторных иммунодефицитных состояниях, инфекционных и онкологических заболеваниях. Журн. микробиол. 1996; 5: 8–15.
  14. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты. Антибиотики и химиотер. 1998; 43 (5): 28–40.
  15. Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Бабаянц А.А. Концепция иммунокоррекции при инфекционных заболеваниях микробной и вирусной этиологии. Консилиум. 1999; 9: 23–24.
  16. Кузнецов В.П., Долгина Е.Н., Просекова Е.В. и др. Иммунокоррекция лейкинфероном и препаратами интерферона как важный компонент комплексной терапии и нормализации продукции цитокинов при бронхиальной астме (БА) у детей. В кн.: Медиаторы аллергии и астмы: Первая международная конф. Европейское научное гистаминовое общество и институт аллергии и астмы. Россия, Сочи 9–12 окт. 2001 г. Сочи; 2001. 55.
  17. Лобзин Ю.В., Шабашова Н.В., Кузнецов В.П. и др. Иммунореабилитация больных ОРЗ (сравнительный анализ различных схем применения интерферона и лейкинферона у больных ОРЗ). Пробл. реабил. 2000; 2: 91–96.
  18. Маринин В.Ф., Андриякин А.А., Кузнецов В.П. и др. О влиянии лейкинферона для инъекций на иммунореактивность больных стероидозависимой бронхиальной астмой. Тер. арх., 1990; 62 (3): 95–97.
  19. Пенкина Н.И., Ожигов А.М., Балаболкин И.И. и др. Лейкинферон в комплексной терапии atopического дерматита у детей. В кн.: Эфферентная, иммунокорригирующая и интенсивная терапия в клинической практике: Тезисы докладов Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием, 28–29 окт. 2004 г., Ижевск. Ижевск; 2004. 103–105.
  20. Родина А.В., Москалева Е.Ю., Беляев Д.Л. и др. Получение функционально активных дендритных клеток человека с использованием препарата лейкинферон в качестве индуктора созревания. Аллергия, астма и клин. иммунол. 2003; 7 (9): 19–27.
  21. Хайдаров Б.Т., Кузнецов В.П., Захарова М.Н. и др. Цитокины и моноамины в патогенезе рассеянного склероза. Неврол. вестн. 1996; 28 (3–4): 5–9.
  22. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2000; 8 (12): 482–486.
  23. Чучалин А.Г., Васильева О.С., Кузнецов В.П. и др. Иммунокоррекция лейкинфероном и человеческим лейкоцитарным интерфероном при респираторном синдроме, вызванном аллергией к латексу. В кн.: IX Российский нац. конгресс "Человек и лекарство", Москва, 8–12 апр. 2002. М.; 2002. 556–557.
  24. Alexander A.G., Corrigan C. J. Interleukin 5 concentrations in serum atopical and non-atopical patients with glucocorticoid — dependent chronic severe asthma — Thorax 1998; 49: 1231–1233.
  25. Athie-Morales V., Smith H.H. et al. Sustained IL-12 signaling is required for Th1 development. J. Immunol. 2004; 172 (1): 61–69.
  26. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma. Thorax 1999; 54: 825–857.
  27. Cousens L.P., Peterson R., Hsu S. et al. Two roads diverged: Interferon  $\alpha$  /  $\beta$  — and interleukin 12 — mediated pathways in promoting T cell interferon- $\gamma$  response during viral infection. J. Exp. Med. 1999; 189 (8): 1315–1327.
  28. Csonka H., Raila M. Wheezing in early life and asthma in school age-predictors of symptom persistence. Jn: Abstracts. 10th Congress ERS. Stockholm; 2000. 486.
  29. Kovacevic S., Nolic S. Risk factors associated with wheezing illness in young children. Jn: Abstracts 10th Congress ERS. Stockholm; 2000. 486.
  30. Kuznetsov V.P., Belyaev D.L., Babayantz A.A. et al. Immunocorrection therapy: drugs and prospects. Rus. J. Immunol. 2000; 5 (2): 165–176.

Поступила 03.10.05  
© Долгина Е.Н., Беляев Д.Л., 2006  
УДК 616.248-053.2-085.275

К.-М.О.Минкайлов, Э.К.Минкайлов

# Клинические и функционально-фармакологические особенности впервые диагностированной астмы

Дагестанская государственная медицинская академия, ДНЦ РАМН

К.-М.О.Минкайлов, Е.К.Минкайлов

## Clinical, functional and pharmacological features of newly diagnosed asthma with atypical course

### Summary

We thoroughly assessed clinical signs, lung function, results of pharmacological tests, and allergic examinations of 83 patients with newly diagnosed asthma with atypical manifestations. The most frequent and pathognomic asthma sign is an acute attack of dry cough, especially at night. Fifty per cent of patients have moderate bronchial obstruction. Majority of asthma patients demonstrate a positive bronchodilating test which confirms asthma diagnosis. Normal baseline lung function also requires the bronchodilating test to be performed because a considerable increase in FEV<sub>1</sub> has been noted in some cases. The diagnosis of asthma in patients with atypical manifestations should be reached using a complex approach.

### Резюме

Проведена тщательная оценка клинической симптоматики, анализа ФВД, результатов функционально-фармакологических проб, аллергологических исследований 83 больных бронхиальной астмой (БА), выявленной впервые и с исходно атипичным проявлением заболевания. Наиболее частым и патогномичным для больных БА является эпизодический, приступообразный, особенно ночной, кашель. В 50 % случаев наблюдаются преимущественно умеренные нарушения БП. У большинства больных БДП дает существенный прирост показателей, что подтверждает диагноз БА. При нормальных исходных показателях ФВД также целесообразно проведение ингаляционной пробы с бронходилататором, ибо в ряде случаев наблюдается существенный прирост ОФВ<sub>1</sub>. Для окончательной диагностики БА при атипичной симптоматике должен быть использован комплексный подход.

Бронхиальная астма (БА) на начальных этапах нередко проявляется нетипичной симптоматикой без ощутимых приступов удушья [1, 2]. По данным ряда авторов, до 86 % больных БА не попадают в поле зрения пульмонологов из-за отсутствия типичных приступов [2]. В ряде случаев болезнь может протекать в виде эпизодических или ночных приступов кашля [3], одышки при физической нагрузке [4], периодически появляющегося свистящего дыхания и дискомфорта в груди [1]. Длительное время такие больные наблюдаются у терапевтов, назначающих по поводу хронического бронхита (ХБ) антибактериальные препараты: среди участковых врачей бытует мнение о том, что если пациент жалуется на кашель с мокротой, то у него бронхит. В зарубежной литературе имеются отдельные описания кашлевого варианта БА [5–7]. В российской печати подобных работ крайне мало, несмотря на то, что неправильная трактовка причин кашлевого синдрома — одна из основных диагностических ошибок у больных с заболеванием органов дыхания [2, 3, 8].

Целью исследования явилось определение диагностической ценности неспецифических респираторных признаков на ранних стадиях БА.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 83 больных БА, от 2 нед. до 6 мес. наблюдавшихся у врачей

общей практики с различными респираторными жалобами. БА у всех пациентов была впервые диагностирована в нашей клинике только после целенаправленных пульмонологических исследований. У большинства больных были разные направительные диагнозы (бронхит, пневмония, простуда, респираторная инфекция), практически все они получали антибиотики, что приводило к ухудшению состояния и прогрессированию заболевания. У 36 (43,3 %) пациентов БА проявлялась мучительными, чаще ночными, приступами кашля, 18 (21,7 %) — предъявляли жалобы на эпизодический "свист" и дискомфорт в груди, 15 (18,1 %) — беспокоила одышка при физической нагрузке, 14 (16,9 %) — короткие ситуационные приступы удушья, исчезающие самостоятельно или после приема разных лекарственных препаратов. За время наблюдения у терапевтов ни одному больному не был оценен аллергологический анамнез, не

**Таблица 1**  
Распределение больных по полу и возрасту

| Больные           | Возраст, годы |           |           |           |           |         |
|-------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
|                   | < 20          | 21–30     | 31–40     | 41–50     | 51–60     | > 61    |
| Мужчины<br>n = 32 | 4             | 3         | 7         | 9         | 7         | 2       |
| Женщины<br>n = 51 | 3             | 13        | 14        | 10        | 10        | 1       |
| Всего n (%)       | 7 (8,4)       | 16 (19,3) | 21 (25,3) | 19 (22,9) | 17 (20,5) | 3 (3,6) |

выполнены аллергологические пробы, не исследована ФВД.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Моложе 50 лет было 75,9 % больных. Женщин оказалось в 1,6 раза больше, чем мужчин (61,5 % против 38,5 %). Особенности профессиональной predisposition к заболеванию БА в целом выявлено не было, но 14 (27,5 %) женщин работали в сфере торговли и пищевой промышленности, 7 (13,7 %) — в медицинских учреждениях, 6 (11,8 %) были экономистами и бухгалтерами. В большинстве случаев появление первых признаков болезни было связано с контактом с внешними раздражителями различного происхождения и химического состава.

У всех больных был тщательно изучен аллергологический анамнез, проведены кожные скарификационные пробы, исследованы показатели ФВД как исходные, так и после бронходилатационной пробы (БДП). При необходимости подтверждения БА использовались ингаляционные бронхоспастические средства (метахолин, обзидан), проводился пикофлоуметрический мониторинг (ПФМ). Оценивали абсолютное количество эозинофилов в периферической крови и мокроте (при ее наличии).

Группа контроля состояла из 33 добровольцев.

Полученные данные были обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ *Biostat*.

## Результаты исследования и обсуждение

При тщательной оценке анамнестических данных и объективного исследования нами были получены данные, которые могли бы помочь терапевтам заподозрить БА у всех пациентов (табл. 2). Это предшествующие аллергические заболевания у 71,1 % больных, ХБ, не связанный с курением — у 25,3 %, БА и другие аллергические заболевания у близких родственников в 32,5 % и 16,9 % случаев, соответственно.

**Таблица 2**  
**Особенности анамнеза у больных с впервые диагностированной БА, n (%)**

| Показатель               | Мужчины<br>n = 32 | Женщины<br>n = 51 | Всего<br>n = 83 |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Курение                  | 18 (56,2)         | 14 (27,4)*        | 32 (38,5)       |
| Аллергозы в анамнезе     | 20 (62,5)         | 39 (76,5)         | 59 (71,1)       |
| Крапивница, отек Квинке  | 4 (12,5)          | 15 (29,4)         | 19 (22,9)       |
| Аллергический ринит      | 11 (34,3)         | 17 (33,3)         | 28 (33,7)       |
| Аллергический дерматит   | 5 (15,6)          | 13 (25,5)         | 18 (21,7)       |
| ХБ                       | 5 (15,6)          | 16 (31,4)         | 21 (25,3)       |
| Пневмонии                | 5 (15,6)          | 8 (15,7)          | 13 (15,7)       |
| БА у родственников       | 11 (34,3)         | 16 (31,4)         | 27 (32,5)       |
| Пищевая аллергия         | 1 (3,2)           | 1 (2)             | 2 (2,4)         |
| Лекарственная аллергия   | 3 (9,4)           | 3 (5,9)           | 6 (7,2)         |
| Аллергия у родственников | 5 (15,6)          | 9 (17,6)          | 14 (16,9)       |

Примечание: \* — все женщины — пассивные курильщики.

Аллергические заболевания, так же как и БА, заметно чаще диагностировались у женщин, чем у мужчин (76,5 % против 62,5 %). Женщины значительно чаще мужчин страдали крапивницей и отеком Квинке (29,4 % против 12,5 %) и атопическим дерматитом (25,5 % против 15,6 %).

Среди мужчин курили 56,2 %. Активно не курила ни одна из женщин, но 27,4 % из них оказались пассивными курильщиками.

ХБ чаще диагностировали у женщин (31,4 % против 15,6 %), что, как мы предполагаем, объясняется гипердиагностикой. Мы убеждены, что у этой категории больных, особенно женщин, еще на ранних этапах БА проявлялась малыми симптомами. Частично мужчин диагностировали ХБ также необоснованно, что в дальнейшем было подтверждено функционально-фармакологическими пробами.

После тщательной оценки респираторной симптоматики можно было убедиться в том, что кашель, отделение мокроты и периодическая одышка, воспринимаемые участковыми врачами как симптомы ХБ, были начальными признаками БА (табл. 3).

Ночной приступообразный кашель наблюдался в 43,4 % случаев. Только одышка при физической нагрузке была отмечена у 30,1 % больных, в 31,3 % случаев болезнь на начальных этапах проявлялась свистящим дыханием и дискомфортом в грудной клетке. Мокрота у этих больных чаще выделялась в небольшом количестве и трудно отходила. У 4 (4,8 %) больных был диагностирован полипоз носа и у 4 — непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

Статистически достоверных отличий по частоте встречаемости респираторных симптомов у мужчин и женщин обнаружено не было,  $p > 0,05$ .

Различные нарушения бронхиальной проходимости (БП) были выявлены у половины пациентов. При индивидуальной оценке показателей ФВД, нормальные их величины зафиксированы у 37 (50 %) из 74 больных. Умеренные нарушения БП были отмечены в 25 (33,7 %) случаях, а в 12 (16,3 %) — выраженные и грубые.

Показатели БП у всех больных были умеренно снижены или оставались на нижней границе нормы

**Таблица 3**  
**Респираторная симптоматика у больных с впервые диагностированной БА, n (%)**

| Симптомы                             | Мужчины<br>n = 32 | Женщины<br>n = 51 | Всего<br>n = 83 |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Кашель                               | 26 (81,3)         | 39 (76,5)         | 65 (78,3 %)     |
| Кашель ночной приступообразный       | 10 (31,2)         | 26 (50,9)         | 36 (43,4)       |
| Одышка                               | 9 (28,1)          | 16 (31,4)         | 25 (30,1)       |
| Свистящие хрипы и дискомфорт в груди | 13 (40,6)         | 13 (25,5)         | 26 (31,3)       |
| Удушье                               | 7 (21,8)          | 7 (13,7)          | 14 (16,9)       |
| Мокрота                              | 22 (68,7)         | 30 (58,8)         | 52 (62,6)       |
| Сухие хрипы                          | 20 (62,5)         | 26 (50,9)         | 46 (55,4)       |

**Таблица 4**  
**Параметры БП у больных с впервые выявленной БА и в контроле, %<sub>б.о.ж.</sub>,  $M \pm m$**

| Показатель             | Больные, $n = 83$ | Контроль, $n = 33$ | $P$      |
|------------------------|-------------------|--------------------|----------|
| ЖЕЛ                    | $83,6 \pm 2,5$    | $89,9 \pm 1,5$     | $> 0,05$ |
| ФЖЕЛ                   | $76,7 \pm 3,4$    | $92,0 \pm 1,6$     | $< 0,05$ |
| ОФВ <sub>1</sub>       | $70,1 \pm 3,4$    | $92,7 \pm 1,9$     | $< 0,05$ |
| ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ | $70,8 \pm 3,0$    | $99,2 \pm 1,7$     | $< 0,05$ |
| ПОС                    | $65,6 \pm 3,6$    | $95,3 \pm 2,2$     | $< 0,05$ |
| МОС <sub>25</sub>      | $55,1 \pm 3,8$    | $100,0 \pm 1,6$    | $< 0,05$ |
| МОС <sub>50</sub>      | $52,4 \pm 4,1$    | $94,6 \pm 3,2$     | $< 0,05$ |
| МОС <sub>75</sub>      | $52,9 \pm 4,6$    | $92,6 \pm 4,0$     | $< 0,05$ |
| СОС                    | $54,5 \pm 4,8$    | $93,8 \pm 3,5$     | $< 0,05$ |
| ПФМ                    | $70,8 \pm 3,0$    | $97,0 \pm 2,5$     | $< 0,05$ |

(табл. 4). Более заметно были снижены показатели максимальной скорости выдоха (МОС) на всех уровнях бронхов и, особенно, в (62,5 % случаев), на уровне средних бронхов — МОС<sub>50</sub>.

Основные показатели ФВД, характеризующие БП, оказались достоверно ниже у больных БА по сравнению с контрольной группой, однако снижение оказалось умеренным.

Для уточнения диагноза БА и подтверждения обратимости обструкции 74 больным была выполнена БДП с сальбутамолом, результаты которой представлены в табл. 5.

В 48,7 % случаев БДП оказалась резко положительной (прирост ОФВ<sub>1</sub> превысил 20 %), отрицательной — у 32 (43,2 %) больных, некоторое снижение показателей сразу после пробы было отмечено у 6 (8,1 %) пациентов. У 7 (9,5 %) больных с исходно нарушенной БП проба оказалась отрицательной. У 10 (27 %) из 37 больных с исходно нормальными показателями проба была положительной, что указывало на наличие у них скрытой обструкции и подтверждало диагноз БА. В 4 (10,8 %) случаях из 37 ОФВ<sub>1</sub> после пробы уменьшился на 5–12 %, что подтверждало высокую реактивность бронхов (парадоксальная реакция). Результаты проведенных проб подтверждают необходимость как проведения БДП при нормальных исходных показателях ФВД, так и индивидуальной их оценки, несмотря на то, что компьютерная обработка данных подтверждает отсутствие патологии.

