



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!

Четвертый номер журнала "Пульмонология" посвящается юбилейной дате — 15-летию образования НИИ пульмонологии. Наш журнал в значительной степени повлиял на работу института и на формирование его основных научных направлений. Эти 15 лет были годами упорной и плодотворной работы моих коллег разных специальностей. Трудно сказать, развитие какого направления оказалось наиболее прогрессивным, — все они в равной степени эффективны, но наиболее весомый вклад мы внесли в решение проблемы трансплантации легких. Этот номер выходит после успешно проведенной операции по двухсторонней трансплантации легких нашей коллеге — врачу-гинекологу, страдавшей очень тяжелой формой эмфиземы с выраженными дегенеративными изменениями в легких с развитием терминальной стадии дыхательной недостаточности.

И журнал, и институт всегда стремились построить всю свою работу по принципу "медицина, основанная на доказательствах", поэтому приоритетными были такие направления, как разработки клинических рекомендаций, протоколов, стандартов, ведение социально значимых болезней органов дыхания, к которым относятся бронхиальная астма, ХОБЛ, пневмония и некоторые осложнения, угрожающие жизни: пневмоторакс, отек легких, тромбоэмболия легочной артерии.

Другая деятельность института связана с предельно тяжелыми генетически обусловленными заболеваниями, к которым относится муковисцидоз. За последние 15 лет тщательных исследований и практического применения новых разработок в области лечения нам удалось существенно продлить жизнь больных, страдающих муковисцидозом, более чем на 20 лет, тем самым увеличив ожидаемую продолжительность жизни таких пациентов.

Хочу отметить большой вклад научных работ наших специалистов в области интенсивной пульмонологии, потому что с этим направлением были связаны актуальные подходы к терапии кислородом, современные методы лечения неинвазивной вентиляции легких, применение инертных газов, таких как гелий, частичный ксенон и оксид азота, в клиническом применении которого наши сотрудники добились особого успеха.

Фундаментальные исследования, проводившиеся в институте, касаются поиска новых биологических маркеров различных процессов: аллергического воспалительного процесса, процесса, который связан с внедрением патогенной флоры в дыхательные пути, и целого ряда других. Развивается очень перспективное направление онкогенетики, исследуются маркеры ранней диагностики возможного неопластического процесса в органах дыхания.

Особое направление, которое имеет большое практическое значение, — это наблюдение за ликвидаторами Чернобыльской аварии и отслеживание влияния ее последствий на органы дыхания в связи с депонированием чернобыльской пыли в различных структурах легочной ткани этих пациентов.

Итак, свое 15-летие НИИ пульмонологии встречает на вершине современной медицины. Наши научные работники добились многого, особенно в трансплантационной хирургии (доказательство тому — недавно проведенная билатеральная трансплантация легких), и я полагаю, что поколение ученых, которое сформировалось в институте сегодня, является залогом новых достижений и грандиозных открытий в области пульмонологии.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

А. Г. Чучалин



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

На обложке Покров Богородицы. Нач. XV в

Икона посвящена празднику православной церкви, который она относит к ряду великих. В церковном календаре за Покровом закреплена дата 14 октября. Праздник был установлен во Владимиро-Суздальской Руси уже в XII веке в память о событии, происшедшем в 910 году во Влахернской церкви в Константинополе. Во время полуночной службы юродивому Андрею и его ученику Епифанию явилась Богородица. Она долго молилась у алтаря, а затем распростерла свой покров (омофор) над присутствующими в церкви.

Начиная с XIV в. сюжет получает широкую популярность в Новгороде. Там даже вырабатывается особый иконографический тип этой композиции. Характерным его признаком является присутствие двух ангелов, держащих покров, и благословляющего Христа над покровом. Богородица же изображается под покровом парящей над царскими вратами в позе Оранты, то есть молитвенно воздевшей руки. По сторонам от Богородицы располагаются справа ангелы, слева святители. В нижней части иконы по бокам от царских врат еще две группы. Справа – юродивый Андрей, указывающий Епифанию на Богородицу, Георгий и Дмитрий Солунский. Слева – четыре апостола и Иоанн Предтеча.

Группы, располагаясь симметрично, уравновешивают друг друга. Композиция разделена на ярусы и развернута по вертикали. Все персонажи находятся в обрамлении некой трехарочной конструкции, которая завершается торжественным пятиглавием. Это условное изображение церковного интерьера, вызывающее в памяти образ триумфальной арки. Фигура Богородицы располагается в центральном, самом просторном членении, красиво выделяясь на светлом фоне. К ней обращены взгляды других персонажей, к ней направлены их движения. В ней сосредоточены все их чаяния и надежды. Богородица прославляется как милосердная заступница, как "покров", под сенью которого обретают спасение все ищущие и страждущие. На молитву Богородицы Христос отвечает благословляющим жестом.

Икона содержит в себе обещание заступничества, прощения. Этим объясняется праздничное, торжественное настроение, которое передается и молящимся.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Институт пульмонологии: история и основные научные направления5

Оригинальные исследования

Анаев Э.Х., Чучалин А.Г.

Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания12

Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В., Самсонова М.В., Тарасенко И.Ю., Быканова А.В., Науменко Ж.К.

Морфо-функциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ21

Науменко Ж.К., Гусейнов А.А., Малышев В.С., Айсанов З.Р., Неклюдова Г.В.

Бронхофонография в диагностике обструктивных нарушений у взрослых больных с заболеваниями легких: возможности метода и перспективы развития26

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

Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме ..30

Чикина С.Ю., Копылев И.Д., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Пашкова Т.Л., Чижиков В.В., Чучалин А.Г.

Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС33

Черняк А.В., Амелина Е.Л., Чикина С.Ю., Аппаева А.А., Айсанов З.Р.

Тренировка инспираторных мышц низкой интенсивности у взрослых больных муковисцидозом39

Самсонова М.В., Черняев А.Л., Копылев И.Д., Чикина С.Ю.

Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки46

Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П., Гервасиева В.Б.

Влияние поликомпонентной вакцины иммуновак ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных atopической бронхиальной астмой53

Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В., Мартыненко Т.И., Огородова Л.М., Черняк Б.А.

Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование58

Овчинникова Е.А., Жестков А.В., Косарев В.В., Лимарева Л.В.

Возможности комбинированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом и беклометазона дипропионатом у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких68

Иваногло Н.М., Сергеева В.П., Типикин В.А.