Бронходилатация после ингаляции сальбутамола зависела от степени исходной обструкции. Чем более была выражена исходная обструкция, тем чаще проба была положительной. Во всех 3 случаях резкого изменения БП проба оказывалась положительной, свидетельствуя, во-первых, о наличии у больных БА, а не ХБ, а во-вторых, — указывая на обратимость обструктивного синдрома. Только у 2 из 9 больных со значительными нарушениями БП проба оказалась отрицательной, но и у них дальнейший ПФМ, проведенный на фоне эффективного антиастматического лечения, подтвердил диагноз БА.

Как видно из представленных в табл. 6 данных, на фоне БДП с сальбутамолом улучшение основных

**Таблица 5**  
**Результаты БДП у больных с впервые выявленной БА, в зависимости от исходного состояния БП**

| Исходные параметры ФВД        | Результаты БДП, абс. значения (%) |               |                |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|----------------|
|                               | отрицательная                     | положительная | парадоксальная |
| Нормальные, $n = 37$          | 23 (62,2)                         | 10 (27)       | 4 (10,8)       |
| Умеренно изменены, $n = 25$   | 7 (28)                            | 16 (64)       | 2 (8)          |
| Значительно изменены, $n = 9$ | 2 (22,2)                          | 7 (77,8)      | —              |
| Резко изменены, $n = 3$       | —                                 | 3 (100)       | —              |
| Всего                         | 32 (43,2)                         | 36 (48,7)     | 6 (8,1)        |

показателей БП оказалось существенным: ФЖЕЛ увеличилась на  $14,6 \pm 1,5$  %, ОФВ<sub>1</sub> — на  $15,2 \pm 1,9$  %, показатели МОС — на 26–28 %. По современным диагностическим критериям, улучшение одного из показателей на 12 % и более является доказательным признаком БА [1, 9]. Даже ПФМ, несмотря на его меньшую информативность, у исследованной группы больных подтвердил улучшение на  $15,5 \pm 1,9$  %. В результатах БДП статистически значимой разницы в зависимости от пола обследованных обнаружено не было.

При проведении сальбутамоловой пробы у 23 больных с заведомо нормальными показателями БП, у 6 (26 %) результаты оказались достоверно положительными, у 10 (43,5 %) проба, по степени улучшения ОФВ<sub>1</sub>, была сомнительной или условно положительной, а по увеличению МОС<sub>25–75</sub> — положительной. У 4 (17,4 %) больных в течение 15–20 мин после ингаляции показатели снизились (парадоксальный результат), а в дальнейшем, через 40–60 мин, все исследуемые параметры улучшились, и проба оказалась положительной.

У 36 (43,4 %) больных был подтвержден кашлевой вариант БА. Исходные показатели БП были нормальными у 19 (52,7 %) из них, а в 17 (47,3 %) случаях были выявлены различные обструктивные нарушения: у 13 (36,1 %) больных умеренные и у 4 (11,2 %) — значительные.

У 12 (63,1 %) из 19 больных с кашлевым вариантом БА и исходно нормальными показателями ФВД

**Таблица 6**  
**Улучшение показателей БП после БДП в зависимости от пола (%<sub>б.о.ж.</sub>,  $M \pm m$ )**

| Показатель              | Мужчины, $n = 26$ | Женщины, $n = 48$ | Всего, $n = 74$ |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| ЖЕЛ                     | $7,6 \pm 1,9$     | $8,7 \pm 1,6$     | $8,4 \pm 1,2$   |
| ФЖЕЛ                    | $13,8 \pm 2,6$    | $15,2 \pm 2,4$    | $14,6 \pm 1,5$  |
| ОФВ <sub>1</sub>        | $14,9 \pm 3,4$    | $15,5 \pm 1,8$    | $15,2 \pm 1,9$  |
| ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ  | $7,69 \pm 2,3$    | $6,7 \pm 1,8$     | $7,2 \pm 1,3$   |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ | $8,6 \pm 2,3$     | $4,5 \pm 1,5$     | $6,6 \pm 1,2$   |
| МОС <sub>25</sub>       | $28,3 \pm 7,2$    | $25,3 \pm 4,3$    | $26,8 \pm 2,5$  |
| МОС <sub>50</sub>       | $28,7 \pm 7,2$    | $26,0 \pm 4,6$    | $27,4 \pm 3,6$  |
| МОС <sub>75</sub>       | $21,4 \pm 5,6$    | $35,0 \pm 5,9$    | $28,2 \pm 3,8$  |
| ПФМ                     | $14,6 \pm 3,6$    | $16,4 \pm 2,7$    | $15,5 \pm 1,9$  |

БДП была положительной: показатели улучшились более чем на 15 %. В 2 (10,5 %) случаях — сомнительной и в 5 (26,3 %) — отрицательной. У этих 5 больных исследования повторили после провокационной ингаляционной пробы с метахолином и обзиданом. Результаты оказались положительными у 4. У 1 пациента провокационная проба была отрицательной, и на основании только функционально-фармакологических проб не удалось подтвердить диагноз БА.

Однако у всех больных с кашлевым вариантом БА без исходных признаков обструкции бронхов диагноз был подтвержден лабораторными данными (эозинофилия в мокроте, повышение содержания IgE в сыворотке крови) и ПФМ в течение 3–12 мес. на фоне эффективного антиастматического лечения.

При оценке показателей периферической крови было выявлено статистически значимое увеличение абсолютного количества эозинофилов у пациентов с БА по сравнению как с контрольной группой ( $0,380 \pm 0,027 \times 10^9 / \text{л}$  против  $0,180 \pm 0,03 \times 10^9 / \text{л}$ ;  $p < 0,05$ ), так и с больными ХБ ( $p < 0,05$ ). В мокроте эозинофилы также существенно чаще обнаруживали при БА, чем при ХБ ( $p < 0,05$ ).

Эпизодический, преимущественно ночной, приступообразный кашель более характерен для БА, чем для ХБ. Непременным условием диагностики БА в таких случаях является обследование больного с применением ингаляционных функционально-фармакологических проб. Следует помнить, что пневмония может сочетаться с респираторным аллергозом, провоцируя бронхоспазм. Необоснованная одышка при физической нагрузке, периоды свистящего дыхания и дискомфорт в грудной клетке являются основанием для проведения обследования, необходимого для исключения или подтверждения БА.

## Выводы

1. БА на ранних этапах может проявляться малыми признаками — эпизодическим, преимущественно

ночным кашлем, свистящим дыханием, одышкой при физической нагрузке.

2. В программу обязательного обследования больных с различными респираторными симптомами должны быть включены функционально-фармакологические пробы как с бронхорасширяющими, так и с бронхосуживающими препаратами.

## Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальные институты здоровья США. Пересмотр 2002 г.
2. Голецова З.Ш., Багешева Н.В., Овсянников И.В. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы. Пульмонология 2005; 1: 48–52.
3. Гуцин И.С. Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002. 169–176.
4. Чучалин А.Г. Абросимов В.Н. Кашель. Рязань; 2000.
5. Чучалин А.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика бронхиальной астмы. В кн.: Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002; 43–79.
6. Ярцев С.С. Графический анализ информативности ОФВ<sub>1</sub> при оценке бронходилатационного ответа больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2005; 1: 42–48.
7. Gibson P.G., Dolovich J., Denburg J. et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet 1989; 1: 640–647.
8. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 240–241.
9. Mimi A., Matsumoto H., Minakuchi M. et al. Airway remodeling in cough-variant asthma. Lancet 2000; 356: 564–565.

Поступила 15.06.05  
© Минкайлов К.-М.О., Минкайлов Э.К., 2006  
**УДК 616.248-07**

О.Ф.Колодкина

# Некоторые прогностические факторы неблагоприятного исхода пневмонии у пациентов психиатрической больницы

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

О.Ф.Колодкина

## Some predictive factors of poor outcome of pneumonia in patients at a psychiatric hospital

### Summary

We compared parameters characterizing psychiatric pathology, comorbidity and clinical signs of pneumonias with various outcomes in patients of a psychiatric hospital: 115 patients had schizophrenia, 48 patients had organic CNS diseases, 40 ones had cerebral vascular disorders relevant to atherosclerosis and essential hypertension, 22 ones had oligophrenia. Schizophrenic patients died from pneumonia had longer staying in the hospital, more aggressive therapy with psychotropic drugs and a higher rate of nosocomial gut infections during previous 2 yrs. In oligophrenia patients the mortality of pneumonia was higher in greater length of psychical disorders. Unfavorable factors for patients with vascular dementia were male gender and the first admission to a psychiatric hospital. Low body weight, dementia and severe course of pneumonia were risk factors for all the groups. The results of the study allow predicting outcomes of pneumonia to a certain extent and also to propose ways for reduction of the mortality.

### Резюме

Выявляли достоверную разницу показателей, характеризующих особенности психического заболевания, преморбидный фон и клинические проявления пневмонии при ее различном исходе у пациентов психиатрической больницы: 115 больных шизофренией, 48 пациентов с органическим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), 40 — с сосудистым поражением мозга на фоне атеросклероза и гипертонической болезни, 22 — с олигофренией. Умершие от пневмонии больные шизофренией отличались более длительным пребыванием в стационаре, большей интенсивностью лечения психотропными средствами, ухудшением состояния и более частыми случаями внутрибольничной кишечной инфекции в предшествующие два года. При олигофрении летальность была выше в группе с длительным стажем психотических расстройств. Для сосудистых больных неблагоприятными факторами были мужской пол и 1-я госпитализация в психиатрическую больницу. Низкая масса тела, слабоумие и тяжелое течение пневмонии были факторами риска для всех групп. Выявленные данные позволяют, в определенной мере, прогнозировать исход при развитии пневмонии, а также наметить основные пути снижения летальности.

Проблема пневмонии для психиатрических больниц всегда была актуальной из-за высокого уровня заболеваемости и летальности при этой патологии. До 1960-х годов пневмония как причина летальных исходов в психиатрической больнице занимала 2-е место после туберкулеза [1, 2]. Внедрение новых методов лечения, улучшение условий пребывания в психиатрических больницах, борьба с туберкулезом изменили структуру летальности, но респираторные заболевания, среди которых преобладает пневмония, по-прежнему занимают ведущее место, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы и иногда злокачественным новообразованиям [3–6].

Поэтому представлялось важным выявить показатели, касающиеся основного психического заболевания, преморбидного фона пациентов, а также клинические проявления пневмонии, сопряженные с высоким риском летального исхода, и на этом основании наметить пути снижения летальности при пневмонии.

### Материалы и методы

Проанализировано течение пневмонии у 225 больных, находившихся на лечении в Архангельской областной

клинической психиатрической больницы № 2. Мужчин было 163, женщин — 62. Шизофренией страдали 115 пациентов, 48 — органическим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза, 40 — психотическими расстройствами на фоне сосудистого поражения головного мозга (атеросклероза, гипертонической болезни), но без явных признаков перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, 22 — олигофренией. Из 115 больных шизофренией у 103 (89,6 %) диагностирована параноидная форма, у 5 — простая, у 2 — кататоническая, у 5 — пропфшизофрения; у 90,4 % пациентов течение болезни было непрерывно-прогредиентным. Психотропная терапия у каждого больного оценивалась с помощью условного коэффициента интенсивности лечения психотропными средствами (КИЛПС), при котором низкие дозы соответствовали 1 баллу, средние — 2, высокие — 3, очень высокие — 4 баллам [7].

Диагностика пневмонии осуществлялась по общепринятым критериям. В 21 случае пневмония была внебольничной, в 204 — госпитальной. Среди выздоровевших пациентов очаговая пневмония наблюдалась в 96 % случаев, среди умерших — в 84 %.

Статистическая обработка проведена с использованием методов вариационной статистики. Для

сравнения количественных показателей использовался критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ , при небольшой выборке — точный критерий Фишера [8]. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди больных шизофренией в 79 случаях пневмония завершилась выздоровлением, в 36 — летальным исходом. Как видно из табл. 1, пневмонии наиболее подвержены пациенты с длительным хроническим течением шизофрении. Сравнение пациентов этих групп показало, что при равном возрасте, одинаковой длительности и характере течения шизофрении умершие пациенты отличались более тяжелым течением психического заболевания. Об этом свидетельствовали большая длительность пребывания в стационаре без выписки, потребность в более интенсивной психотропной терапии. Более года в стационаре находились 80,6 % впоследствии умерших больных. Длительные сроки госпитализации отражают тот факт, что в силу тяжести течения шизофрении, связанной с ней психологической и социальной дизадаптацией, эти больные не могут удерживаться дома на амбулаторном лечении и оседают в психиатрической больнице. Влияния приема нейролептиков непосредственно перед пневмонией на ее исход выявить не удалось.

Из предшествующих пневмонии заболеваний наиболее значимой, в плане прогноза, оказалась перенесенная в течение двух предшествующих лет дизентерия. Дизентерия и другие острые кишечные инфекции по ряду причин (скученность пациентов,

замкнутый коллектив, несоблюдение больными правил личной гигиены) являются характерными внутрибольничными инфекциями психиатрических стационаров [9]. С одной стороны, они ослабляют больного, способствуя в дальнейшем развитию пневмонии, с другой стороны, острыми кишечными инфекциями часто заболевают именно ослабленные больные, инфицируясь при уходе и кормлении. Сниженная масса тела наблюдалась у пациентов обеих групп, но кахексия чаще способствовала развитию летального исхода при пневмонии. Причины снижения массы тела многообразны и обусловлены как социальными факторами, следствием которых является недостаточное питание в психиатрических больницах, так и изменениями, связанными с возрастом, развитием слабоумия и мозговой кахексией [1, 10]. Более чем у четверти умерших от пневмонии больных шизофренией в течение двух предшествующих лет наблюдалось ухудшение психического и физического состояния, что проявлялось нарастанием слабоумия, кахексии, независимой от характера питания.

Группу больных с органическим заболеванием ЦНС составляли пациенты с остаточными явлениями перенесенных энцефалитов, менингитов, опухолей мозга, острых нарушений мозгового кровообращения с грубоочаговыми изменениями, больные с нейросифилисом и травматическими повреждениями головного мозга. Неоднородность факторов, вызывающих органические заболевания ЦНС, определила большой полиморфизм клинической картины психического заболевания [11]. В 20 из 48 случаев пневмонии наблюдался летальный исход. Умершие пациенты имели несколько меньший стаж психи-

**Таблица 1**  
**Особенности течения основного психического заболевания у пациентов с различным исходом пневмонии**

| Показатель                                                                      | Шизофрения        |                  | Органическое заболевание ЦНС |                  | Сосудистое поражение мозга |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                                                                                 | Выжившие (n = 79) | Умершие (n = 36) | Выжившие (n = 28)            | Умершие (n = 20) | Выжившие (n = 26)          | Умершие (n = 14) |
| Возраст, годы, $M \pm m$                                                        | 54,8 ± 1,4        | 53,5 ± 2,0       | 54,1 ± 2,8                   | 56,5 ± 2,3       | 72,0 ± 1,4                 | 73,0 ± 2,3       |
| Давность психического заболевания, годы, $M \pm m$                              | 26,8 ± 1,4        | 27,2 ± 1,5       | 9,2 ± 2,3                    | 7,2 ± 2,0        | 3,7 ± 0,9                  | 2,5 ± 1,4        |
| Длительность пребывания в стационаре, годы, $M \pm m$                           | 9,3 ± 1,4         | 11,5 ± 1,8       | 4,5 ± 1,8                    | 3,2 ± 1,2        | 0,7 ± 0,3                  | 0,5 ± 0,3        |
| Число госпитализаций на 1 больного, $M \pm m$                                   | 9,9 ± 0,9         | 9,7 ± 1,4        | 3,0 ± 0,7                    | 3,8 ± 1,1        | 3,2 ± 0,7                  | 1,9 ± 0,4        |
| Пребывание в стационаре более года (% больных)                                  | 57,0*             | 80,6*            | 25,0                         | 50,0             | 19,2                       | 14,3             |
| 1-я госпитализация в психиатрическую больницу, %                                | —                 | —                | 42,9                         | 45,0             | 42,3                       | 64,3             |
| КИЛПС, баллы, $M \pm m$                                                         | 2,4 ± 0,2*        | 3,2 ± 0,3*       | 0,8 ± 0,2                    | 1,4 ± 0,4        | 0,4 ± 0,1                  | 0,4 ± 0,1        |
| Психотропная терапия перед пневмонией, %                                        | 75,9              | 83,3             | 60,7                         | 65,0             | 80,8                       | 57,1             |
| Больные со слабоумием, %                                                        | —                 | —                | 10,7*                        | 40,0*            | 46,2                       | 78,6             |
| Ухудшение состояния в предшествующие 2 года, %                                  | 8,9*              | 27,8*            | —                            | —                | —                          | —                |
| Дизентерия в предшествующие 2 года (случаи, в расчете на 1 больного), $M \pm m$ | 0,3 ± 0,1*        | 0,6 ± 0,1*       | —                            | —                | —                          | —                |
| Кахексия, %                                                                     | 13,2*             | 36,1*            | 3,6*                         | 55,0*            | 15,4*                      | 50,0*            |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между группами выздоровевших и умерших пациентов при каждом психическом заболевании.

ческого заболевания, однако, как и у больных шизофренией, среди них было больше пациентов, находящихся в стационаре более года и получающих более интенсивную психотропную терапию ( $p > 0,05$ ). Достоверным различием было большее количество в группе умерших пациентов со слабоумием. Кахексия также являлась фактором риска неблагоприятного исхода. При сравнении сопутствующей патологии в группе с летальным исходом было больше пациентов с ИБС (70 % и 32,1 %,  $p < 0,05$ ).

Группа пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга в целом отличалась более пожилым возрастом, преобладанием женщин, в то время как во всех остальных группах было больше мужчин, с частой сопутствующей патологией сердца, коротким анамнезом психического заболевания. Поскольку большинство пациентов госпитализировались в связи с сосудистыми психозами, 71 % пациентов получали психотропную терапию, в низких дозах и соответствующую возрасту. У этих пациентов выявлена связь между поступлением в стационар и развитием пневмонии, потому что в 72 % случаев пневмония развилась в первые 3 месяца госпитализации. Летальный исход наблюдался в 14 случаях из 40. При сравнении пациентов с различным исходом пневмонии выяснилось, что летальный исход чаще наблюдался у мужчин ( $0,1 > p > 0,05$ ). Как и в предшествующих группах, у умерших пациентов чаще наблюдалось выраженное слабоумие вследствие основного психического заболевания. Умершие пациенты имели меньший стаж психического заболевания, меньшее

число госпитализаций; 64,3 % из них имели первую госпитализацию в психиатрическую больницу по сравнению с 42,3 % пациентов с благоприятным исходом пневмонии. Уже многократно показано, что сам факт госпитализации в психиатрическую больницу оказывается для пожилых больных стрессовым, ухудшающим состояние [12]. Назначение психотропных средств, даже в минимальных дозах, способствует нарастанию спутанности, усугублению неврологических и психических нарушений, артериальной гипотензии, падениям и ушибам больных, уменьшению их физической активности [13]. Следствием действия этих факторов может быть развитие пневмонии. Впервые госпитализированные пациенты хуже адаптированы к условиям психиатрической больницы, поэтому у них чаще наблюдается пневмония с неблагоприятным исходом.

В большинстве случаев больные олигофренией являются пациентами домов-интернатов для хронических психически больных и в психиатрическую больницу госпитализируются только при развитии психических нарушений, требующих активной специализированной помощи. В нашем наблюдении они составили самую меньшую группу — 22 пациента, у 5 из которых пневмония завершилась летально (из-за малой численности группы умершие больные с олигофренией не включены в таблицы). При почти сопоставимом возрасте ( $45,9 \pm 3,3$  лет в группе с благоприятным исходом и  $48,6 \pm 5,3$  лет в группе умерших) пациенты 2-й подгруппы имели достоверно большую давность психических расстройств ( $18,6 \pm 3,2$  лет и

**Таблица 2**  
**Клинические проявления пневмонии при ее различном исходе у психически больных**

| Показатель                                 | Шизофрения        |                  | Органическое заболевание ЦНС |                  | Сосудистое поражение мозга |                  |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                                            | Выжившие (n = 79) | Умершие (n = 36) | Выжившие (n = 28)            | Умершие (n = 20) | Выжившие (n = 26)          | Умершие (n = 14) |
| Гипертермия, % больных                     | 46,8*             | 11,1*            | 64,3                         | 50,0             | 50,0                       | 28,6             |
| Кашель, %                                  | 77,2*             | 27,8*            | 71,4*                        | 40,0*            | 73,1*                      | 28,6*            |
| Выделение мокроты, %                       | 64,6*             | 22,2*            | 53,6                         | 35,0             | 38,5                       | 28,6             |
| Боли в грудной клетке, %                   | 26,6*             | 5,6*             | 25,0                         | 15,0             | 7,7                        | 7,1              |
| Одышка, %                                  | 22,8              | 19,4             | 25,0                         | 45,0             | 34,6                       | 57,1             |
| Невозможность встать с постели, %          | 19,0*             | 61,1*            | 3,6*                         | 45,0*            | 30,8                       | 42,9             |
| Падения, %                                 | 5,1*              | 25,0*            | 7,1                          | 0                | 19,2                       | 14,3             |
| Снижение АД сист. $\geq 20$ мм рт. ст., %  | 51,9*             | 83,3*            | 60,7                         | 70,0             | 23,1*                      | 71,4*            |
| АД сист. $< 90$ мм рт. ст., %              | 16,5*             | 44,4*            | 10,7*                        | 55,0*            | 7,7                        | 28,6             |
| АД диаст. $\leq 60$ мм рт. ст., %          | 40,5*             | 75,0*            | 39,3                         | 50,0             | 7,7*                       | 57,1*            |
| Тяжелое состояние в начале пневмонии, %    | 5,1*              | 55,6*            | 7,1*                         | 85,0*            | 3,8*                       | 71,4*            |
| Нарушения сознания в начале пневмонии, %   | 6,4*              | 22,2*            | 14,3                         | 40,0             | 11,5                       | 0                |
| ЧСС в начале пневмонии, $M \pm m$          | $85,8 \pm 2,2^*$  | $67,9 \pm 3,0^*$ | $95,8 \pm 3,6^*$             | $78,2 \pm 3,9^*$ | $86,2 \pm 2,6$             | $90,8 \pm 6,0$   |
| ЧСС $< 60$ уд. в мин в начале пневмонии, % | 2,5*              | 30,6*            | 0                            | 10,0             | 0                          | 7,1              |
| Неконтролируемое мочеиспускание, %         | 8,9*              | 75,0*            | 14,3*                        | 75,0*            | 19,3*                      | 57,1*            |
| Пролежни, %                                | 1,3*              | 33,3*            | 0                            | 55,0*            | 3,8*                       | 42,9*            |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между группами выздоровевших и умерших пациентов при каждом психическом заболевании.

32,8 ± 4,3 лет,  $p < 0,05$ ) и большую условную общую дозу психотропных средств. Однако непосредственно перед пневмонией ни один из умерших впоследствии пациентов уже не получал психотропную терапию. На исход пневмонии влияла степень умственной отсталости: если в группе с благоприятным исходом пневмонии 53 % составили пациенты с дебильностью легкой и умеренной степени, то в группе умерших все пациенты были с глубокой дебильностью (3 человека) или имбецильностью (2 человека).

Острые респираторные инфекции и грипп предшествовали пневмонии всего в 14 случаях, причем в 12 случаях благоприятного исхода пневмонии и только в 2 случаях летального исхода. Роль их в развитии пневмонии в замкнутых коллективах подчеркивалась неоднократно [9]. Вероятно, их влияние на летальный исход реализуется опосредованно, за счет увеличения в целом заболеваемости пневмонией.

Анализ клинических особенностей пневмонии (табл. 2) показал, что в целом пневмония у психически больных отличалась более скудной симптоматикой. К тому же следует отметить, что в большинстве случаев пациенты активно жалоб не предъявляли, и основные симптомы удавалось выявить, ориентируясь на осмотр, сведения медицинского персонала, соседей по палате. Однако при благоприятном исходе пневмонии, что особенно хорошо видно на примере больных шизофренией, клиническая картина больше приближалась к классической (лихорадка, кашель с выделением мокроты), в то время как при летальном исходе уже с начала пневмонии преобладала общая симптоматика. Подобная тенденция наблюдалась при всех психических заболеваниях. Наиболее характерным общим признаком оказалась невозможность больного, до того активного, встать с постели. Важным объективным симптомом являлось развитие артериальной гипотонии с уровнем

систолического давления 90–100 мм рт. ст., хотя критический уровень артериального давления (АД) менее 90 мм рт. ст. регистрировался с появлением пневмонии только у 44,4 % умерших, страдавших шизофренией, 55 % пациентов с органическим заболеванием. Можно предполагать, что высокая частота артериальной гипотонии связана с предшествующей терапией нейролептиками, обладающими гипотензивным действием [14].

Особенностью аускультативной картины в легких у большей части умерших пациентов всех групп было наличие ослабленно-везикулярного дыхания в пораженном легком, а также наличие ослабленно-везикулярного дыхания и в здоровом легком ( $p < 0,05$  в группах больных с органическим заболеванием ЦНС и олигофренией). Признаком неблагоприятного исхода было наличие нарушения сознания уже в начале пневмонии, которое чаще наблюдалось у больных шизофренией и органическим заболеванием мозга. У выздоровевших пациентов это было только помрачение сознания, которое проходило по мере улучшения состояния. У умерших пациентов наблюдались также сопор и кома, при наличии которых ни в одном случае не было благоприятного исхода. С развивающимся отеком мозга связана и тенденция к брадикардии у умерших пациентов с шизофренией и органическим заболеванием ЦНС. Очень чувствительным признаком неблагоприятного исхода во всех группах больных оказался такой симптом, как появление неконтролируемого мочеиспускания, а у 5 больных шизофренией еще и атония мочевого пузыря. Вероятнее всего, это свидетельствовало о глубоком исходном поражении головного мозга, что в свою очередь, также является фактором неблагоприятного исхода при пневмонии. Более поздним признаком неблагоприятного исхода являлось развитие пролежней.

**Таблица 3**  
*Лабораторные и рентгенологические показатели при пневмонии с различным исходом*

| Показатель                                                        | Шизофрения        |                  | Органическое заболевание ЦНС |                  | Сосудистое поражение мозга |                  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                                                                   | Выжившие (n = 79) | Умершие (n = 36) | Выжившие (n = 28)            | Умершие (n = 20) | Выжившие (n = 26)          | Умершие (n = 14) |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ / л, $M \pm m$                           | 10,8 ± 0,6*       | 7,2 ± 0,8*       | 10,3 ± 1,1                   | 11,5 ± 2,1       | 10,6 ± 0,7                 | 13,0 ± 2,1       |
| Лейкоциты $\leq 4 \times 10^9$ / л, %                             | 7,6*              | 40,5*            | 3,6                          | 25,0             | 0                          | 23,1             |
| Палочкоядерные нейтрофилы, %, $M \pm m$                           | 7,8 ± 1,1*        | 17,7 ± 2,7*      | 7,0 ± 1,4*                   | 20,6 ± 4,0*      | 9,0 ± 1,94*                | 19,9 ± 4,6*      |
| Токсическая зернистость нейтрофилов, %                            | 11,4              | 25,0             | 7,14*                        | 35,0*            | 19,2                       | 28,6             |
| Общий белок плазмы, г / л, $M \pm m$                              | 71,2 ± 1,0*       | 62,2 ± 2,2*      | 71,1 ± 1,4                   | 68,3 ± 3,0       | 69,3 ± 1,3                 | 66,8 ± 2,6       |
| Мочевина крови, ммоль / л, $M \pm m$                              | 5,5 ± 0,3*        | 10,3 ± 1,0*      | 5,9 ± 1,1                    | 11,0 ± 2,6       | 6,6 ± 0,5*                 | 10,5 ± 1,7*      |
| Анемия до пневмонии, %                                            | 22,8              | 16,7             | 7,14                         | 20,0             | 19,2                       | 50,0             |
| Инфильтрация более чем в одной доле рентгенологически (% больных) | 16,9*             | 66,7*            | 14,3*                        | 46,2*            | 19,2                       | 50,0             |
| Среднетяжелое течение пневмонии (%)                               | 51,9*             | 27,8*            | 53,6*                        | 5,0*             | 73,1*                      | 7,1*             |
| Тяжелое течение пневмонии (%)                                     | 3,8*              | 69,4*            | 0                            | 90,0*            | 0                          | 92,9*            |

Примечание: \* -  $p < 0,05$  между группами выздоровевших и умерших пациентов при каждом психическом заболевании.

При отсутствии типичной симптоматики пневмонии большую помощь в ее диагностике оказывают лабораторное и рентгенологическое исследования (табл. 3). Пневмония у пациентов психиатрического стационара не сопровождается значительным лейкоцитозом, а пациентам с шизофренией, наоборот, в случае летального исхода свойственна лейкопения, что вероятнее всего, связано с предшествующей массивной терапией нейролептиками, имеющими миелотоксическое действие [14]. Однако достоверным фактором летального исхода было появление выраженного палочкоядерного сдвига и в некоторых группах появление токсической зернистости нейтрофилов. Повышение мочевины крови, наличие рентгенологической инфильтрации, даже очаговой, более чем в одной доле у умерших пациентов, также соответствуют критериям тяжелой пневмонии. Дополнительным фактором риска летального исхода у сосудистых больных может быть наличие исходной анемии ( $p > 0,05$ ).

Микробиологический спектр выделяемых при посеве мокроты возбудителей у пациентов с различным исходом пневмонии не различался, хотя следует отметить, что исследования в группе умерших производились гораздо реже из-за тяжести состояния больных и невозможности контакта с ними.

В целом анализ клинической картины во всех группах пациентов (табл. 3) позволяет сделать вывод, что если степень тяжести пневмонии у больного оценивается как тяжелая, то мало шансов на благоприятный исход, в то время как пневмония нетяжелого течения, как правило, при адекватном лечении заканчивается выздоровлением.

Проведенное исследование позволило наметить некоторые пути снижения летальности.

Общим для всех групп пациентов, независимо от основного психического заболевания, являлось то, что летальный исход при пневмонии чаще наблюдался у пациентов, имеющих большее снижение интеллекта. Слабоумие, являясь исходом естественного течения большинства прогрессивных психических заболеваний, приводит к изменению и физического состояния больного, развитию мозговой кахексии, пассивному положению больного, поэтому в определенном проценте случаев развивающаяся пневмония становится "терминальным заболеванием" и может рассматриваться как осложнение основного психического процесса [1, 10]. На примере больных шизофренией видно, что нарастание слабоумия, ухудшение физического состояния, присоединение других (в частности, кишечных инфекций), нарастающая кахексия при сохраняющемся режиме питания примерно в течение предыдущих двух лет могут свидетельствовать о возможном фатальном исходе развивающейся пневмонии. В то же время опыт показывает, что никакую пневмонию у пожилого больного не следует считать "терминальной" без достаточных на то оснований, но необходимо прилагать все усилия к ее лечению.

Причины снижения массы тела у психически больных разнообразны. Однако социальная составляющая этого фактора является корригируемой, и улучшение питания в психиатрических больницах может способствовать уменьшению заболеваемости пневмонией и летальности при ней, снижая в то же время затраты на лекарственные препараты.

Для больных с сосудистым поражением головного мозга наиболее опасными в плане развития пневмонии оказались 1-е три месяца госпитализации, а факторами риска летального исхода — мужской пол и факт 1-й госпитализации в психиатрическую больницу. Поэтому профилактикой развития таких "ранних" пневмоний, а следовательно, и смерти при ней, является адекватное ведение больного в 1-е нед. и мес. госпитализации: помощь в адаптации к условиям стационара, щадящая, строго по показаниям, психотропная терапия, поддержание физической активности, настороженность медицинского персонала в плане возможного развития пневмонии.

Низкая результативность лечения при тяжелом течении пневмонии ставит вопрос о более ранней диагностике, до развития необратимых изменений, отека мозга. Как показал опыт, для ранней диагностики пневмонии имеет значение настороженность в этом плане в случаях появления общих симптомов (уменьшения физической активности больного, невозможности подняться с постели, шаткой походки, падений, артериальной гипотонии), для чего необходимо знакомство врачей-психиатров, среднего медицинского персонала с особенностями течения пневмонии у психически больных.

Более ранняя диагностика пневмонии позволяет, в свою очередь, более рано начать адекватную терапию, что всегда дает лучший эффект. Для ранней диагностики пневмонии приходится также чаще прибегать к исследованию анализа крови и флюорографии, на что указывают и другие авторы, занимавшиеся этой проблемой [15], однако эти затраты все же меньше, чем в случае лечения тяжелой пневмонии.

Выявление потенциально устранимых факторов и целенаправленная работа в этом направлении позволили за три года снизить летальность при пневмонии в психиатрической больнице с 38,6 % до 19,4 %.

## Выводы

1. Во всех группах, независимо от основного психического заболевания, летальный исход при пневмонии чаще наблюдается у больных с более выраженными изменениями психической сферы, соматически ослабленных, имеющих низкую массу тела.
2. Для больных с сосудистым поражением мозга характерно возникновение пневмонии в 1-е три месяца госпитализации, а дополнительными факторами риска являются 1-я госпитализация в психиатрическую больницу и мужской пол.

3. Тяжелое течение пневмонии также является фактором риска летального исхода, но оно может быть следствием поздней диагностики пневмонии. Более ранняя диагностика пневмонии на основании выявленных клинических особенностей и адекватная терапия позволяют улучшить прогноз.