Изменение гипервосприимчивости бронхов у больных бронхиальной астмой под влиянием кромонов и ингаляционных глюкокортикостероидов ..74

Ковалева Р.Г., Кондакова М.Н., Виноградова Т.И., Скворцова Л.А., Кноринг Б.Е., Сахарова И.Я.

Оценка эффективности амиксина в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания78

Лекции	
<i>Антонов Н.С.</i> Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России	83
Обзоры	
<i>Пашкова Т.Л., Аверьянов А.В.</i> Диагностика и варианты течения хронического кашля	89
<i>Биличенко Т.Н.</i> Методологические аспекты оценки влияния качества атмосферного воздуха на формирование болезней органов дыхания у населения	94
<i>Попова К.А., Авдеев С.Н.</i> Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний	106
<i>Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Чучалин А.Г.</i> Роль фосфолипидов в патогенезе и терапии бронхиальной астмы	112
<i>Емельянов А.В.</i> Роль формотерола в лечении бронхиальной астмы	116
Заметки из практики	
<i>Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Мержоева З.М.</i> Обострение идиопатического легочного фиброза	123
Новости ERS	128

Contents

Editorial	
<i>Chuchalin A.G.</i> Pulmonology Institute: history and principal scientific directions	5
Original studies	
<i>Anaev E.Kh., Chuchalin A.G.</i> Exhaled breathy condensate in diagnosis of respiratory disease and evaluation of treatment efficacy	12
<i>Nekludova G.V., Chernyaev A.L., Chernyak A.V., Samsonova M.V., Tarasenko I.Yu., Bykanova A.V., Naumenko Zh.K.</i> Morphological and functional disorders of pulmonary arteries in secondary pulmonary hypertension due to COPD	21
<i>Naumenko Zh.K., Guseinov A.A., Malyshev V.S., Aisanov Z.R., Nekludova G.V.</i> Bronchophonography for detection of obstructive disorders in adults with lung pathology: possibilities and future development	26
<i>Klimanov I.A., Soodaeva S.K., Lisitsa A.V., Chuchalin A.G.</i> Dynamics of nitric oxide (NO) metabolism in pollinosis and bronchial asthma	30
<i>Chikina S.Yu., Kopylev I.D., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Pashkova T.L., Chizhikov V.V., Chuchalin A.G.</i> Respiratory pathology in former Chernobyl clean-up workers	33
<i>Chernyak A.V., Amelina E.L., Chikina S.Yu., Appaeva A.A., Aisanov Z.R.</i> Low-intensity inspiratory muscle training in adult cystic fibrosis patients	39
<i>Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Kopylev I.D., Chikina S.Yu.</i> Delayed lung pathology of inhaled injury by complex dust after the Chernobyl catastrophe	46
<i>Lizogub N.V., Osipova G.L., Ospelnikova T.P., Gervazieva V.B.</i> The influence of polyvalent vaccine Immunovac VP-4 on the inherent immunity in patients with atopic asthma	53

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 04.09.2006. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 779
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2006

<i>Avdeev S., Zhestkov A., Leshenko I., Martinenko T., Ogorodova L., Cherniak B.</i> Nebulized budesonide in acute severe asthma: comparison with systemic corticosteroids. Multicentre randomized controlled trial . . .	58
<i>Ovchinnikova E.A., Zhestkov A.V., Kosarev V.V., Limareva L.V.</i> Combined inhaled therapy with tiotropium bromide and beclomethasone dipropionate in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease . . .	68
<i>Ivanoglo N.M., Sergeeva V.P., Tipikin V.A.</i> Changes of bronchial hyperreactivity in asthma patients in treatment with cromones and inhaled corticosteroids . . .	74
<i>Kovaleva R.G., Kondakova M.N., Vinogradova T.I., Skvortsova L.A., Knoring B.E., Sakharova I.Ya.</i> Evaluation of Amixin efficacy in lung tuberculosis . . .	78
Lessons	
<i>Antonov N.S.</i> Epidemiology of bronchopulmonary diseases . . .	83
Reviews	
<i>Pashkova T.L., Averyanov A.V.</i> Diagnosis and course of chronic cough . . .	89
<i>Bilichenko T.N.</i> Evaluation methodology of atmospheric air influence on occurrence of respiratory disease in population . . .	94
<i>Popova K.A., Avdeev S.N.</i> Role of natriuretic peptide B in diagnosis of heart failure and dyspnea . . .	106
<i>Lisitsa A.V., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Chuchalin A.G.</i> Role of phospholipids in natural history and therapy of asthma . . .	112
<i>Emelyanov A.V.</i> Formoterol in therapy of bronchial asthma . . .	116
Practical notes	
<i>Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Merzhoeva Z.M.</i> Exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis . . .	123
ERS news . . .	128



Юбилейный выпуск,
посвященный 15-летию ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава



А.Г. Чучалин

Институт пульмонологии: история и основные научные направления

A.G. Chuchalin

Pulmonology Institute: history and principal scientific directions

История создания института пульмонологии складывалась поэтапно, и первым шагом стало осознание обществом актуальности изучения болезней органов дыхания и их социальной значимости для практического здравоохранения. Этот этап пришелся на период окончания Второй мировой войны. В трудах, посвященных обобщенному опыту Советской Медицинской Школы этого периода, пристальное внимание уделено таким проблемам, как пневмония, гнойные деструктивные заболевания легких и многие другие. Особое место в работах заняло изучение особенностей течения туберкулеза того периода времени. Главный терапевт Советской Армии академик *Н.С. Молчанов* и ученики его школы сыграли большую роль не только в постановке этой проблемы, но и внесли неоспоримый вклад в разработку клинических аспектов пульмонологии. Одним из учеников и последователей школы *Н.С. Молчанова* был *В.П. Сильвестров*, который на протяжении трех десятилетий разрабатывал проблему затяжного течения пневмоний. Необходимо отметить особый вклад ученых г. Ленинграда в разработку разных аспектов болезней органов дыхания.

Если проводить параллели в развитии науки второй половины ушедшего столетия в разных странах, то необходимо отметить в глобальном масштабе не только сходства, но и различия. Так, в отличие от Западной Европы, где пульмонология как наука отделилась от фтизиатрии (впрочем, эта закономерность отмечена и в США), в бывшем СССР, а в последующем и в России она развивалась вопреки фтизиатрическим школам. В настоящее время в реестре врачебных специальностей России числятся две разные: фтизиатр и пульмонолог.