## Литература

1. Айзенштейн Ф.Х. Некоторые вопросы соматической заболеваемости и причины смерти при шизофрении. В кн.: Ромасенко В.А. (ред.) Патологическая анатомия и некоторые вопросы танатогенеза шизофрении. М.: Медицина; 1972. 119–193.
2. Зильберштейн Х.Н. К характеристике причин смерти и патоморфоза заболеваний у больных шизофренией. В кн.: Неврология и психиатрия. Киев; 1972; Вып.2: 74–76.
3. Wood J.B., Evenson R.C., Cho D.W. et al. Mortality variations among public mental health patients. Acta Psychiatr. Scand. 1985; 72: 218–229.
4. Hewer W., Rossier W., Fatkenheuer B. et al. Mortality among patients in psychiatric hospitals in Germany. Acta Psychiatr. Scand. 1995; 91(3): 174–179.
5. Чаловский Б.П., Кеннель В.Н. Легочные и мозговые осложнения как причина смерти у психически больных. В кн.: Патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания. Новосибирск; 1989. 40–43.
6. Крупнов Н.М., Крупнов А.Н. Структура летальности в многопрофильной психиатрической больнице Рязанской области в 1993–1999 гг. В кн.: Актуальные вопросы клинической морфологии. Рязань; 2000. 49–50.
7. Кабанов М.М. Реабилитация психически больных. М.: Медицина; 1978.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
9. Справочник госпитального эпидемиолога. М.: Хризос-том; 1999.
10. Нгуен Вьет Тхиет. Летальные исходы при шизофрении (анализ невыборочного стационарного материала разных форм течения болезни). Журн. невропатол. и психиатр. 1982; 3: 87–94.
11. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1988.
12. Лукина И.С., Гусева О.В. Реакция на поступление в стационар, влияние на адаптацию в отделении и результаты лечения у психически больных лиц разных возрастных групп. В кн.: Лечение и реабилитация психически больных позднего возраста. Л.; 1990. 117–122.
13. Дворецкий Л.И. Ятрогения в гериатрии. Клини. Геронтол. 1997; 4: 3–10.
14. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. М.: Вузовская книга; 2000.
15. Легкоева Л.М., Минсбарг В.М. Особенности течения, профилактики и лечения пневмоний, осложняющих органические заболевания в пожилом возрасте. В кн.: Вопросы клиники и лечения психических заболеваний. Кишинев; 1969; вып. 3: 264–270.

Поступила 07.02.05  
© Колодкина О.Ф., 2006  
УДК 616.24-002-06:616.89

Ф.Ф.Тетенев, Т.Н.Бодрова, К.Ф.Тетенев

## Вопросы исследования биомеханики дыхания

Сибирский медицинский университет, г. Томск

*F.F.Tetenev, T.N.Bodrova, K.F.Tetenev*

## Discussing points of investigation of respiratory biomechanics

В основе представления о механике дыхания лежит теория Франца Корнелиуса Дондерса, рассматривающая легкие как пассивное эластическое тело, дыхательные движения которого обеспечиваются действием сил со стороны грудной клетки и диафрагмы. Дондерсовская трактовка механики дыхания — это не только теория, это еще стиль мышления — парадигма, определяющая содержание обструктивной теории и других частных разделов клинической физиологии дыхания. О парадигме, ее сущности, истоках исследователи задумываются, когда в соответствующем научном направлении возникает кризисная ситуация [1].

Целью настоящего обзора является анализ важнейших фактов, выявленных исследованиями механики дыхания при различных формах патологии и в эксперименте на животных, которые не укладывались в общепринятое представление о механике дыхания и рассматривались как признаки кризиса парадигмы Ф.Дондерса.

В течение ряда веков в науке идет дискуссия между двумя направлениями в учении о механизме дыхательных движений [2]. Согласно одному из них, предполагается, что легкие млекопитающих, и человека в том числе, обладают механической активностью. Методология этого направления происходила из филогенетического анализа механизма дыхательных движений. У амфибий нет грудной полости, и легкие обладают механической активностью. У млекопитающих это свойство легких должно сохраниться, но выполнять другую функцию. Методический уровень исследований в этом направлении был описательным, и многие годы представители этого научного направления пытались доказать существование легочного тонуса, измеряя внутриплевральное давление в различных условиях [3–6]. Но они не нашли доказательств существования активного легочного тонуса, так как не могли разделить действие сил со стороны грудной клетки и легких, определяющих величину внутриплеврального давления.

И все же доказательство существования активного тонуса легких привел *E.Reinhardt* (1934) [7]. В его эксперименте силы со стороны грудной клетки исключались тем, что экспериментальное животное с широко раскрытой грудной клеткой помещалось вместе с исследователем в герметичную камеру, где

имитировались колебания внутригрудного давления, и легкие пассивно вентилировались через трубку, введенную за пределы камеры. Однако это исследование было весьма сложным, и соответственно, метод исследования был непригодным для изучения данного свойства легких.

Второе направление, утверждающее, что легкие человека и млекопитающих животных являются пассивным эластическим органом, проистекало из наблюдения коллапса легкого при вскрытой грудной полости. Это представление ведет начало от Галена, но научное подтверждение оно получило в 1853 г., когда Ф.Дондерс опубликовал свои опыты с изолированными легкими животного под колоколом, в котором создавалось отрицательное давление [8].

В 1927 г. был изобретен метод измерения транспульмонального давления [9], а с 1949 г. появился доступный метод измерения внутрипищеводного давления, пригодный для исследования механики дыхания в клинических и экспериментальных условиях [10]. Измерение транспульмонального давления позволило разделить действие силы со стороны грудной клетки и легких в условиях прерывания воздушного потока [11], точнее, исключить в этот момент действие силы со стороны грудной клетки на величину транспульмонального давления, оставляя при этом "чистым" эластическое напряжение легких. С 50-х годов XX века, то есть с начала изучения механических свойств легких, в клинике и в эксперименте стали обнаруживаться парадоксальные явления, однако о них нет сведений в руководствах по клинической физиологии дыхания [12–14]. Исследователи их либо не замечали [15], либо не оценивали как парадоксальные явления, а рассматривали как артефакты [11, 16], либо как удивительные явления, оставляя их без объяснения [17]. С нашей точки зрения это происходило в связи с тем, что парадигма Ф.Дондерса оказалась очень устойчивой [18].

Основные факты, которые не укладывались в парадигму Дондерса:

1. Отрицательный общий легочный гистерезис.
2. Отрицательный эластический гистерезис.
3. Деформация плато транспульмонального давления.
4. Преобладание амплитуды дыхательных колебаний давления в альвеолах над амплитудой в плевральной полости.

**Отрицательный общий легочный гистерезис**

Общий легочный гистерезис представляет собой затрату работы дыхания на преодоление неэластического сопротивления, состоящего из следующих видов сопротивления: аэродинамического (бронхиально-го); тканевого трения; инерции газа и тканей.

В процессе дыхательных движений давление, определяющее изменение объема легких (транспульмональное давление), изменяется раньше, чем изменяется объем. Соотношение между изменениями давления и объема изображается в виде петли гистерезиса, или дыхательной петли. Если на оси ординат отмечать величины транспульмонального давления, а по оси абсцисс — величины объема, то дыхательному циклу будет соответствовать петля гистерезиса, где давление на вдохе будет всегда в зоне более отрицательного давления, чем на выдохе (рис. 1а). Так должно быть в любой подобной механической системе.

Материалы наших исследований механики дыхания у здоровых людей, больных бронхиальной астмой, диффузным метатуберкулезным пневмофиброзом, эмфиземой легких, кардиогенным застоем и пневмонией были опубликованы ранее [19–26]. По средним величинам рутинных параметров механики дыхания наши данные не отличались от данных, представленных в классических работах [27–35]. Механика дыхания у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией была опубликована позднее [36]. Во всех публикациях, исключая [25, 36], аномальные дыхательные петли не обсуждались. Они обнаруживались в отдельных случаях и рассматривались как артефакты. Аномальность дыхательных петель выражалась в том, что в них могла отсутствовать часть их неэластической фракции работы дыхания на вдохе, на выдохе. Дыхательная петля могла отсутствовать полностью или даже быть извращенной. Описанные вариации аномальных дыхательных петель были названы отрицательным общим легочным гистерезисом [23].

В таком случае изменение объема легких опережало изменение давления, и величины транспульмонального давления на вдохе находились в зоне менее отрицательных величин, чем на выдохе (рис. 1б). Это означало, что не транспульмональное давление определяло изменение объема, а источник механической энергии внутри легких.

Табл. 1 показывает, что аномалия общего легочного гистерезиса наблюдалась даже у больных бронхи-

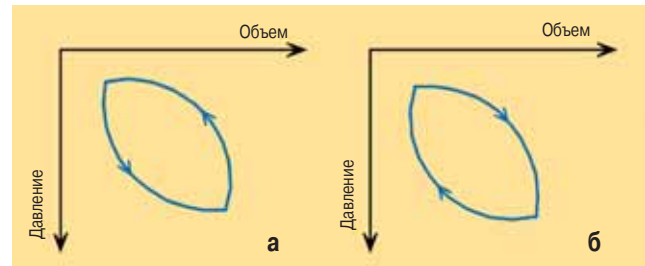


Рис. 1. Схема нормальной (а) и извращенной (б) дыхательной петли

альной астмой и диффузным метатуберкулезным пневмофиброзом. Для этих патологических состояний характерно увеличение дыхательной петли в связи с увеличением бронхиального сопротивления и тканевого трения. Единичные случаи аномальных дыхательных петель выпадали из внимания. Однако при острой пневмонии и прогрессирующей мышечной дистрофии аномалия дыхательной петли встречалась чаще, и на это нужно было обратить внимание.

В эксперименте это явление наблюдалось у 6 из 8 исследованных животных [2]. Подобное явление описывалось ранее [16], но объяснялось нефизиологическим положением тела животного во время эксперимента. В изолированных легких человека и животных общий легочный гистерезис был всегда положительным [21, 23]. Таким образом, аномальные дыхательные петли выявлялись только при исследовании живой механической системы.

**Отрицательный эластический гистерезис**

Для изучения структуры общего неэластического внутрилегочного сопротивления требовалось измерять альвеолярное давление и по его величине из общего легочного гистерезиса вычитать часть, обусловленную аэродинамическим сопротивлением. Альвеолярное давление измеряли методом прерывания воздушного потока клапаном. При этом достигались статические условия, при которых альвеолярное давление определялось наиболее точно. Это является аксиомой, если легкие соответствуют теоретической модели Ф.Дондерса и являются пассивным эластическим телом. Исследования проводились в одном дыхательном цикле глубиной близкой к жизненной емкости легких (ЖЕЛ), а прерывания воздушного потока проводились 5–6 раз на вдохе и выдохе длительностью по 0,5 с [23].

На рис. 2а представлена схема дыхательной петли с вычитанием части ее, связанной с аэродинамичес-

**Таблица 1**  
**Частота наблюдения аномальных дыхательных петель общего легочного гистерезиса при различных формах патологии**

| Формы патологии                          | Кол-во обследованных больных | Количество случаев аномальных дыхательных петель |                           |
|------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
|                                          |                              | абсолютное число                                 | % от общего числа случаев |
| Прогрессирующая мышечная дистрофия       | 70                           | 16                                               | 23                        |
| Острая пневмония                         | 71                           | 13                                               | 18                        |
| Бронхиальная астма                       | 43                           | 3                                                | 7                         |
| Диффузный посттуберкулезный пневмофиброз | 44                           | 2                                                | 4,5                       |

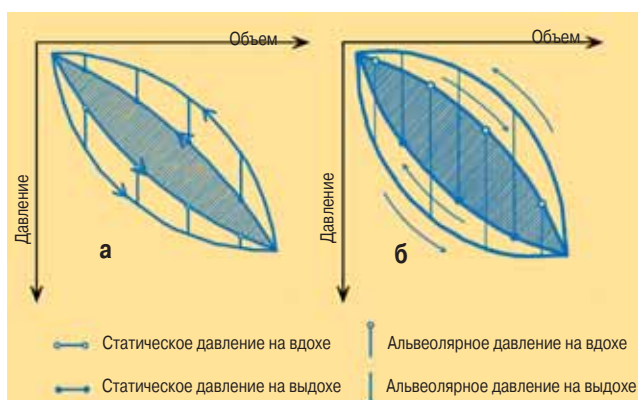


Рис. 2. Схема дыхательной петли с вычитанием части ее, связанной с аэродинамическим сопротивлением:

а — заштрихованная часть петли связана с тканевым трением;  
б — заштрихованная часть петли составляет отрицательный легочный эластический гистерезис

ким сопротивлением. Заштрихованная часть петли составляет эластический гистерезис, который соответствует работе по преодолению тканевого трения. Такой принципиальной схеме должна соответствовать петля здорового человека при любой форме патологии, если дондерсовская модель механизма дыхательных движений корректна.

Мы нашли эластический легочный гистерезис у пациентов с эмфиземой легких, у части пациентов с другими формами патологии [20–24] и рассматривали его как результат затраты работы дыхания на преодоление тканевого трения. Подобное объяснение природы эластического гистерезиса давали другие авторы [37–39]. В последние годы специальное внимание уделялось изучению роли тканевого трения в механике дыхания [40]. Исследователи отмечали методические сложности в процессе измерения этого компонента неэластического легочного сопротивления [40–42]. Интерпретация результатов их исследований была в рамках парадигмы Дондерса.

Наши исследования показали, что только у 5 из 47 здоровых людей определялся небольшой положительный эластический гистерезис (тканевое трение). У 14 лиц эластический гистерезис не определялся, а у 29 он был отрицательным (извращенным) [23].

Отрицательный эластический гистерезис представлен на рис. 2б. Кривая статического эластического давления на вдохе лежит в зоне менее отрицатель-

ного давления по сравнению с кривой на выдохе. Это и есть извращение эластического гистерезиса, возникающее после вычитания из общего гистерезиса части, обусловленной аэродинамическим сопротивлением. Извращение эластического гистерезиса, также как и общего, является результатом действия внутреннего источника механической энергии. Другого объяснения этому явлению придумать нельзя. Отличие здесь состоит в том, что при определении эластического гистерезиса создаются нефизиологические условия прерывания воздушного потока, под влиянием которых предполагаемый источник механической энергии, очевидно, активизируется, и парадоксы усиливаются.

Табл. 2 показывает, что извращение гистерезиса наблюдалось у 62 % здоровых людей, только у одного больного эмфиземой легких, у 42 % больных бронхиальной астмой, 39 % больных с посттуберкулезным пневмофиброзом, у 29 % больных при кардиогенном застое в легких и у 37 % больных острой пневмонией. Только эмфизема легких с вполне выраженными клиническими проявлениями характеризовалась повышением эластического гистерезиса. При других формах патологии отрицательный гистерезис встречается весьма часто. Таким образом, отрицательный эластический гистерезис не нес в себе сколько-нибудь значимой информации для дифференциальной диагностики и отнесения повышения или снижения механической активности легких к какой-либо форме патологии (кроме хронической обструктивной эмфиземы легких).

Обращал на себя внимание очень большой разброс величин эластического гистерезиса от положительных до отрицательных значений. Причина этого явления оставалась неясной. Неясно было также, почему у одной и той же группы больных эластический гистерезис может быть положительным и может отсутствовать. Таким образом, исследования выявили, что извращение эластического гистерезиса встречалось весьма часто.

Эксперимент с изолированными легкими человека и животных однозначно показывал положительный эластический гистерезис, составляющий до 50 % общего гистерезиса, обусловленного аэродинамическим сопротивлением [21, 23]. Отрицательный эластический гистерезис, таким образом, выявлялся

Таблица 2

Отрицательный эластический гистерезис в норме и при патологии

| Группы обследованных         | Число обследованных | Отрицательный эластический гистерезис |                           |                          |           |
|------------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|
|                              |                     | абсолютное число                      | % от общего числа случаев | Работа дыхания, кГ•м / л |           |
|                              |                     |                                       |                           | Среднее                  | Дисперсия |
| Норма                        | 47                  | 29                                    | 62                        | -0,009                   | 0,014     |
| Эмфизема легких              | 60                  | 1                                     | 1,7                       | +0,038                   | 0,029     |
| Бронхиальная астма           | 43                  | 18                                    | 42                        | -0,031                   | 0,099     |
| Диффузный пневмофиброз       | 44                  | 17                                    | 39                        | -0,004                   | 0,035     |
| Кардиогенный застой в легких | 17                  | 5                                     | 29                        | +0,011                   | 0,040     |
| Острая пневмония             | 68                  | 25                                    | 37                        | +0,003                   | 0,032     |

только при жизни и был свойственен только живой механической системе. Это поддерживало теорию механической активности легких. Но отрицательный эластический гистерезис мы не могли рассматривать как стандартный показатель механической активности легких в качестве нового метода исследования.

#### Деформация плато транспульмонального давления

Парадокс состоял в том, что при прерывании воздушного потока на кривой транспульмонального давления должно было появиться плато, если легкие пассивны, и концепция Дондерса верна. Плато транспульмонального давления указывает, что при неизменяющемся объеме легких величина их эластического напряжения не изменяется. Однако плато транспульмонального давления в условиях прерывания воздушного потока клапаном деформировалось. В данном случае надо было рассматривать деформацию, связанную с механической активностью легких. Для большей наглядности предлагаем рассмотреть деформацию плато транспульмонального давления в эксперименте на животном (кролик) (рис. 3а) [23, 43, 44].

В представленном примере прерывание воздушного потока произведено на вдохе. При этом давление в бронхе падает в виде остроконечного зубца. Вместо плато транспульмонального давления зарегистрирован остроконечный зубец, направленный в сторону положительного давления. Этот зубец возникает в связи с тем, что внутри легких давление падает в большей степени, чем в плевральной полости. Парадоксальное изменение транспульмонального давления обусловлено тем, что внутрилегочное давление подается на мембрану дифференциального датчика давления со стороны противоположной стороне, на которую подается внутриплевральное давление.

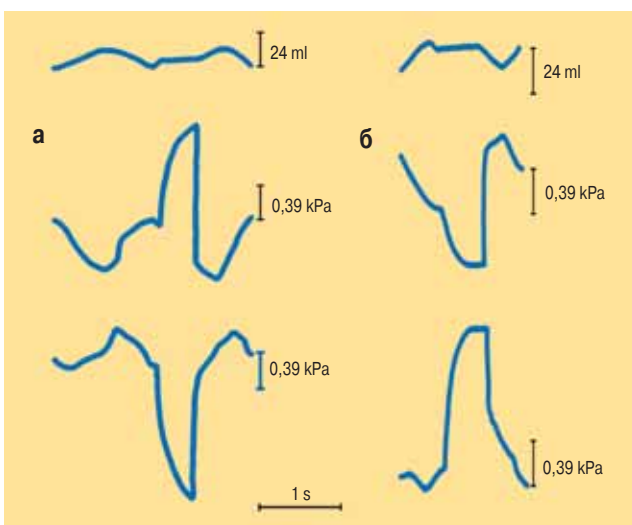


Рис. 3. Деформация плато транспульмонального давления на вдохе (а), на выдохе (б). Спирограмма (1), кривая транспульмонального давления (2) и кривая давления в бронхе (3) в условиях прерывания воздушного потока

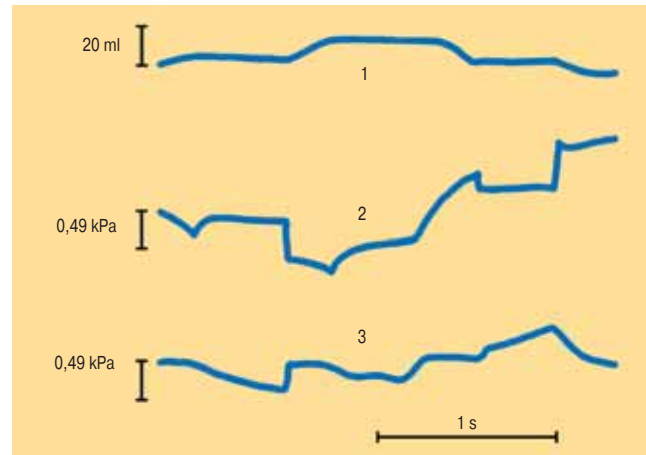


Рис. 4. Изолированные легкие под колоколом Дондерса. Деформации плато транспульмонального давления на вдохе и выдохе нет. Спирограмма (1), кривая транспульмонального давления (2) и кривая давления в бронхе (3) в условиях прерывания воздушного потока

Деформация плато транспульмонального давления на выдохе представлена на рис. 3б. Преобладание повышения давления внутри легких над внутриплевральным смещает мембрану дифференциального датчика в зону отрицательного давления.

Мы представили резко выраженную деформацию плато транспульмонального давления для информативности, так как амплитуда дыхательных колебаний транспульмонального давления при спонтанном дыхании составляла  $4,7 \pm 0,76$  см. вод. ст., а деформация плато транспульмонального давления на вдохе составляла 4,5–11,6, в среднем  $8,3 \pm 0,84$  см. вод. ст. На выдохе деформация плато составляла 4,3–8,3, в среднем  $5,6 \pm 0,65$  см. вод. ст. На вдохе деформация плато была больше, чем на выдохе ( $p < 0,01$ )

После смерти животного в изолированных легких деформация плато отсутствовала (рис. 4). Это подтвердило, что механическая активность легких была свойственна им только при жизни [2, 23, 43, 44].

При всей яркости проявления механической активности легких по деформации плато транспульмонального давления оставалось, деформация плато могла быть умеренной, а в какой-то момент исследования могла и отсутствовать. Она могла определять отрицательный эластический гистерезис, а могла отсутствовать в случае регистрации отрицательного гистерезиса [2, 23]. Последнее, однако, несколько не умаляло факт существования парадокса, как проявления механической активности легких. Очевидно, необходимо изучать регуляторные аспекты механической активности легких.

#### Преобладание амплитуды дыхательных колебаний давления в альвеолах над амплитудой в плевральной полости

Сравнение амплитуд дыхательных колебаний альвеолярного и внутриплеврального давления мы производили в эксперименте на животных [2, 23, 44]. Альвеолярное давление измеряли с помощью катетера, заклинивающего бронх. Внутригрудное давление

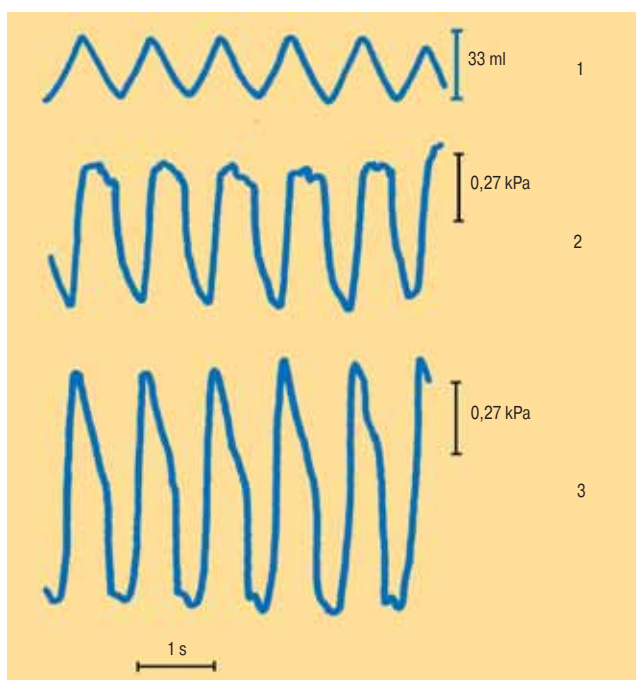


Рис. 5. Спирограмма (1), кривая внутригрудного (нутрипищеводного) давления (2) и кривая давления в заклиненном бронхе (3) в эксперименте над животным при жизни

измеряли в пищеводе и рассматривали его как аналог внутриплеврального давления. Исследование проводили на 8 кроликах под тиопенталовым наркозом. Спонтанное дыхание осуществлялось через трахеостомическую трубку, присоединенную к миниатюрному спирографу. Тонкий полиэтиленовый зонд вводился через трахеостому до положения заклинивания бронха. Свободный конец зонда присоединялся к датчику давления ПДП-1000МД (Медфизприбор, г. Казань). Свободный конец нутрипищеводного зонда присоединяли к другому датчику давления ПДП-1000МД. Смерть животного наступала под действием токсической дозы анестетика. Тело животного помещалось в кабину, где создавалось отрицательное и положительное давление, обеспечивающее имитацию спонтанного дыхания. В завершение эксперимента легкие животного вместе с катетером и трахеостомой извлекали из грудной по-

**Таблица 3**  
**Амплитуды давления в пищеводе и бронхе при спонтанном дыхании, при имитации спонтанного дыхания и в колоколе Дондерса (см. вод. ст.)**

| Условия исследования                                                              | Давление в пищеводе | Давление в бронхе | p       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|---------|
| При жизни (спонтанное дыхание) (n = 14)                                           | 6,5 ± 0,67          | 9,6 ± 0,66        | < 0,001 |
| После наступления смерти (имитация спонтанного дыхания с помощью кабины) (n = 12) | 8,3 ± 0,86          | 4,3 ± 0,47        | < 0,01  |
| Изолированные легкие (n = 8)                                                      | 7,9 ± 1,50*         | 1,6 ± 0,42        | < 0,002 |

Примечание: \* — давление измерялось в колоколе Дондерса.

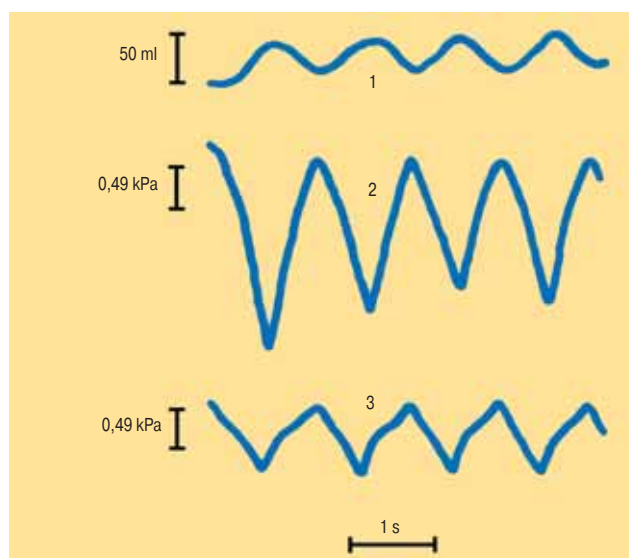


Рис. 6. Спирограмма (1), кривая давления в колоколе Дондерса (2), кривая давления в заклиненном бронхе (3) при пассивной вентиляции изолированных легких под колоколом Дондерса

лости, помещали под колокол Дондерса. И исследовали амплитуды аналогично предыдущим измерениям.

Результаты исследований (табл. 3) показали, что у всех животных при жизни амплитуда дыхательных колебаний давления в бронхе была существенно больше, чем амплитуда внутригрудного давления (рис. 5). После наступления смерти при имитации спонтанного дыхания в кабине и в изолированных легких под колоколом Дондерса соотношение амплитуд было обратным (рис. 6). Это подтверждало теорию механической активности легких.

Преобладание амплитуды давления в заклиненном бронхе над амплитудой в плевральной полости ранее обнаружили в эксперименте на животном и представили в печати соответствующие кривые давлений *Webb et al.* (1961) [15], но вероятно не заметили и поэтому не обсуждали очевидный парадокс. Нами было проведено три серии экспериментальных исследований, которые подтвердили факт преобладания амплитуды давления в бронхе над таковой в плевральной полости [2, 23, 44] и позволили высказать суждение, что сопоставление амплитуд давления в бронхе и плевре может рассматриваться как метод измерения регионарной механической активности легких.

Описанные парадоксальные явления в механической системе аппарата внешнего дыхания противоречили 1-му закону термодинамики, когда на входе в систему прикладывалась одна известная сила, а на выходе измерялся результат действия значительно большей силы. Естественно, в таком случае следовало думать о дополнительном действии внутрилегочного источника механической энергии.

Препятствием для принятия теории механической активности легких является отсутствие достаточно убедительных сведений о морфофункциональных структурах в легких, способных обеспечить

ту степень механической активности, которая выявляется при измерении параметров механики дыхания. Тем не менее, это не абсолютное возражение. Факты, противоречащие дондерсовской парадигме, достаточно очевидны, чтобы искать в легких то, что еще не найдено.

Проблема парадоксальных явлений в механике дыхания беспокоила и других исследователей. Так была создана теория взаимозависимости альвеол, которая допускала возможность небольшого преобладания отрицательного давления в альвеолах по сравнению с внутригрудным давлением [45] в модели легких, соответствующей дондерсовской парадигме. Позднее *P. Macklem* [46] высказал мысль о заманчивой перспективе отыскать в легких сократительные элементы. При изучении тканевого трения методом вживления капсулы было установлено его увеличение при провокации бронхоспазма. Механизм этого эффекта предположительно объяснялся реакцией сократительных элементов легочной ткани [40]. Эти работы, однако, не помогли объяснить парадоксальные явления, возникающие при исследовании механики дыхания в клинике и эксперименте. Определенный интерес представляла оригинальная теория [47], в которой механическая активность легких вовсе не связывалась с сократительными элементами в легочной паренхиме. Автор наблюдал, что дыхательные колебания давления в системе легочной артерии опережают колебания внутригрудного давления, и пришел к заключению, что механическая энергия поступает из системы гемодинамики малого круга. Эта теория имеет свои недостатки [2], однако она достойна научной проверки.

Подводя итог, можно сделать заключение, что степень механической активности, которая выявлялась при исследовании механики дыхания в клинике и эксперименте, была весьма велика, и она могла обеспечиваться достаточно развитой системой, вероятно, эластичных гладкомышечных волокон и системой регуляции их функции. Сведения о гладких мышечных волокнах в легких [48–50] и о предположительной схеме взаимодействия эластических волокон и гладких мышц [51] порождают оптимизм в отношении перспективы обнаружения источника механической энергии внутри легких.

Изучение парадоксальных явлений в механике дыхания позволило выдвинуть теорию механической активности легких [2, 23], сформулировать представление об асинфазном сопротивлении легких, объяснить природу неспецифичности показателей вентиляции легких и механики дыхания в отношении диагностики основных форм патологии легких [2, 52], сформулировать новое представление о структуре неэластического сопротивления легких [2, 52, 53], выдвинуть гипотезу о функциональных изменениях эластического напряжения легких [2, 54], предложить метод измерения механической активности легких [2, 55]. Ретроспективное изучение кривых транспульмонального давления и объема легких в клинике

и эксперименте позволяет выделить около 10 различных вариантов функционального сопряжения между внутренним и внешним источниками механической энергии, обеспечивающими вентиляцию легких. Сущность и содержание этих вариантов требует специального рассмотрения и изучения.

## Литература

1. *Бодрова Т.Н.* Недостаточность внешнего дыхания. Новое представление о структуре неэластического сопротивления легких при различных заболеваниях: Дис. ... д-ра. мед. наук. Томск; 1993.
2. *Гринпи М.А.* Патология физиология легких: Пер. с англ. М.: Бином: 1997.
3. *Есипова И.К., Таков Р.С.* Эмфизема легких. В кн.: Легкие в патологии. Новосибирск: Наука; 1975; ч. 1: 76–102.
4. *Каишута А.Ю., Тетенев Ф.Ф.* Влияние стиля мышления на оценку результатов экспериментальных и клинических исследований биомеханики дыхания. Сиб. мед. журн. 2001; 16 (3–4): 24–25.
5. *Кун Т.* Структура научных революций: Пер. с англ. М.: 1975.
6. Легкие. Клиническая физиология и функциональные пробы/ Комро Д., Форстер Р., Дюбуа А. и др.; Пер. с англ. М.: Медгиз; 1961.
7. *Михайлов Ф.А.* О функции нервно-мышечного аппарата легкого. Клин. мед. 1949; 5: 3–8.
8. *Михайлов Ф.А.* О рефлекторных реакциях нервно-мышечного аппарата легкого. Клин. мед. 1951; 6: 21–26.
9. *Михайлов Ф.А., Антонов Ю.В.* О сократительности легких и ее значении для процесса дыхания. Клин. мед. 1952; 8: 18–21.
10. Пат. № 2221482. Россия. Способ определения величины механической активности легких / Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев К.Ф. Открытия и изобрет. 2004; 2.
11. *Стрелис А.К., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н.* Биомеханика дыхания при туберкулезе. Томск: Изд. ТГУ; 1986.
12. *Тетенев К.Ф.* Биомеханика дыхания при бронхиальной астме: Дис... канд. мед. наук. Томск; 1998.
13. *Тетенев Ф.Ф.* Эластические свойства легких при эмфиземе. Тер. архив. 1970; 3: 49–53.
14. *Тетенев Ф.Ф.* Эластический гистерезис легких в норме и при эмфиземе. Бюл. exper. биол. 1974; 6: 21–23.
15. *Тетенев Ф.Ф.* Особенности механики дыхания при астматическом бронхите. Тер. арх. 1976; 2: 33–35.
16. *Тетенев Ф.Ф.* Деформация плато транспульмонального давления при экспериментальной эмфиземе легких. Бюл. exper. биол. 1978; 9: 264–267.
17. *Тетенев Ф.Ф.* Биомеханика дыхания. Томск: Изд. ТГУ; 1981.
18. *Тетенев Ф.Ф.* Новые теории — в XXI век. 2-е изд., Томск: Изд. ТГУ; 2003.
19. *Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н.* Новое о структуре неэластического сопротивления легких. Сиб. мед. журн. 1999; 3: 23–27.
20. *Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н.* Определяет ли система плевральных листков парадоксальные явления в механике дыхания. Бюл. exper. биол. 1997; 124 (10): 384–387.
21. *Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Емельянова Н.В.* Биомеханика дыхания у больных прогрессирующей мышечной дистрофией. Журн. неврол. и психиатр. 2000; 100 (8): 38–41.

22. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Макаров В.М. Биомеханика дыхания при кардиогенном застое в легких. Томск: Изд. ТГУ; 1993.
23. Тетенев Ф.Ф., Мацуков В.К. Биомеханика дыхания при острой пневмонии. Тер. арх. 1978; 3: 45–49.
24. Тетенев Ф.Ф., Ушаков В.Ф., Михеев А.В. Механика дыхания у больных с диффузным метатуберкулезным пневмофиброзом. Тер. арх. 1973; 10: 56–57.
25. Фрейфельд Е.И. К морфологии легочного ацинуса. Арх. пат. 1957; 6: 42–45.
26. Цун-Тай-Пун. Экспериментальные материалы к фармакологическому анализу тонуса легких: Дис... канд. мед. наук. Л.; 1958.
27. Americo Gonsales-Borgen. The new theory of respiratory dynamics. Caracas: Universidad central de Venezuela. Edicionics de la biblioteca; 1985.
28. Bachofen H. Lung tissue resistance in normal and asthmatic subjects. Helv. Med. Acta 1966; 33: 108–121.
29. Bachofen H, Scherer M. Lung tissue resistance in diffuse interstitial pulmonary fibrosis. J. Clin. Invest. 1967; 46: 133–140.
30. Bachofen H, Hildebrandt J. Are analyses of the pressure-volume hysteresis in mammalian lungs. J. Appl. Physiol 1971; 30 (4): 493–497.
31. Buytendijk H. Oesophagusdruck on Longelasticiteit. Groningen: 1949.
32. Donders F. Beitrage zum Mechanismus der Respiration und Circulation im Gesunden und Kranken Zustande-Z. Rat. Med. 1853; 3: 287.
33. Kaczka D.W., Ingenito E.P., Israel E., Lutchen K.R. Airway and lung tissue mechanics in asthma. Am. y Respir. Crit. Care. Med. 1999; 159: 169–178.
34. Ludwig M.S. Pulmonary tissue mechanics. In: Milic-Emili J. ed. Respiratory mechanics. Sheffield; 1999. 141–156.
35. Macklem P. Respiratory mechanics. Ann. Rev. Physiol. 1978; 40: 157–184.
36. Macklem P., Murphy R., Eng B. The forces applied to lung in health and disease. Am. J. Med. 1974; 57: 371–377.
37. Marchall R., McIlroy M., Christie R. The work of breathing in mitral stenosis. Clin. Sci 1954; 13. (1): 137–146.
38. Marchall R., Christie R. The viscoelastic properties of the lungs in acute pneumonia. Clin. Sci. 1954; 13: 403–408.
39. McIlroy M., Christie R. The work of breathing in emphysema. Clin. Sci. 1954; 13: 147–154.
40. McIlroy M., Marshall R., Christie R. The work of breathing in normal subjects. Clin. Sci 1954; 13: 127–136.
41. McIlroy M., Marshall R. The mechanical properties of the lungs in asthma. Clin. Sci. 1956; 15 (2): 345–351.
42. Mead J., Lindgren J., Jausler E. The mechanical properties of the lungs in emphysema. J. Clin. Invest. 1955; 34: 1005–1016.
43. Nagaishi C., Ocada G. The structure of the bronchoalveolar system with special reference to its fine structure. Acta Tuberc. Jnp. 1960; 10 (1): 20–38.
44. Neergaardt K., Wirz K. Uber eine Methode zur Messung der Lungenelastizitat am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem. Z. Klin. Med. 1927; 105: 35–50.
45. Peress L., Sybrecht G., Maclem P. The mechanism of increase in total lung capacity during acute asthma. Am. J. Med. 1976; 61: 165–169.
46. Peslin R., Duvivier C. Partitioning of airway and respiratory tissue mechanical impedances by body plethysmography. J. Appl. Physiol. 1998; 84: 553–561.
47. Reinhardt E. Deitrage zur Kenntnis der Lunge alsneurovascularen und neuromuscularen Organs. Virchows Arch. 1934; 292: 322–355.
48. Rossier P., Buhlmann A., Wisinger K. Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. Berlin: Springer — Verlag; 1958.
49. Russakov A., Zeglers T. Beitr. Path. Anat. 1909; 45: 476.
50. Stead W., Fry D., Ebert R. The elastic properties of the lung at patient with emphysema. J. Lab. Clin. Med. 1952; 40: 674–681.
51. Webb W., Smith J., Cambell G. Peri-alveolar pressure. Ann 1961; 153: 650–657.
52. Wohl M., Turner J., Mead J. Static volume-pressure curves of dog lung in vivo and in vitro. J. Appl. Physiol. 1968; 24 (3): 348–354.
53. Wells R. Mechanics of respiration in bronchial asthma. Am. J. Med. 1959; 26: 384–393.
54. West J., Alexander J. Studies on respiratory mechanics and the work of breathing in pulmonary fibrosis. Am. J. Med. 1959; 27. 4: 529–544.
55. White H., Butler J., Donald R. Lung compliance in patients with mitral stenosis. Clin. Sci. 1958; 17: 667–679.

Поступила 12.05.05  
© Коллектив авторов, 2006  
**УДК 612.216**

## Опыт применения короткодействующих ингаляционных холиноблокаторов при лечении больных с бронхообструктивным синдромом

Казанский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, Минздрав Республики Татарстан

A.A. Visel, E. Yu. Pronina, I. Yu. Visel, I. N. Safin, R. F. Batyrshin, M. A. Yunusova

## Experience of use of short-acting anticholinergic inhalers in patients with bronchial obstruction

Нарушения бронхиальной проходимости являются ключевой проблемой при многих заболеваниях, среди которых наиболее распространенной является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ХОБЛ — одна из ведущих причин болезненности и смертности во всем мире, при этом расходы на лечение этих больных остаются выше, чем на популяцию пациентов бронхиальной астмой (БА) [1]. Данная статья обобщает 15-летний опыт работы сотрудников кафедры фтизиопульмонологии КГМУ и Минздрава Республики Татарстан по анализу эффективности лечения ХОБЛ и применению ипратропия бромид.

В Республике Татарстан (РТ, субъекте Российской Федерации Поволжского федерального округа) отмечен рост распространенности ХОБЛ как в г. Казани, так и других крупных городах (рис. 1). Заболеваемость ХОБЛ (по годовым отчетам — бронхитом хроническим и неуточненным, эмфиземой) в 2004 г. составляла в г. Казани 266 на 100 тыс. населения, еще 60 на 100 тыс. были отнесены к графе "другие обструктивные болезни легких". Болезненность ХОБЛ (при суммировании этих граф) достигла 2 703 на 100 тыс. жителей столицы Татарстана.

Рост этих показателей в Татарстане обусловлен как объективным приростом популяции таких больных вследствие высокого распространения курения

среди населения, так и растущим вниманием к его выявлению и лечению со стороны медицинских работников РТ. Ведение этих пациентов было определено приказом Министра здравоохранения К.Ш.Зыятдинова № 513 от 19.07.1999 г. "О введении протоколов диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население) в медицинских учреждениях Республики Татарстан", а с 2004 г. — приказом Минздрава РТ № 1424 от 15.11.2004 г. "Об утверждении протоколов ведения больных пневмониями (взрослое население) и протоколов ведения больных хронической обструктивной болезнью легких (взрослое население) в медицинских учреждениях Республики Татарстан". Каждые 5 лет группа экспертов дорабатывала существующие алгоритмы диагностики и лечения. В основу этих доработок легли мониторингирование и прикладные исследования, проведенные учеными и врачами Татарстана. Так, частота оценки функции внешнего дыхания — ключевого исследования при постановке диагноза ХОБЛ — увеличилась с 21 % в 1999 г. до 76,8 % — в 2005 г. Частота применения ДАИ ипратропия бромид была, соответственно, 3 % и 69 % ( $p < 0,001$ ), а ингаляционных  $\beta_2$ -адреномиметиков — 14 % и 69 % ( $p < 0,01$ ). В 2005 г. от 1,5 % до 7,1 % пациентов (по разным районам РТ) получали тиотропия бромид. Была проведена двухнедельная тест-терапия системными глюкокортикостероидами у 64,2 % больных ХОБЛ; 65 % пациентов получали теофиллин и аминофиллин.

Ипратропия бромид — хорошо известный в России М-холиноблокатор, вошедший в Федеральные и локальные протоколы лечения ХОБЛ, формулярную систему, как безопасное и эффективное средство базисной терапии ХОБЛ и комбинированной терапии БА. С появлением небулайзеров стал доступен не только ДАИ Атровент-Н, но и раствор ипратропия для небулизации и его фиксированная комбинация с фенотеролом — Беродуал.

Мы провели сопоставление результатов острых проб с ингаляциями ДАИ ипратропия бромид (Атровента-Н), ДАИ Беродуала-Н со спейсером и небу-

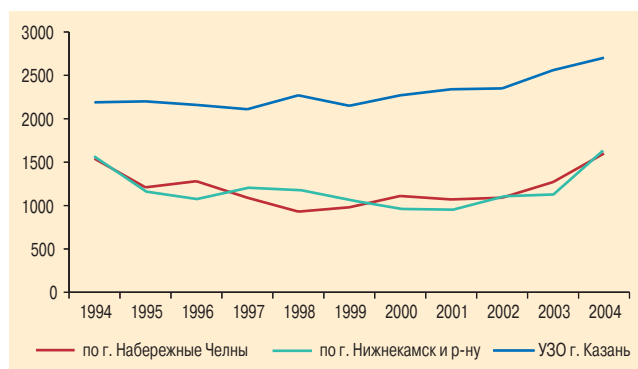


Рис. 1. Распространенность (на 100 тыс. населения) бронхита хронического, неуточненного и эмфиземы среди жителей Казани, Набережных Челнов и Нижнекамского района Республики Татарстан

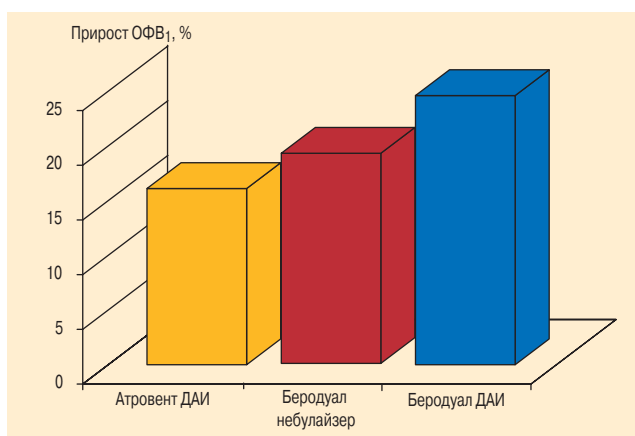


Рис. 2. Средние значения прироста ОФВ<sub>1</sub> (% от исходных) после ингаляций различных бронхолитических препаратов при разных путях доставки у больных ХОБЛ (острая проба 911 больных ХОБЛ, материал кабинетов ФД г. Казани)

лизации Беродуала у 911 больных ХОБЛ, которые прошли рутинное обследование в лечебно-профилактических учреждениях г. Казани (рис. 2).

Отмечено, что фиксированная комбинация ипратропия с фенотеролом была высокоэффективной, при этом применение ДАИ со спейсером давало наибольший прирост.

Был проведен детальный анализ 97 острых проб с ипратропия бромидом (ДАИ, 2 дозы, 40 мкг). Это были больные ХОБЛ разных степеней тяжести, средний возраст которых был  $51,9 \pm 0,9$  г.; 56,7% — мужчины. Средние значения исходного объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) составили  $63,7 \pm 2,5$  %<sub>долж.</sub>. Клинически отчетливое облегчения дыхания отметили 65 % пациентов (ухудшения состояния не было), средний прирост ОФВ<sub>1</sub> составил  $12,6 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ) или  $217 \pm 2$  мл, прирост ОФВ<sub>1</sub> был более 15 % от исходных у 30,5 % (отрицательной динамики не было).

При делении пациентов по ОФВ<sub>1</sub> — выше или равно и ниже 50 %<sub>долж.</sub> — было установлено, что прирост ОФВ<sub>1</sub> в подгруппе с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 50$  %<sub>долж.</sub> составлял  $9,5 \pm 1,1$  % от исходных (или  $218 \pm 2$  мл), а при ОФВ<sub>1</sub>  $< 50$  % был достоверно выше ( $p < 0,01$ ) и достигал  $19,8 \pm 3,7$  % (или  $219 \pm 3$  мл). В абсолютных величинах (мл) прирост не имел различий, что свидетельствовало об универсальном эффекте холиноблокатора. Однако при более низких исходных значениях он имел большую клиническую значимость, чем при более высоких, о чем свидетельствовал достоверно более высокий прирост ОФВ<sub>1</sub> относительно исходных значений.

Был проведен анализ 97 острых проб с фиксированной комбинацией ипратропия бромида и фенотерола гидробромида (ДАИ Беродуал-Н, 2 дозы, 42 мкг + 100 мкг). Средний возраст больных ХОБЛ был 49,7 лет; мужчины — 64,9 %. Средние исходные значения ОФВ<sub>1</sub> составили  $56,0 \pm 2,4$  %<sub>долж.</sub>. Клинически отчетливое облегчения дыхания отметило 80 % пациентов (ухудшения состояния не было), средний прирост ОФВ<sub>1</sub> составил  $16,8 \pm 1,5$  % ( $p < 0,001$ ) или

$239 \pm 2$  мл, прирост ОФВ<sub>1</sub> был более 15 % от исходных у 41,9 % (отрицательной динамики не было). При делении пациентов по ОФВ<sub>1</sub> — выше или равно и ниже 50 %<sub>долж.</sub> — было установлено, что прирост ОФВ<sub>1</sub> в подгруппе с ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 50$  %<sub>долж.</sub> составлял  $11,0 \pm 1,0$  % от исходных (или  $223 \pm 2$  мл), а при ОФВ<sub>1</sub>  $< 50$  % был достоверно выше ( $p < 0,01$ ) и достигал  $25,1 \pm 2,8$  % (или  $260 \pm 3$  мл). При более выраженных нарушениях бронхиальной проходимости комбинированный препарат в виде ДАИ оказывал более сильный эффект, как в абсолютных значениях прироста (мл), так и относительно исходных величин в процентах.

Были изучены результаты 72 острых проб с небулизацией фиксированной комбинацией ипратропия бромида и фенотерола гидробромида (Беродуал, 260 мкг + 500 мкг). Это были больные ХОБЛ, средний возраст которых был 49,6 лет; 61 % — мужчины. Средние исходные значения ОФВ<sub>1</sub> составили  $58,6 \pm 3,1$  %<sub>долж.</sub>. Клинически отчетливое облегчения дыхания отметили 77,5 % пациентов (ухудшения состояния не было), средний прирост ОФВ<sub>1</sub> составил  $16,5 \pm 2,2$  % ( $p < 0,001$ ) или  $264 \pm 3$  мл, прирост ОФВ<sub>1</sub> был более 15 % от исходных у 50 % (отрицательной динамики не было). При делении пациентов по значениям ОФВ<sub>1</sub> — выше или равно и ниже 50 %<sub>долж.</sub> — было установлено, что прирост ОФВ<sub>1</sub> в подгруппе с ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 50$  %<sub>долж.</sub> составлял  $12,8 \pm 1,5$  % от исходных (или  $258 \pm 3$  мл), а при ОФВ<sub>1</sub>  $< 50$  % был достоверно выше ( $p < 0,01$ ) и достигал  $26,1 \pm 4,1$  % (или  $272 \pm 3$  мл). При распылении через небулайзер Беродуала эффект был сильнее у лиц с большим снижением ОФВ<sub>1</sub>, а при выражении в мл эти различия стирались.

#### Сопоставление результатов этих трех серий исследований проб с тремя препаратами

На рис. 3А диаграмма отражает различия в приросте ОФВ<sub>1</sub> между группами больных с исходными значениями ОФВ<sub>1</sub> более и менее 50 %<sub>долж.</sub>: Атровент-Н ДАИ — 1 мл, Беродуал-Н ДАИ — 37 мл, Беродуал небулайзер — 14 мл. Рис. 3Б отражает абсолютные значения прироста ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ с исходным ОФВ<sub>1</sub> менее 50 %<sub>долж.</sub>.

Эффект ипратропия был идентичен при разной степени обструкции, тогда как наибольшую зависимость эффекта от исходных значений ОФВ<sub>1</sub> имел Беродуал-Н ДАИ, а при повышении респираторной фракции и дозы препарата посредством небулизации влияние исходных параметров форсированного выдоха снижалось. Сделан вывод о том, что компонент влияния холиноблокатора был универсален, в отличие от  $\beta_2$ -адреномиметика. При ингаляциях беродуала и сальбутамола гемисукцината через небулайзер различий в остром эффекте установлено не было [2], то есть фармакологическая специфичность эффекта преодолевалась повышением дозы при небулизации.