Большую историческую роль в создании института сыграл академик *Ф.Г. Углов*, который, преодолев значительное сопротивление в тогдашних структурах власти, стал организатором и первым директором Всесоюзного института пульмонологии (1975 г.). С первых своих шагов институт играл в стране лидирующую роль в формировании такого актуального направления исследований, как болезни органов дыхания.

На посту директора Всесоюзного института пульмонологии *Ф.Г. Углова* сменил *Н.В. Путов* — один из самых ярких ученых в области респираторной медицины. С его именем связаны исследования в сфере эпидемиологии легочных заболеваний, первые генетические исследования по муковисцидозу, легочной геодинамике, проведение комплекса исследований по легочной трансплантации. Необходимо подчеркнуть и большой организаторский талант *Н.В. Путова*. Открытию Всесоюзного института пульмонологии предшествовала организация лечебного и диагностического центров по болезням органов дыхания в г. Красноярске и г. Смоленске. Первый такой центр в Сибири, оказавший большое влияние на развитие пульмонологии в стране в целом, был создан профессором *Е.С. Брусиловским*. Особенно ярко раскрылся талант этого ученого с течением времени. Так, впервые в истории отечественного здравоохранения были поставлены задачи экологической пульмонологии, связи между педиатрической и взрослой пульмонологией, уделено большое внимание бронхиальной астме (БА) как социально значимой болезни — многие проблемы были определены в работах *Е.С. Брусиловского* и его учеников. По инициативе профессора *А.И. Борохова* был создан смоленский пульмонологический центр, организатор которого исходил в первую очередь из факта высокого уровня врачебных ошибок в области болезней как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей. Свообразием центра стало такое научное направление, как связь пульмонологических и кардиологических проблем. Необходимо отметить научную прозрачность в постановке актуальных вопросов пульмонологии и кардиологии в работах школы профессора *А.И. Борохова*.

Таким образом, к началу 1980-х гг. в бывшем СССР были созданы все предпосылки для дальнейшего динамического развития пульмонологии. В городах Туле, Рязани, Саратове, Красноярске прошли конференции, которые стали существенным шагом в поступательном развитии пульмонологии в стране. Происходила естественная смена лидеров в этой области медицины. Большой организаторский талант

при проведении упомянутых конференций проявили *А.А.Хадарцев, А.Я.Гармаш, Н.А.Ардаматский* и многие другие. В эти годы закладывались основы современной российской пульмонологии. В конце 80-х гг. было создано общество врачей по заболеваниям органов дыхания, и первая учредительная конференция общества была приурочена к открытию института пульмонологии в г. Москве как головного института РСФСР (1989 г.). Необходимо подчеркнуть исключительную роль министра здравоохранения России того периода — академика РАМН, профессора *А.И.Потапова*. Он продолжил инициативу по созданию данного института, заложенную предшественником министром *В.В.Трофимовым*.

Несколько благодарственных слов хотелось бы сказать в адрес *В.В.Трофимова* — участника Второй мировой войны, которую он прошел врачом от начала до знаменательной победы. *В.В.Трофимов* остро осознавал необходимость развития практической пульмонологии. Эта проблема была ему близка еще и потому, что он сам длительное время болел БА и около двадцати лет был моим пациентом. Непосредственной причиной его смерти стало развитие инфаркта миокарда и последовавшее осложнение — застойная сердечная недостаточность. *В.В.Трофимов*, как высшее административное лицо, существенно повлиял на развитие отечественной пульмонологии. Он поддержал обращение ученых по выделению научной и практической специальности по пульмонологии. Организационная деятельность общества была завершена приказом, подписанным *А.И.Потаповым*, а в последующие два года, когда распался СССР, статус института был закреплен приказом № 150 от 04.09.1991 г., подписанным *В.А.Калининым*.

По прошествии значительного отрезка времени с тех тревожных и во многом непонятных лет дальнейшего развития страны особенно хотелось бы отметить роль проведенной конференции по пульмонологии, которая прошла в г. Суздале зимой 1990 г. Она оказалась достаточно представительной. Приехали наши коллеги из бывшего г. Ленинграда во главе с тогдашним директором *Н.В.Путовым*, что придало конференции особый характер. В морозные дни из теплой Испании приехал профессор *Оелинг* — один из создателей международной организации Интерастма. Он и его супруга были большими друзьями врачей-ученых из бывшего СССР. Те встречи запомнились всем, и я часто слышал самые искренние отклики о проведенной в г. Суздале конференции. Бесспорно, в создании дружественной атмосферы немалую роль сыграл и сам город: его облик, история, музеи. Я неоднократно возвращался в Суздаль и каждый раз ощущал его родное дыхание. Несомненно, этот город сыграл большую роль в развитии отечественной пульмонологии.

Сегодня, когда институт пульмонологии работает уже больше пятнадцати лет, естественным становится вопрос о том, насколько оправдано было его по-

явление и насколько продуктивной оказалась его деятельность. Становление института совпало с годами распада СССР и резкого сокращения финансирования научной деятельности. В середине 90-х гг., когда министром здравоохранения была *Т.Б.Дмитриева*, институт перестал финансироваться полностью. Конечно, эти так называемые бытовые невзгоды оказывали большое влияние на отток особенно талантливой молодежи в коммерческие структуры или ее миграцию в зарубежные страны (США, Швеция, Кувейт, Канада, Германия). Сегодня, когда пишутся эти строки, я хотел искренне поблагодарить тех, а их оказалось большинство, кто остался в институте, составил его костяк. Подводя итоги работы института за этот период, я хотел бы, в первую очередь, рассказать о них и их научной деятельности.

Прежде всего, начну с программы по ликвидации Чернойбыля. Эту программу помог мне возглавить доктор медицинских наук *Андрей Львович Черняев*. К началу 90-х гг. актуальность чернойбыльской тематики, к сожалению, уменьшилась. Нашу исследовательскую группу интересовал факт поражения органов дыхания у лиц, которые могли ингалировать в дыхательные пути частицы пыли, образовавшейся после взрыва на четвертом блоке станции. В составлении дизайна исследования нам помог известный французский профессор *Сир Вуазен*, один из авторов бронхоальвеолярного лаважа. Вообще, французские коллеги активно поддерживали нас в данной работе. Принципиальным моментом исследования явилось установление факта депонирования пыли в структурах легочной ткани ликвидаторов как следствия взрыва на Чернойбыльской атомной электростанции. Группой *А.Л.Черняева* были описаны макрофаги в лизосомах, в которых содержались элементы пыли; был проведен их химический анализ и выделены маркеры чернойбыльской пыли. Следующим этапом этого исследования стала разработка лечебной программы для ликвидаторов по защите их легочных структур от длительного воздействия элементов пыли. Изначально в исследовательской программе применялись программные лаважи, в последующем они были заменены длительным приемом ацетилцистеина. Среди клиницистов, принимавших участие в этом исследовании, я хотел бы особенно отметить *С.Ю.Чикину, И.Д.Копылева*. Они стали для многих ликвидаторов близкими друзьями. В клинике наблюдались ликвидаторы, которые проживают во Владимирской области. В самом начале нашей работы эти люди представляли для нас очень сложный контингент больных. Большинство из них страдали алкоголизмом, были злостными курильщиками. Нам, врачам, особенно приятно говорить о постепенной их реабилитации. Они вернулись к активной жизни, приостановили пьянство, бросили курить, — одним словом, нам удалось очень многого достичь. В этой программе были осуществлены принципы гармоничной медицины, когда научные