В наших предшествующих работах клинический эффект ипратропия бромида характеризовался не

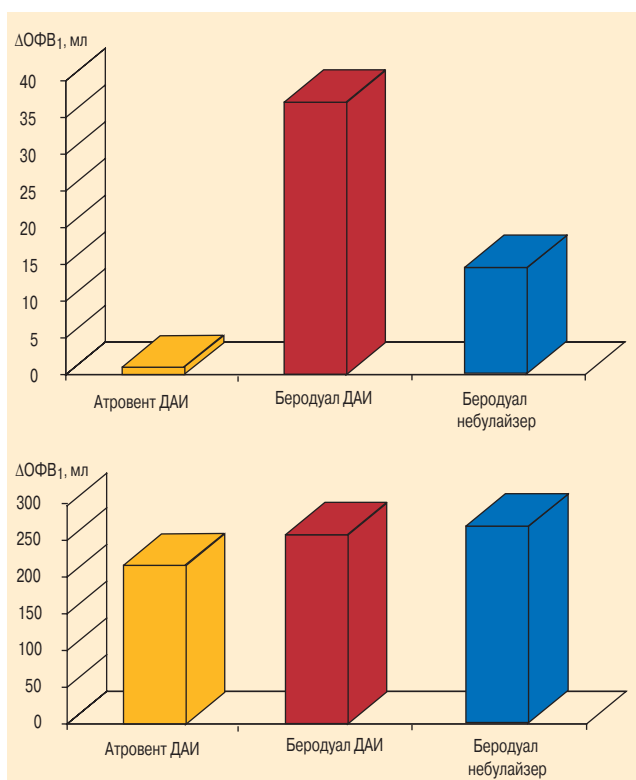


Рис. 3. А — различия в приросте ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> более и менее 50 % долж.; Б — прирост ОФВ<sub>1</sub> у больных с исходными значениями ОФВ<sub>1</sub> < 50 % долж.

только выраженностью, но и стабильностью бронхорасширяющего действия. При еженедельном спирометрическом мониторинговании больных ХОБЛ наибольшие значения ОФВ<sub>1</sub> и ПОС были на 4-й нед. регулярного применения ДАИ Атровента, а такого показателя, как СОС<sub>25-75</sub> — на 8-й нед. [3].

Антихолинергическое действие ипратропия создает предпосылки к его применению в клинике внутренних болезней при состояниях, сопровождающихся холинергическим дисбалансом, к которым относят как ХОБЛ, так и язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки. Мы провели обследование четырех групп больных ХОБЛ вне обострения в сочетании с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, только ХОБЛ, только больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и здоровых, и провели всем острые пробы с ипратропием и салбутамолом. Наибольший эффект ингаляций ипратропия бромидом в дозе 40 мкг был достигнут у больных ХОБЛ в сочетании с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и был достоверно более эффективным, чем ингаляции салбутамола в дозе 0,2 мг. Оценка состояния вегетативного статуса показала, что у больных ХОБЛ 1-й, 2-й степени тяжести с повышенным холинергическим тонусом через 60 мин после ингаляций ипратропия бромидом в дозе 40 мкг показатели бронхиальной проходимости повысились больше, чем у пациентов с вегетативным равновесием [4].

В пользу значимости влияния на блокады холинергической передачи импульсов на гладкую муску-

латуру бронхов свидетельствовали и наши сравнительные исследования комбинированной терапии ХОБЛ бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикостероидами. Через 2 мес. регулярных ингаляций будесонида в сочетании с Беродуалом-Н было достигнуто достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, тогда как сочетание с салбутамолом приводило к увеличению в течение 1-го мес., тогда как к 2-му мес. бронхолитический эффект снижался [5].

Показателен анализ длительного применения холиноблокаторов в комплексной терапии ХОБЛ. Было обследовано 55 больных ХОБЛ (36 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 41 до 81 года ( $55,9 \pm 1,4$  лет). Средняя продолжительность наблюдения за больными составляла  $3,60 \pm 0,13$  года (от 3 до 6 лет). Критериями включения были возраст старше 40 лет, клинические признаки ХОБЛ в сочетании со значениями ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ менее 70 %. Исследования проводились на приборе *MasterScreen (Erich Jaeger)*. Все больные получали ипратропий (Атровент) или его сочетание с фенотеролом (Беродуал), а также будесонид (Бенакорт), N-ацетилцистеин (АЦЦ-лонг), амброксола гидрохлорид (Лазолван) и антибиотики в период обострения. Значения ФВД при первом обследовании: ЖЕЛ —  $79,6 \pm 2,5$  % долж., ОФВ<sub>1</sub> —  $54,7 \pm 2,7$  % долж., индекс Тиффно —  $53,0 \pm 1,7$  % (от 25,5 до 68,6 %), ПОС —  $54,7 \pm 3,2$  % долж., МОС<sub>25</sub> —  $33,1 \pm 2,7$  %, МОС<sub>50</sub> —  $25,4 \pm 1,9$  %, МОС<sub>75</sub> —  $24,4 \pm 1,9$  % от должных величин. Средние значения при последнем исследовании не имели достоверных отличий от исходных. Так, ОФВ<sub>1</sub> в начале наблюдения был  $1,57 \pm 0,08$  л, а в конце —  $1,56 \pm 0,08$  л ( $p > 0,1$ ), ПОС —  $3,85 \pm 0,24$  % и  $3,96 \pm 0,25$  % ( $p > 0,1$ ), ЖЕЛ —  $2,96 \pm 0,12$  л и  $2,93 \pm 0,13$  л ( $p > 0,1$ ). Средние значения изменений мгновенных скоростей выдоха не превышали 100 мл. Проведенное исследование показало, что при рациональном ведении больных ХОБЛ с постоянным применением ипратропия или его комбинации с фенотеролом позволяют избежать прогрессирования вентиляционной недостаточности и обеспечить стабильные показатели форсированного выдоха, как минимум в течение трех лет [6]. Результаты работы подтвердили последнее ATS / ERS-соглашение [1], согласно которому, ХОБЛ является предотвратимым и контролируемым заболеванием.

Среди контингента, наблюдающегося у врача общей практики, следует ожидать дальнейшего увеличения больных с бронхообструктивным синдромом вследствие упразднения во фтизиатрической службе 4-й группы диспансерного учета, в которой находились больные, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения. В связи с этим актуальным становится изучение бронхолитических средств в клинике туберкулеза и у лиц перенесших это заболевание. Мы обследовали 1 369 больных туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом до и после проведения фармакологических проб. Была отмечена следующая частота положительной динамики ОФВ<sub>1</sub> после различных ДАИ: Беродуал — 95 %,



Атровент — 85 %, Беротек — 80 %, Сальбутамол 80 %. При этом частота случаев увеличения  $PaO_2$ , измеренного транскутанным методом, после различных ДАИ была следующей: Атровент — Беротек — 42 %, Сальбутамол — 35 %, Астмопент — 27 %. То есть ипратропия бромид при высокой частоте бронхолитического ответа приводил к улучшению оксигенации [7]. Специально проведенное проспективное, контролируемое, сравнительное исследование Атровента и Сальбутамола у 75 мужчин (25–64 лет) с вторичными формами туберкулеза легких и бронхообструктивным синдромом показало, что каждый из ДАИ в 73,7 % случаев приводил к увеличению ОФВ<sub>1</sub>, однако средний прирост ОФВ<sub>1</sub> в % от исходного после ингаляций Атровента составлял 20 %, а после Сальбутамола — 15 %. Атровент был в равной степени эффективен у больных разными формами туберкулеза легких с бронхообструктивным синдромом, без ХОБЛ и при наличии ХОБЛ [8].

Исследования, проведенные сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета в течение последних 15 лет, позволяют сделать обоснованный вывод о том, что ипратропия бромид (Атровент) — удобный и безопасный ингаляционный холиноблокатор при лечении ХОБЛ всех степеней тяжести, оптимальный бронхолитик при сочетании ХОБЛ и язвенной болезни, а также оптимальный бронхолитик для больных туберкулезом легких, который сопровождался бронхообструктивным синдромом.

## Литература

1. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS / ERS, пересмотр 2004 г.): Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2005.
2. Визель А.А., Гильманов А.А., Самерханова А.Э. и др. Со- поставление острого бронхолитического эффекта небулизации растворов беродуала и сальгима у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Тер. арх. 2002; 74 (8): 49–52.
3. Визель А.А., Яушев М.Ф. Оценка бронхолитического эффекта, атровента и беродуала у больных туберкулезом легких и хроническим бронхитом. Казан. мед. журн. 1991; 3: 190–193.
4. Vigel A.A., Khabibullin K.A., Khabibullina R.T., Miftachutdinova R.T. Relationship between cholinergic tone and gastroduodenal ulcer in COPD. L'Internista 2002; 10: 148–152.
5. Визель А.А., Самерханова А.Э., Визель И.Ю., Хабибуллин К.А. и др. Результаты длительного мониторинга состояния функции дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Казан. мед. журн. 2003; 5: 349–351.
6. Визель И.Ю., Визель А.А., Пронина Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная возможность контроля над функцией внешнего дыхания в течение 3 лет. Пульмонология 2005; Прил.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 225, Реф. № 833.
7. Визель А.А. Влияние различных бронхолитиков на бронхиальную проходимость и центральную гемодинамику у больных туберкулезом и другими заболеваниями легких. Пробл. туб. 1988; 9: 27–31.
8. Яушев М.Ф., Визель А.А. Сравнительная оценка острой пробы с сальбутомолом и атровентом у больных инфилтративным, кавернозным и хроническими деструктивными формами туберкулеза легких. Казанский мед. журн., 1994; 2: 106–111.

Поступила 06.03.2006  
© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.233-007.272-085.217.3

Б.А. Черняк

## Стратегия длительной комбинированной терапии бронхиальной астмы: клинико-патогенетическое обоснование

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

B.A. Chernyak

## The strategy of long-term combined therapy of asthma: clinical and pathogenic justification

"Симптомы могут приходить и уходить, а болезнь остается навсегда".

Проф. Тим Кларк

С позиции сегодняшних знаний общепринято представление о бронхиальной астме (БА) как заболевании, в основе которого лежит воспаление, ассоциированное с обратимой обструкцией бронхов и их гиперреактивностью. Однако определение БА было бы неполным, если не отметить таких фундаментальных особенностей патологического процесса, как его прогрессирующее течение и ремоделирование бронхиальной стенки, что, в конечном счете, обуславливает снижение обратимости обструкции и инвалидизирующий характер заболевания. Представленная концепция является определяющей в выборе базисных фармакотерапевтических средств при БА, среди которых наиболее эффективными являются комбинированные ингаляционные препараты глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДД $\beta_2$ Аг), обладающих синергетическим взаимодействием [1]. На фармацевтическом рынке имеются два комбинированных препарата: флутиказона пропионат / сальметерол (ФП / С, Серетид) и будесонид / формотерол (БУД / ФОРМ, Симбикорт), являющиеся современными высокотехнологичными средствами и обладающие в эквивалентных дозах близкой противоастматической эффективностью.

Как национальные, так и международные руководства рекомендуют применение комбинированных препаратов, как вариант 1-го выбора при терапии астмы среднетяжелого и тяжелого течения [1, 2]. Однако стратегия применения препаратов этого класса в последние годы активно дискутируется. Обозначились два подхода к лечению БА: 1) стратегия длительной терапии стабильными дозами ФП / С (режим фиксированного дозирования); и 2) стратегия терапии меняющимися дозами БУД / ФОРМ (режим гибкого дозирования).

В основе 1-й стратегии лежит классический принцип длительного (не менее 3 мес.) использования иГКС в дозах, обеспечивающих "минимальное число симптомов", "нормальные или близкие к нормальным показатели спирометрии" и другие критерии достаточного контроля БА [1]. Дальнейшим развитием данной стратегии явилась концепция полного контроля над астмой, который был убедительно продемонстрирован на большом контингенте больных, длительно лечившихся ФП / С в фиксированных дозах [3].

Стратегия гибкого дозирования предусматривает быстрое (дни или недели) изменение дозы БУД / ФОРМ, которая может варьировать за достаточно короткий временной период от 1 до 8 в сут. в зависимости от самооценки состояния больным [4, 5]. По мнению сторонников предлагаемого подхода, больные при ухудшении самочувствия будут пользоваться препаратом чаще и, соответственно, получать более высокие дозы иГКС, тогда как при стабилизации астмы потребность в БУД / ФОРМ будет снижаться, что минимизирует суммарную дозу иГКС.

Итак, имеется возможность альтернативного выбора той или иной стратегии комбинированной терапии БА. Какая же из них предпочтительней? Ответить на этот вопрос призваны два исследования: *SUND* [6] и *CONCEPT* [7], в которых сравнивалась эффективность режимов гибкого (БУД / ФОРМ) и фиксированного (БУД / ФОРМ, ФП / С) дозирования. В 1-м исследовании достоверных различий между сравниваемыми группами больных по главному критерию эффективности — числу недель с хорошо контролируемой БА — выявить не удалось. В то же время у больных, получающих БУД / ФОРМ в режиме гибкого дозирования, количество обострений и потребность в приеме короткодействующих

$\beta_2$ -агонистов были достоверно меньше по сравнению с пациентами, получающими ФП / С в режиме фиксированного дозирования.

В исследовании *CONCEPT* были получены противоположные результаты. В частности, количество бессимптомных дней (главный критерий эффективности) было значительно больше, а число обострений меньше среди пациентов, лечившихся ФП / С в фиксированных дозах по сравнению с больными, получающими БУД / ФОРМ в режиме гибкого дозирования. Таким образом, цитируемые исследования не позволили окончательно ответить на вопрос о преимуществе какой-либо из сравниваемых стратегий лечения БА.

Не анализируя причин противоречивых результатов, полученных в исследованиях *SUND* и *CONCEPT*, отметим лишь, что оцениваемыми критериями эффективности в обоих случаях являлись только клинические показатели, тогда как динамика бронхиальной гиперреактивности и маркеров воспаления не изучалась. Вместе с тем, при анализе результатов тех или иных методов лечения БА, особенно в долгосрочной перспективе, очень важными являются патогенетические эффекты и в первую очередь, такие как интенсивность воспаления, гиперреактивность и ремоделирование бронхов. Целесообразность такого подхода обусловлена тем обстоятельством, что динамика симптомов, функциональных показателей и параметров воспаления при лечении иГКС не совпадает по времени (рис. 1). Первоначально снижается число дневных и ночных симптомов, затем возрастают показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковая скорость выдоха (ПСВ), уменьшается потребность в короткодействующих бронхолитиках. Гораздо позже уменьшается бронхиальная гиперреактивность, снижение которой продолжается и после 6 мес. лечения [8, 9]. Эти данные свидетельствуют о том, что для эффективного воздействия на патогенетические механизмы, лежащие в основе БА, требуется гораздо более продолжительная терапия, чем для уменьшения симптомов болезни.

К настоящему времени проведено достаточно большое число исследований, касающихся фармакотерапевтических эффектов как в отношении клинических проявлений БА, так и патологических процессов, лежащих в ее основе. Результаты этих работ

показывают, что режим терапии (дозы и длительность назначения иГКС), выбираемый только на основании оценки симптомов и показателей функции внешнего дыхания (ФВД), может не соответствовать уровню воспаления и процессам ремоделирования в бронхиальном дереве.

Говоря о симптомах как индикаторе тяжести БА, а соответственно, и о их роли в выборе терапевтической стратегии, следует остановиться на двух аспектах: во-первых, адекватно ли оценивают выраженность симптомов сами больные и, во-вторых, имеется ли взаимосвязь между клиническими проявлениями заболевания и уровнем воспаления в бронхиальном дереве. С этой точки зрения заслуживают внимания данные *S. Pedersen* [10] о недооценке тяжести астмы самими больными. Анализируя течение БА за последние 4 нед., автор отметил, что даже на фоне тяжелых симптомов более 40 % больных считают свое заболевание хорошо или полностью контролируемым. При этом, по мнению большинства пациентов, астма обязательно должна сопровождаться симптомами.

Вместе с тем, даже отсутствие симптомов БА вовсе не обязательно сопровождается отсутствием воспаления в бронхиальном дереве. Такой вывод позволяет сделать рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в группе больных легкой БА с аллергией к клещам домашней пыли [11]. Было показано, что повторное ингаляционное воздействие низких доз аллергена не сопровождалось появлением симптомов, увеличением потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах, нарушением показателей ФВД как в группе пациентов, принимающих 400 мкг будесонида, так и на фоне плацебо. В то же время в группе плацебо воздействие низких доз аллергена привело к достоверно большему увеличению количества эозинофилов в мокроте и других маркеров воспаления, повышению бронхиальной гиперреактивности (снижение PC20 в тесте с метахолином) по сравнению с пациентами, которым проводилась терапия будесонидом. Эти данные убедительно свидетельствуют, что повторный контакт с низкими дозами аллергена, не сопровождающийся появлением симптомов БА, может активировать так называемое "тихое воспаление", уровень которого зависит от проводимой терапии иГКС.

На то, что не только симптомы, но и показатели ФВД не являются чувствительным индикатором активности воспаления в слизистой оболочке бронхов, указывает исследование *C. Ward et al.* [12]. В двойном слепом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах 35 пациентов с персистирующей БА получали стабильную дозу флутиказона пропионата (750 мкг 2 раза в сут.) в течение года. Исходно, через 3 и 12 мес. оценивалась цитограмма бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), спирометрия, бронхиальная гиперреактивность (PD20 для метахолина в провокационном тесте), проводилась биопсия слизистой бронхов.