достижения легли в основу качественных изменений здоровья человека, пострадавшего от одной из самых тяжких катастроф в истории человечества.

Традиционно клиника много внимания уделяла и продолжает уделять исследованиям в области БА. Здесь были достигнуты достаточно впечатляющие результаты. Всегда представляли интерес разработка новых клинических подходов в описании различных клинических форм заболевания, дифференцированные лечебные подходы. В студенческие годы мне пришлось познакомиться с работами академика *А.Д.Адо* и учениками его школы *Л.М.Ишимовой*, *Н.В.Медуницким*, которые в последующие годы и предопределили научный и практический интерес к проблеме аллергических заболеваний. В клиническом плане, несомненно, ведущую роль сыграл академик *П.Н.Юренев*.

Когда мы пытаемся осмыслить в клинической медицине тот или иной ее раздел, то всегда сталкиваемся с предысторией определенных результатов. Исследований в этой области было проведено достаточно много, и сегодня в клинике института пульмонологии их проводится достаточно количество, однако наиболее существенными достижениями следует признать создание отечественных лекарственных препаратов для лечения больных БА и применение моноклональных антител против иммуноглобулина класса Е для лечения тяжелых форм БА.

Идея создания оригинальных противоастматических препаратов относится к началу 80-х гг. Группа ученых, в которую вошли *С.Я.Скачилова*, *В.А.Кеменова* и присоединившиеся к ним чуть позже *Е.В.Бабарсков* и *А.С.Соколов*, создала симпатомиметики избирательного действия на β_2 -рецепторы, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), их комбинации. В настоящее время разработан симпатомиметик длительного действия, аналог формотерола, создана новая генерация иГКС, новые ингаляционные системы доставки в дыхательные пути лекарственных средств. Особо перспективно внедрение препарата ингалин, который относится к классу псевдопептидов. Пилотные исследования, проведенные в клинике, демонстрируют его уникальные свойства как антиаллергического лекарственного средства, которые удачно сочетаются с его антивирусными свойствами. Начинается этап широких клинических испытаний данного препарата, которые и расставят акценты на его клинической значимости. История создания данного препарата связана с работами *Р.П.Евстигнеевой* и одного из ее учеников — *В.Е.Небольцина*.

В начале 90-х гг. в клинике института у тяжелых больных проводились повторные сеансы специфической иммунотерапии против иммуноглобулина класса Е. Этот метод лечения оказался чрезвычайно эффективным у данной группы больных. В работе приняли участие достаточно большое количество ученых. Необходимо подчеркнуть заслуги *Раифа Василова*, который смог приготовить моноклональные

антитела против IgE, и группы клиницистов — *А.Р.Татарского*, *Т.Кормаш*, *Д.Э.Мавраева*, *Л.Паудла*, *Ю.С.Лебедина*. Индустриализацию этого метода лечения осуществила компания "Новартис", чьи ученые разработали моноклонольные антитела против IgE. Наш клинический опыт в настоящее время превышает семь лет. Отдаленные результаты данного метода лечения позволяют его отнести к числу методов, модифицирующих течение тяжелой формы БА, что приводит к отмене системных ГКС, минимизирует прием противоастматических лекарственных средств. Необходимо также отметить и такой препарат, как Рузам. *Н.А.Колганова* сыграла большую роль как в его серийном выпуске, так и в проведении значительного количества работ по клиническому применению Рузама. При множественных аллергических реакциях Рузам является альтернативой терапии ГКС.

С институтом пульмонологии также связана национальная программа России по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В настоящее время, когда можно говорить об определенных успехах, достигнутых в изучении ХОБЛ, необходимо напомнить, что 15 лет назад врачебному обществу России надо было учиться заново. Многие поколения врачей были воспитаны на концепции хронической неспецифической пневмонии. Поэтому образовательный процесс затронул не только специалистов — врачей пульмонологов, аллергологов, фтизиатров, но также весь врачебный корпус и университетские программы по подготовке студентов.

Одной из самых актуальных тем современной медицинской практики остается диагностика и лечение больных с болезнями органов дыхания, течение которых осложняется развитием синдрома дыхательной недостаточности. Эта тема разрабатывается в последние десять лет группой ученых института пульмонологии. В ее разработке приняли участие *А.В.Третьяков*, *С.Н.Авдеев*, *Л.В.Шогенова*. Внедряются методы респираторной поддержки, среди которых длительная терапия кислородом, неинвазивная вентиляция легких, а так же применение инертных газов, таких как гелий, ксенон. Больные с острой хронической дыхательной недостаточностью и ее обострением выходили из этих критических, угрожающих жизни состояний. В практике врачей России это были первые работы, в которых была продемонстрирована реальная перспектива выхода больного из состояния тяжелой дыхательной недостаточности. Необходимо подчеркнуть, что медикаментозная терапия у этой категории больных имеет существенные ограничения, поэтому наши усилия были направлены на разработку неинвазивных методов вентиляционного пособия. В ингаляционную терапию были включены такие газы, как оксид азота, гелий в комбинации с кислородом; осуществлялось индивидуальное титрование дозы ингалируемого газа, что в конечном счете и позволило оптимизировать комплексный подход к лечению больных с дыхательной недостаточностью.

Большим успехом необходимо признать разработку диагностического алгоритма в определении степени тяжести больных, болезнь которых осложнилась развитием дыхательной недостаточности, и внедрение методов респираторной поддержки. Так, были охарактеризованы возможности терапии кислородом, гелием, оксидом азота, неинвазивной вентиляции легких, что позволило существенно улучшить выживаемость этой предельно тяжелой группы больных. Данный цикл работ был удостоен государственной премии, они цитируются в библиотеке Кохран.

Сегодняшний этап исследований связан с разработкой методов лечения больных с легочно-сердечной недостаточностью. Задачи, которые стоят перед исследовательской группой, включают разработку диагностических алгоритмов застойной сердечной недостаточности у лиц с хроническими заболеваниями дыхательной системы. Это принципиально новый шаг в изучении сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

Одним из приоритетных направлений института является клиническая программа по ведению взрослых больных муковисцидозом. Небольшую группу ученых возглавила *Е.Л.Амелина*. Она прошла специальную подготовку в Лондоне по ведению таких больных и совместно с *В.А.Самойленко* и *С.Красовским* все эти годы достаточно эффективно ведет непростую клиническую работу. Значительно улучшилось качество жизни больных муковисцидозом, которые наблюдаются в клинике. Три женщины, наблюдающиеся более десяти лет, в последние годы стали мамами; их здоровые дети радуют не только их самих, но и врачей, с которыми связаны судьбы этих пациентов.

Группа ученых, которую возглавила *О.В.Васильева*, более семи лет разрабатывает тему, связанную с исследованием профессиональных заболеваний органов дыхания у медицинских работников. Одной из актуальных стала тема аллергии к латексу у хирургов, медицинских сестер, анестезиологов и реаниматологов. Необходимо отметить достаточно высокий уровень распространения аллергических реакций на латекс, которые проявляются в виде контактного дерматита, БА и, к счастью, реже в виде анафилактических реакций. Выполненный цикл работ позволил разработать диагностические критерии аллергии на латекс, внедрить профилактические и лечебные программы.

Одними из приоритетов в научных программах института являются исследования по реализации профилактических программ. *Г.М.Сахарова* и *Н.С.Антонов* внедрили целый комплекс клинических рекомендаций по борьбе с табакокурением. Впервые в истории России они смогли придать государственный характер программам по ограничению табакокурения. Под влиянием респираторного общества Государственная Дума РФ приняла законодательные акты, направленные на запрещение курения табач-

ных изделий в общественных местах. Заслугой этой небольшой группы ученых явилась организация кабинета, в котором ведется практическая работа по диагностике табачной зависимости, и осуществляются лечебные мероприятия. Эффективность лечебных программ в последние 2 года превысила 60 %, что можно рассматривать как положительный результат. Из других инициатив в области профилактической медицины необходимо отметить внедрение современных международных рекомендаций по вакцинопрофилактике. Особенно актуально эта тема звучит в свете возможных пандемий гриппа. Больные с хроническими заболеваниями дыхательной системы фенотипически предрасположены к восприятию вируса гриппа, и среди этой категории отмечается наиболее высокая летальность. Опыт НИИ пульмонологии свидетельствует о высокой эффективности применения с профилактической целью таких вакцин, как противогриппозная вакцина, противопневмококковая и антигемофильная вакцины и ряд других.

В институте всегда уделялось большое внимание образовательным программам, цель которых зависела от потенциальной аудитории. Так, сотрудники института приняли участие в разработке клинических рекомендаций по социально значимым заболеваниям органов дыхания: БА, хроническая обструктивная болезнь органов дыхания, пневмония. Некоторые из этих клинических рекомендаций легли в основу создания руководств, стандартов и протоколов по лечению ряда заболеваний.

Социальное значение работы подобного характера можно привести на примере БА. В середине 90-х гг. были внедрены международные рекомендации по этой болезни. Они адаптировались к национальным приоритетам и трансформировались в клинические рекомендации респираторного общества России. За предельно короткий срок качественно изменилась диагностика. Так, в официальных отчетах министерства здравоохранения отмечен рост числа больных БА более чем на 30 %, что на самом деле отразило только лишь улучшение качества диагностики больных с этой патологией. В России в течение более пяти лет не было зарегистрировано ни одного случая смертельного исхода у больного БА, значительно сократилось число вызовов скорой помощи на дом в связи с обострением астмы. Этот пример свидетельствует об очень эффективном направлении образовательных программ в пульмонологии. Необходимо подчеркнуть, что эту работу возглавил профессор *А.С.Белевский*, который также стоял у истоков организации образовательных программ для больных БА, получивших большой резонанс в стране. Сегодня трудно назвать город, в котором не появились школы для больных БА. В практическую жизнь были внедрены самые разнообразные формы образовательных программ для больных БА: телефон, интернет, журнал, небольшие книжки, конференции, астма-день и многие другие.

Мы очень признательны нашим пациентам, которые сами предложили и новые формы такого типа программ. Следует подчеркнуть, что БА с позиций образовательных программ является некоторым эталоном, который в таком объеме пока не удастся перенести на другие заболевания, в первую очередь — объединить больных с ХОБЛ. Одной из причин является распространенное среди этой категории больных тревожно-депрессивное состояние, из-за которого они недоверчиво относятся к врачебным инициативам подобного рода. Но мы надеемся, что это ситуация временная, и мы непременно найдем подход к нашим пациентам, тем более что успешнее стала развиваться программа по борьбе с зависимостью от табакокурения.

Необходимо отметить большую роль доктора *А.С. Соколова* в редактировании и подготовке к изданию формулярной системы по таким разделам, как БА и ХОБЛ. Формулярная система менее чем за 10 лет выдержала семь изданий, в каждом из которых целая глава была посвящена респираторной медицине. Основную часть занимают разделы по БА и ХОБЛ. Эти разделы совершенствовались, и сегодня они соответствуют международным стандартам. Федеральное Руководство (формулярная система) предназначено для врачей первичного звена, тем ценнее данный раздел работы, который ведет *А.С. Соколов*.

С приходом в институт доктора *С.К. Соодаевой* стала развиваться такая научная область, как клиническая биофизика, в рамках которой разрабатывается принципиально новое направление в медицине — неинвазивная диагностика в пульмонологии. Ведется активный поиск биологических маркеров воспалительных процессов в дыхательных путях. *Н.А. Вознесенский* провел целый цикл работ по изучению роли оксида азота в диагностике таких болезней, как БА, первичная цилиарная дискинезия мерцательного эпителия дыхательных путей, первичная легочная гипертензия. Больших научных результатов добился доктор *Э.Х. Анаев*, который исследует конденсат выдыхаемого воздуха. Прогностическое значение в течении пневмонии имеет значение рН, концентрация перекиси водорода и некоторые другие маркеры.