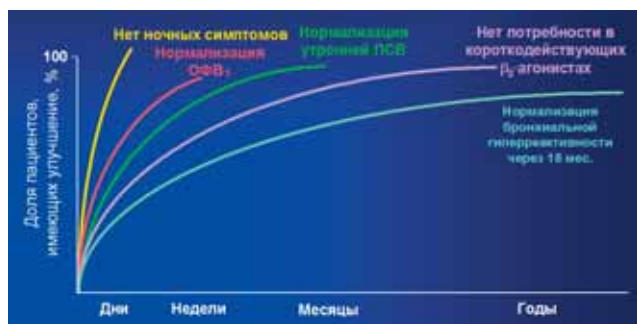


Рис. 1. Сроки нормализации некоторых параметров течения БА

# ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Теперь в льготном  
перечне ДЛО<sup>1</sup>

## Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

**Потенцированный эффект,**  
превосходящий по силе  
и продолжительности действия  
монокомпонентные препараты

**Безопасный клинический профиль**  
за счет снижения дозы симпатомиметика

**Расширенный спектр применения,**  
включающий бронхиальную астму, хроническую  
обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) либо их  
сочетание у одного больного

**Возможность применения у больных**  
с сопутствующей сердечно-сосудистой  
патологией



1. Приказ Минздрава России № 1136-Н от 26.09.2008 «О государственной регистрации лекарственных препаратов, содержащих комбинацию лекарственных средств».  
<http://www.rosminzdrav.ru/Upload/Files/1136N140510646-3071.doc>,  
<http://www.rosminzdrav.ru/Upload/Files/117806279.00719-32579.xls>, дата вступления в силу 28.09.2008

Регистрационный номер: П № 013312/01-2001  
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:  
ипратропия бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 90 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании  
«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1  
тел: +7 (495) 411 78 01  
факс: +7 (495) 411 78 02  
E-mail: [info@mos.boehringer-ingelheim.com](mailto:info@mos.boehringer-ingelheim.com)

 **Boehringer  
Ingelheim**

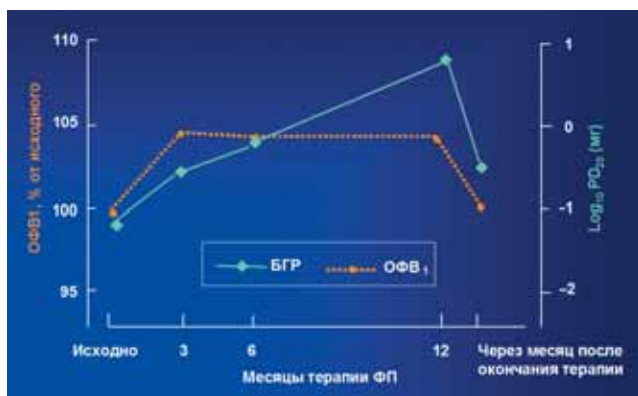


Рис. 2 Показатели ОФВ<sub>1</sub> и бронхиальной гиперреактивности (PD<sub>20</sub> для метахолина) на фоне 12-месячной терапии ИГКС в стабильной дозе [15]

В течение первых 3 мес. показатели ОФВ<sub>1</sub> возрастали, но, выйдя на плато, в последующие 9 мес. оставались без изменения. В это же время число эозинофилов и тучных клеток в БАЛ у больных, получающих флутиказон, достоверно снижалось по сравнению с группой плацебо. Увеличение пороговой концентрации метахолина (PD<sub>20</sub>), отражая снижение гиперреактивности бронхов, подтверждало снижение интенсивности воспаления в дыхательных путях на протяжении всего лечебного периода (рис. 2). Другим важным фактом, продемонстрированным в данном исследовании, является принципиальная возможность терапевтического влияния на процессы ремоделирования. Так, толщина субэпителиальной базальной мембраны достоверно уменьшилась как по сравнению с исходным уровнем, так и группой плацебо только через 12 мес. лечения. Таким образом, для получения максимального снижения интенсивности воспаления и взаимосвязанных с ним гиперреактивности и ремоделирования бронхов необходима длительная терапия ИГКС.

Согласно стратегии гибкого дозирования при учащении симптомов БА доза ИГКС увеличивается на короткий срок (7–14 дней), достаточный для клинического улучшения состояния больного. Между тем, исследования, выполненные в последние годы, показали, что лечение, направленное на угнетение воспаления, является более эффективным в сравнении с терапией, ориентированной на контроль симптомов, и свидетельствуют о недостаточной обоснованности последней [13, 14]. В частности, в исследовании *J.K.Sont et al.* [14] сравнивалась частота легких обострений за 2-летний период у 75 больных с легкой / среднетяжелой БА, рандомизированных на 2 группы. В 1-й группе объем терапии изменялся согласно стандартному ступенчатому подходу, во 2-й — дополнительно учитывались 4 степени бронхиальной гиперреактивности. Пациенты, которым проводилось лечение, ориентированное на снижение бронхиальной гиперреактивности, и получавшие более продолжительную терапию фиксированными дозами ИГКС на каждой ступени, имели почти в 2 раза меньшую частоту обострений в срав-

нении с пациентами, чья терапия была направлена на угнетение симптомов и улучшение функции легких: 0,23 и 0,43 обострений на человека в год, соответственно,  $p = 0,03$ .

Еще более демонстративным является исследование, в котором в качестве дополнительного индикатора для выбора объема терапии использовался уровень эозинофилии в индуцированной мокроте, а показателями эффективности в сравниваемых группах больных являлись тяжелые обострения в течение 12 мес. [13]. Как и в предыдущей работе 74 больных со среднетяжелой или тяжелой БА были рандомизированы по стандартам Британского Торакального Общества (БТО), согласно которым доза ИГКС определялась выраженностью симптомов и показателями ФВД. Во 2-й группе больных критерии выбора дозы ИГКС дополнялись количеством эозинофилов в индуцированной мокроте. В течение 1 года пациенты осуществили 9 визитов, на которых пересматривалось проводимое лечение. Результаты исследования показали, что в группе больных, лечившихся по стандартам БТО, количество эозинофилов в мокроте было на 63 % выше, а тяжелые обострения более чем в 3 раза чаще по сравнению со второй группой, где дополнительно учитывался уровень эозинофильного воспаления (рис. 3). Заслуживает внимания то обстоятельство, что средняя доза ИГКС в конечных точках между сравниваемыми группами больных не различалась.

Итак, терапия, направленная на контроль воспаления, требующая более продолжительного лечения стабильными дозами, как свидетельствуют цитируемые исследования, сопровождается лучшим контролем БА по сравнению с подходом, направленным на улучшение только симптоматики заболевания и функции легких.

В связи со сказанным заслуживает внимания еще один аспект обсуждаемой темы, связанный со стратегией гибкого дозирования, предполагающей кратковременное увеличение дозы ИГКС при ухудшении течения астмы. Известно, что нарастание интенсив-

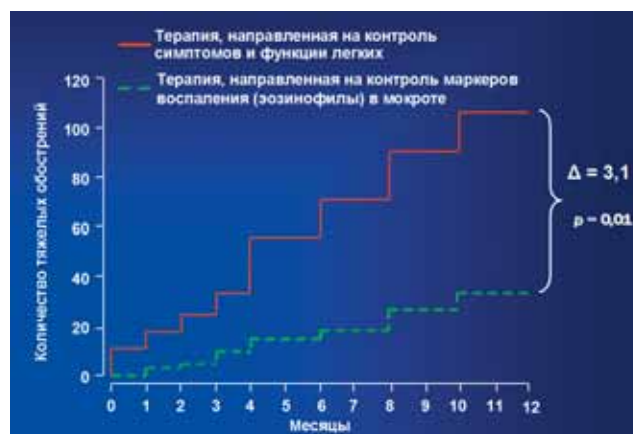


Рис. 3. Частота тяжелых обострений в сравниваемых группах больных [8]

ности воспаления под влиянием различных триггерных факторов опережает по времени развитие клинико-функциональных проявлений БА (рис. 4) [10]. Возникает вопрос: может ли кратковременное увеличение дозы иГКС при первых клинически очевидных признаках ухудшения течения астмы предотвратить ее обострение? В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых обсуждался этот вопрос, было показано, что даже удвоение дозы иГКС при первых признаках ухудшения течения БА не приводит к предотвращению обострений [15, 16].

В исследовании *T.W.Harrison et al.* [16] 390 больных БА мониторировали утреннюю ПСВ и симптомы астмы в течение 12 мес. При снижении ПСВ или увеличении частоты симптомов участники исследования удваивали дозу иГКС или в группе сравнения добавляли плацебо к получаемой дозе будесонида. Показателем эффективности являлось количество пациентов, которым в связи с обострением пришлось назначить перорально преднизолон. Достоверных различий между сравниваемыми группами выявить не удалось: на период обострения преднизолон назначался 11 % пациентов в группе удвоенного дозирования иГКС и 12 % пациентов в группе стабильного дозирования.

Аналогичные результаты были получены и в другом 6-месячном исследовании [15], выполненном в популяции 290 больных БА в период обострения. В одной фармакотерапевтической группе на фоне обострений сохранялась неизменная терапия, в другой — дозы иГКС удваивались. В обеих группах больных выраженность симптомов, частота ночных пробуждений и потребность в препарате скорой помощи за анализируемый период обострений была одинаковой.

Таким образом, результаты приведенных исследований показывают неэффективность кратковременного увеличения дозы иГКС в ответ на ухудшение симптомов БА и ставят под сомнение рациональность основанного на таком подходе режима гибкого дозирования комбинированной терапии иГКС + ДДБА в поддержании долговременного контроля над БА. Кроме того, приведенные данные позволяют согласиться с более широким обобщением *J.M.FitzGerald et al.* [7] о том, что кратковременное увеличение объема базисной терапии недостаточно для подавления воспаления и достижения утраченного контроля над астмой. Если же контроль над воспалением, а соответственно и течением БА потерян, то его невозможно достичь быстро и за короткие сроки. Следовательно, целью лечения астмы должен быть длительный контроль воспаления, а подход, направленный на снижение объема базисной терапии до минимального, контролирующего только симптомы, является недостаточно обоснованным.

Завершая настоящий обзор и обобщая приведенные выше данные можно сформулировать ряд поло-



Рис. 4. Временное соотношение развития воспаления и симптомов у больных БА под влиянием различных триггеров [12]

жений, касающихся стратегии длительной терапии БА комбинированными препаратами иГКС + ДДБА в стабильных дозах.

Выраженность и динамика симптомов в процессе лечения БА недостаточно информативны в отношении интенсивности сохраняющегося воспаления.

Терапевтическая стратегия (дозовый режим и длительность назначения иГКС), определяемая только на основании оценки симптомов и показателей ФВД, может быть недостаточно адекватной уровню воспаления и процессам ремоделирования в бронхиальном дереве.

Оптимальная терапия должна основываться не только на контроле симптомов, но также и воспаления, лежащего в основе астмы.

Для достижения максимального эффекта в отношении бронхиальной гиперреактивности, обусловленной хроническим воспалением, и ремоделирования дыхательных путей необходима длительная комбинированная терапия с использованием адекватных доз иГКС.

Стратегия длительного стабильного дозирования иГКС в лечении БА наиболее полно соответствует указанным выше требованиям, а ее доказательная база основывается на многочисленных исследованиях, касающихся не только оценки клинико-функционального статуса больных, но и влияния фармакотерапии на различные механизмы воспаления, бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования бронхов.

В крупномасштабном исследовании GOAL было доказано, что стратегия терапии, направленная на достижение полного контроля над БА путем ступенчатого увеличения дозы ФП / С с последующим длительным поддержанием стабильной дозы препарата, позволяет почти у 80 % пациентов достигнуть хорошего контроля над БА, рекомендованного GINA, а у половины из них — максимально возможного, полного контроля.

Таким образом, стратегия длительного стабильного дозирования иГКС в комбинации с ДДБА соответствует современным международным рекомендациям по достижению контроля над БА, под которым понимается совокупность хорошо известных клинико-

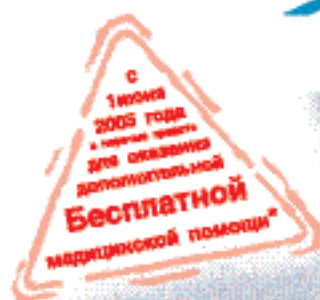
функциональных параметров. По достижении контролируемого течения БА необходимо, чтобы пациент продолжал использовать стабильные дозы средств базисной терапии, а врач периодически производил оценку течения заболевания и при необходимости коррекцию лечения [1].

## Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ М.: Атмосфера; — 2002.
2. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; 58 (suppl. I): i1–i94.
3. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 836–844.
4. FitzGerald J.M., Sears M.R., Boulet L.P. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide / formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. Can. Respir. J. 2003; 10 (8): 427–434.
5. Leuppi J.D., Salzberg M., Meyer L. et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide / formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. Swiss. Med. Wkly 2003; 133: 302–329.
6. Aalbers R., Backer V., Kava T.T. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide / formoterol compared with fixed-dose salmeterol / fluticasone in moderate to severe asthma. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20 (2): 225–240.
7. FitzGerald J.M., Boulet L.P., Follows RMA. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonide in adults with persistent asthma. Clin. Ther. 2005; 27 (4): 393–406.
8. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. Eur. Respir. J. 2000; 21 (1): 226–235.
9. Woolcock A.J. What are the important questions in the treatment of asthma? Clin. Exp. Allergy Rev. 2001; 1 (2): 62–64.
10. Pedersen S. Presented at ERS, Copenhagen, September 18, 2005.
11. de Kluijver J., Evertse C.E., Schrumpf J.A. et al. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low dose allergen exposure in asthma: Protection by inhaled steroids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 294–300.
12. Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Thorax 2002; 57 (4): 309–316.
13. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomized controlled trial. Lancet 2002; 360: 1715–1721.
14. Sont J.K., Willems L.N., Bel E.H. et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1043–1051.
15. FitzGerald J.M., Becker A., Sears M. et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. Thorax 2004; 59: 550–556.
16. Harrison T.W., Osborne J., Newton S., Tattersfield A.E. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: Randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 271–275.

Поступила 13.03.2006  
© Черняк Б.А., 2006  
УДК 616.248-085

# ТАВАНИК® (левофлоксацин)



[www.tavanic.ru](http://www.tavanic.ru)

главное — победа, а не участие

**Таваник®**  
Удобный  
антибиотик.  
Эффективность  
подтверждена  
у 300 миллионов  
пациентов.



Представительство акционерного общества "Авентис Интерконтиненталь" (Франция),  
зарегистрированное по адресу: 101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1

Почтовый адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2  
Тел.: (495) 721-1400, 926-5703, 926-5711, 926-5724, 926-5735. Факс (495) 721-1411

\*Приказ № 245 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 марта 2005 года.



2–6 сентября 2006 г. в Мюнхене состоится ежегодный Конгресс, который в очередной раз проводит Европейское респираторное общество.

Основными научными приоритетами предстоящего Конгресса станут обсуждения проблем геномики и биотехнологии. Эти направления связаны с поиском новых диагностических критериев при различных легочных заболеваниях на основе протеомики и современных методов биотехнологии, которые используются для подготовки нового поколения лекарственных препаратов в лечении самых разнообразных групп больных. Особое внимание будет уделяться таким технологиями, как моноклональные антитела против иммуноглобулинов класса Е и моноклональные антитела против туморнекротического фактора, которые стали применяться при некоторых заболеваниях. Биотехнология позволила создать современную группу лечебных средств интерферонового ряда для лечения больных с идиопатическим легочным фиброзом.

Еще одним важным вопросом на Конгрессе будет обсуждение нанотехнологии и нанонауки, которые позволяют создать наномолекулы, способные эффективно проникать непосредственно внутрь клетки. С нанотехнологией связано новое поколение лекарственных препаратов, способных лечить такие болезни у человека, как туберкулез и некоторые другие заболевания, при которых патоген на-

ходится внутри пораженной клетки, а существующие лекарственные препараты не могут его достичь и обеспечить должный эффект.

Серьезной проблемой для современного мира является защита организма человека от геномодифицированных продуктов питания. Изменение их качества привело к развитию целого ряда патологических состояний, в том числе аллергических заболеваний. Впервые в рамках *ERS* ученые поднимут этот вопрос и попытаются дать объективную характеристику процессам, которые связаны с защитой человека от аллергизации тем или иным продуктом.

Большое значение имеют также лекарственные средства, способные влиять на энергетический баланс клеток и организма. Это направление способно решить вопросы, связанные с эффективным лечением наиболее сложных форм легочных заболеваний, поэтому оно привлекает и поддерживает внимание ученых и сегодняшнее руководство *ERS*.

*ERS* обеспокоено тем, что правительства разных стран не проявляют должного внимания резкому росту числа больных, страдающих легочными заболеваниями. Всемирная организация здравоохранения подготовила специальную программу, получившую название в английской аббревиатуре *GARD* (глобальное беспокойство респираторными заболеваниями), и в рамках предстоящего Конгресса будет рассматриваться целый ряд проектов, связанных с исследованием астмы, ХОБЛ и других легочных заболеваний. Политика *ERS* направлена на привлечение внимания правительственных и неправительственных организаций к серьезной проблеме, связанной с болезнями органов дыхания.