Традиционно институт пульмонологии всегда имел сильные позиции в такой области, как респираторная физиология. Этот раздел возглавляет профессор *З.Р. Айсанов*, а также большую практическую и научную работу проводит *А.В. Черняк*. В лаборатории физиологии дыхания проводится целый ряд клинических испытаний, некоторые из них признаны лучшими в мировой практике. Лаборатория хорошо оснащена, что позволяет решать самые сложные задачи по оценке механики дыхания при самых

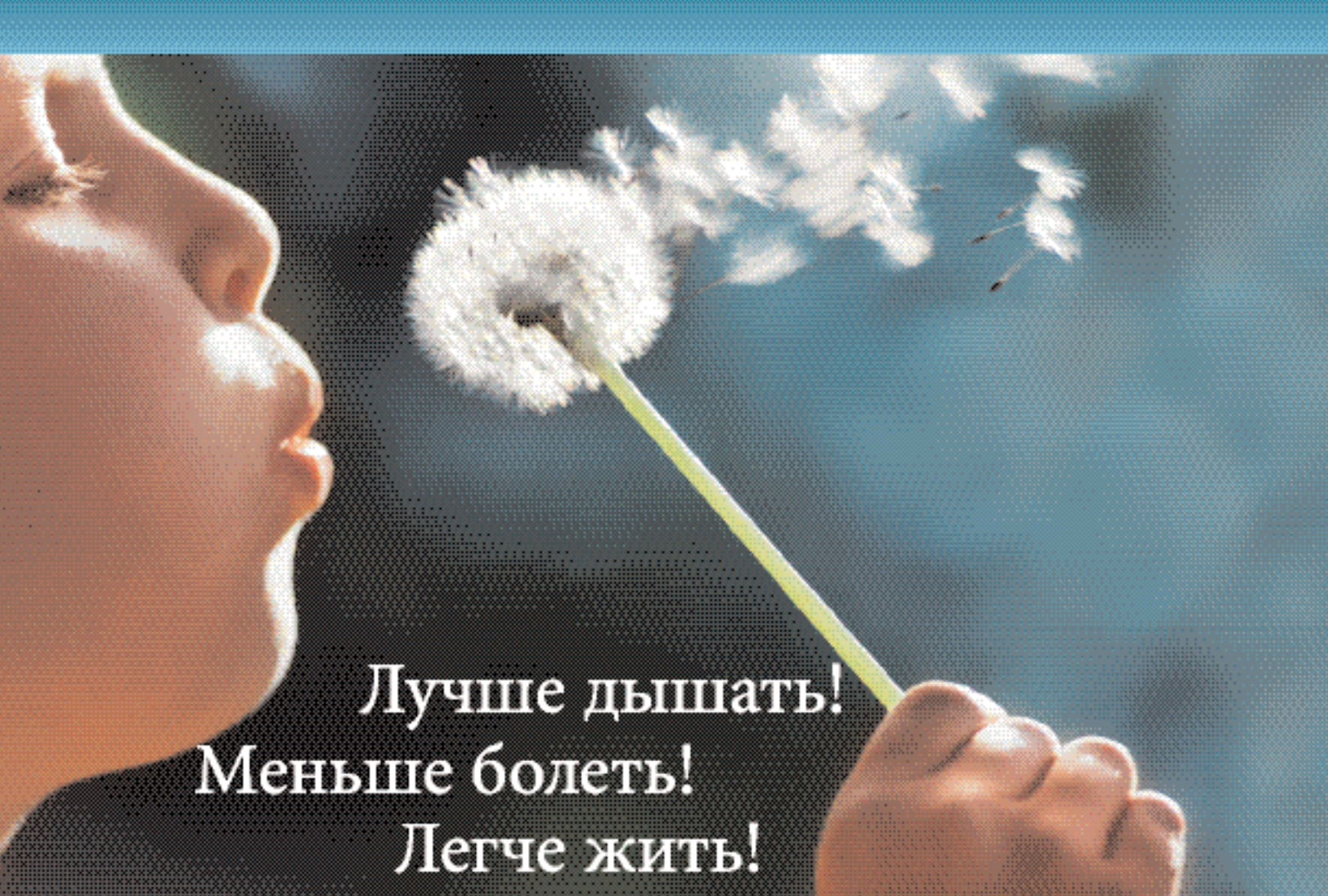
разнообразных формах патологии у человека. В качестве примера можно привести участие группы профессора *З.Р. Айсанова* в исследовании параметров дыхания в условиях невесомости — данная работа была проведена по инициативе института медико-биологических проблем.

Одной из первых лабораторий, появившихся при создании института пульмонологии, стала сомнологическая лаборатория. Ее возглавил молодой доктор *С.Л. Бабак*, который в последующем защитил кандидатскую и докторскую диссертации, став одним из ведущих ученых страны в этой области. Цикл работ, выполненных в этой лаборатории, позволил решить такие вопросы, как нарушения дыхания во время сна, апноотические ночные эпизоды и нарушения ритма сердечных сокращений, диагностические алгоритмы при различных клинических формах ночного апноэ.

Исторически так сложилось, что вместе с открытием института были основаны общество врачей-пульмонологов России и научно-практический журнал "Пульмонология". Сегодня в России насчитывается более 4 000 тысяч врачей по специальности "пульмонолог"; развилась сеть практических учреждений, в которые поступают больные с заболеваниями органов дыхания, и им оказывается квалифицированная помощь по этой достаточно сложной патологии человека.

За период существования института пульмонологии подготовлено свыше 40 докторов медицинских наук и свыше 140 кандидатов медицинских наук; сотрудники института трижды становились лауреатами Государственной Премии Правительства РФ, выпущено более 20 монографий, два учебника, создана электронная медицинская библиотека по пульмонологии, активно развивается сайт института пульмонологии.

На государственном уровне всегда тяжело принимаются решения по созданию и открытию научно-исследовательских институтов. Пример с институтом пульмонологии можно расценивать как положительный. За исторически короткий промежуток времени удалось решить целый ряд задач, имеющих государственное значение: патология органов дыхания у ликвидаторов Чернобыля, национальные программы по борьбе с такими социально значимыми заболеваниями, как БА, ХОБЛ, пневмония. Качественно изменилось российское здравоохранение в оказании помощи больным с заболеваниями органов дыхания. Институт пульмонологии — относительно небольшое научно-практическое учреждение, но оно демонстрирует высокую эффективность научной и практической деятельности, что может служить примером для подражания в организации научных исследований в стране.



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких
при муковисцидозе
Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капризов Н.И., Шабалова Л.А., Каптерская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.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

³ Paul K., Rietchel E., Baillmann 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



«Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Представительство в России
Россия, 125455, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
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".

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №665 от 18.09.2006 г.

Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин

Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

E.Kh.Anaev, A.G.Chuchalin

Exhaled breathy condensate in diagnosis of respiratory disease and evaluation of treatment efficacy

Summary

Investigation of exhaled breath condensate (EBC) is one of the most promising directions of pneumology. Today it has been actively implementing in clinical practice. The aim of the present work was complex analysis of EBC in health and in patients with airway inflammation and assessment of treatment efficacy of respiratory disease.

The study involved 615 patients with various inflammatory lung diseases, 102 healthy volunteers and 51 smokers without lung pathology. EBC was collected using the standardized method with ECoScreen equipment (Erich Jaeger, Germany). We measured EBC volume, pH, sodium, potassium and calcium concentrations, hydrogen peroxide level, activities of neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G in EBC.

Compared to healthies, patients with respiratory pathology had in average EBC volume higher and pH significantly lower. Treatment of pneumonia, asthma and COPD resulted in reliable increase of pH. EBC sodium concentration was significantly higher in most lung diseases; potassium concentration was higher in COPD patients. The latter had the lowest level of calcium in EBC. All the respiratory patients had hydrogen peroxide level significantly higher compared to the healthy controls and the smokers. Proteinase levels were higher in the smokers and the "bronchitic" COPD patients compared to the "emphysematous" COPD patients and the healthy controls.

Therefore, the complex analysis of EBC is a non-invasive method evaluating morphological and functional status of the respiratory system. EBC pH and hydrogen peroxide are sensitive markers of airway inflammation which can be used to assess the inflammation severity and efficacy of treatment.

Резюме

В настоящее время исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является одним из наиболее перспективных направлений в пульмонологии и активно внедряется в клиническую практику. Целью настоящей работы явились комплексное изучение КВВ у здоровых людей и пациентов с воспалительными заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности проводимого лечения.

Были обследованы 615 больных с различными воспалительными заболеваниями легких, 102 здоровых добровольца и 51 курильщик без патологии легких. КВВ собирали стандартизованным методом с помощью аппарата ECoScreen (Erich Jaeger, Германия). Определяли уровень pH, объем КВВ, концентрацию натрия, калия и кальция, пероксида водорода, а также активность нейтрофильной эластазы, протеиназы 3 и катепсина G в КВВ.

Средний уровень pH КВВ при патологии органов дыхания был значимо ниже, а средний объем КВВ был выше, чем у здоровых людей. После лечения у больных пневмонией, бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ уровень pH КВВ значимо увеличился. Концентрация натрия в КВВ была достоверно выше при большинстве болезней легких, а калия — при ХОБЛ. Наименьшая концентрация кальция в КВВ обнаружена также у больных ХОБЛ. Во всех группах больных с патологией легких содержание пероксида водорода в КВВ было значительно выше по сравнению со здоровым контролем и курильщиками. Концентрация протеиназ в КВВ у курильщиков и при бронхитическом типе ХОБЛ была выше, чем у больных с эмфизематозным типом и у здоровых людей.

Таким образом, комплексное исследование КВВ — неинвазивный метод, позволяющий оценить морфо-функциональное состояние респираторной системы при воспалительных заболеваниях органов дыхания. Уровень pH и концентрация пероксида водорода в КВВ являются чувствительными маркерами активности воспаления дыхательных путей при патологии легких, определение которых можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого лечения.

Традиционные методы оценки активности воспаления в дыхательных путях включают анализ обычной и индуцированной мокроты, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и бронхобиопсий [1]. Индуцирование мокроты ингаляциями гипертонического раствора хлорида натрия может изменять состав получаемых образцов, а также вызывать бронхokonстрикцию [2]. Для получения БАЛ и бронхобиоптатов необходимо проведение бронхоскопии, которая является инвазивным травматичным методом, вследствие чего ее нельзя проводить у тяжелых больных, детей и в амбулаторной практике.

Этим можно объяснить растущий интерес к анализу конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) — простому неинвазивному методу оценки степени

воспаления дыхательных путей, способствующему диагностике заболеваний органов дыхания и оценке эффективности проводимого лечения. В настоящее время исследование КВВ является одним из наиболее перспективных направлений в пульмонологии и активно внедряется в клиническую практику.

Влаговыведительная функция легких тесно связана с продукцией в альвеолах и бронхах жидкого секрета, избыток жидкости из которого абсорбируется эпителием верхних дыхательных путей. Абсорбция жидкости этими сегментами дыхательных путей является результатом согласованной работы ионотранспортирующих систем, осуществляющих в клетках дыхательного эпителия процессы абсорбции и секреции хлорида натрия и осмотически свободной

воды [3]. Следовательно, КВВ имеет определенный ионный состав, который отражает эти процессы.

Ведущим патогенетическим механизмом развития и прогрессирования большинства болезней легких является воспаление дыхательных путей, которое сопровождается дисбалансом в системах оксиданты-антиоксиданты и протеолиз-антипротеолиз. При этом изменяется состав жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, которая содержит большое количество летучих и нелетучих биологически активных веществ [1]. Большая часть этих соединений может быть использована в качестве биомаркеров состояния эпителия дыхательных путей при бронхиальной астме (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатическом легочном фибриозе (ИЛФ) и других заболеваниях органов дыхания.

Методы определения биомаркеров в КВВ постоянно совершенствуются, разрабатываются более чувствительные и селективные методы, в частности с использованием сенсоров для детекции низких концентраций пероксида водорода. В литературе отсутствуют публикации, посвященные комплексной оценке состава КВВ и определению его протеолитической активности при патологии легких.

Целью настоящей работы явились комплексное изучение КВВ у здоровых людей и пациентов с воспалительными заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности проводимого лечения.

Материал и методы

Были обследованы 615 больных (371 мужчина и 244 женщины, из них 250 — курящие, 95 — бывшие курильщики) с различными воспалительными заболеваниями легких, которые находились на стационарном лечении в ГКБ № 57 г. Москвы в связи с обострением заболевания, а также наблюдались амбулаторно в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава. Контрольную группу составили 153 здоровых добровольца (84 мужчин и 69 женщин), из них 51 были курильщиками с индексом курящего человека (ИКЧ) более 1 пачко-лет, у которых при спирометрии нарушений легочной функции не выявлено. Распределение обследованных групп по полу, возрасту и статусу курения приведено в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика обследованных групп

Группы	N	Пол, муж. / жен.	Средний возраст, лет	Курящие / экс-курильщики
Здоровые	102	53 / 49	23,7 ± 5,6	0 / 0
Курильщики	51	31 / 20	23,5 ± 3,6	51 / 0
БА	131	62 / 69	51,6 ± 14,3	36 / 16
ХОБЛ	205	169 / 36	61,5 ± 10,4	102 / 66
Пневмония	142	96 / 46	44,2 ± 16,0	95 / 4
ИЛФ	72	14 / 58	56,2 ± 9,8	9 / 4
Бронхоэктазы	43	20 / 23	52,7 ± 15,1	8 / 4
Муковисцидоз	22	10 / 12	21,8 ± 4,4	0 / 1

У 131 обследованного пациента в возрасте от 17 до 78 лет была БА, у 75 из которых была диагностирована стадия обострения заболевания, а у 56 больных — стадия ремиссии. С ХОБЛ обследованы 205 пациентов (возраст — 39–87 лет), стадия обострения была диагностирована у 124 пациентов, а стадия ремиссии — у 81 больного. С внебольничной пневмонией (ВП) обследованы 142 пациента в возрасте от 17 до 78 лет. Бронхоэктазы были обнаружены у 43 пациентов в возрасте от 20 до 73 лет. С диагнозом ИЛФ были обследованы 72 пациента в возрасте 32–79 лет. С легочно-кишечной формой муковисцидоза обследованы 22 пациента в возрасте от 17 до 31 года, среди которых с обострением заболевания было 10 больных и 12 человек — вне обострения.

Диагностика заболеваний органов дыхания осуществлялась на основании общепринятых рекомендаций.

Клинико-инструментальное исследование включало сбор анамнеза и жалоб больного, оценку общего состояния и физикальных данных, лабораторно-инструментальные исследования (иммунологический анализ крови, пульсоксиметрия, компьютерная томография грудной клетки высокого разрешения (КТВР) и другие). Степень выраженности фиброзно-воспалительных изменений при КТВР (*HRCT Alveolar Score*) у больных с ИЛФ оценивали по *E.A. Kazerooni* (1997).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало проведение спирографии, бодиплегизмографии и исследование диффузионной способности легких на аппарате *MasterScreen Body* фирмы *Erich Jaeger* (Германия). Исследование ФВД проводили в соответствии с рекомендациями *ERS*. Полученные результаты оценивали при сопоставлении данных с должными величинами, а их интерпретацию осуществляли с использованием общепринятых методических рекомендаций.

Сбор КВВ проводили в утренние часы после двукратного ополаскивания ротовой полости водой с помощью аппарата *ECoScreen* фирмы *Erich Jaeger* (Германия), снабженного клапанной системой, которая позволяет осуществлять вдох из окружающей атмосферы, а выдох — в устройство с конденсатором паров выдыхаемого воздуха. Вещества охлаждаются приблизительно до -10°C .

Сбор проводили в сидячем положении в течение 10 мин при спокойном дыхании обследуемого с использованием носового зажима. Измеряли объем собранного конденсата, и пробирки с материалом немедленно помещали в морозильник с температурой -70°C , где они хранились до проведения анализов.

Измерение pH КВВ проводили немедленно после сбора образца с использованием ф32 pH-метра (*Beckman*, США) со стеклянным микроэлектродом. Пациентам с БА, ХОБЛ и муковисцидозом измерения проводились в разные периоды течения болезни. Больным с ВП исследования проводили в динамике: исходно, на 4-й, 8-й и 12-й день стационарного лечения.

Определение объема КВВ проводили в группах здорового контроля и группах больных с патологией легких параллельно с определением уровня рН КВВ.

Концентрацию электролитов (натрия, калия, кальция) в КВВ измеряли сразу после размораживания образцов с помощью ионоселективных электродов на анализаторе *EasyLyte (Medica, США)*. Исследования проводились на базе ГНЦ РФ Института медико-биологических проблем РАН.

Содержание пероксида водорода в КВВ определяли совместно с лабораторией электрохимических методов кафедры аналитической химии химфака МГУ им. М.В.Ломоносова с помощью биоанализатора БИО 3 (Практик НЦ, г. Зеленоград, Россия). Для этого образцы немедленно после сбора замораживались в морозильнике при температуре -70°C , где хранились не более 7 сут. до проведения анализа. Для проведения анализа требуется 100 мкл образца, а время одного измерения составляет 1–1,5 мин.

В качестве сенсора использовали электроды на основе берлинской лазури (ферроцианида трехвалентного железа), которая является высокоэффективным электрокатализатором восстановления пероксида водорода. Планарный электрод, модифицированный берлинской лазурью, используется как амперометрический сенсор на пероксид водорода. При инжестировании образцов в ячейку анализатора формируется токовый отклик, прямо пропорциональный концентрации пероксида водорода в КВВ. Предел обнаружения составляет 10^{-7} М, а чувствительность анализа — $0,5 \text{ A / Mсм}^2$.

Определение активности нейтрофильной эластазы, протеиназы 3 и катепсина G в КВВ проводили спектрофлуориметрическим методом с использованием высокочувствительных и высокоселективных пептидных субстратов, разработанных профессором *Ф.Гомье* с сотрудниками [4]. Эксперименты с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа продуктов гидролиза и определения активности нейтрофильной эластазы, протеиназы 3 и катепсина G в КВВ были выполнены в лабораториях института *INSERM U-618* и факультета Медицины университета им. Франсуа Рабле (г. Тур, Франция).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0* для *Windows*. Все численные данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного t-критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали линейный регрессионный анализ и метод Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Уровень рН КВВ в группе здорового контроля составил в среднем $6,97 \pm 0,31$ и был значительно

выше, чем у пациентов с заболеваниями органов дыхания (рис. 1). У здоровых некурящих лиц уровень рН был достоверно выше, чем у курильщиков ($6,49 \pm 0,55$; $p < 0,0001$). Наименьшие значения рН обнаружены у больных с пневмонией (в период разгара заболевания) и у пациентов с ИЛФ ($5,96 \pm 0,37$ и $5,98 \pm 0,30$, соответственно; $p < 0,0001$ по сравнению со здоровым контролем). Не выявлено достоверных различий между уровнем рН у курильщиков и больных ХОБЛ ($6,49 \pm 0,55$ и $6,35 \pm 0,56$, соответственно; $p = 0,078$). У пациентов с БА уровень рН КВВ был значительно ниже, чем у больных с ХОБЛ ($6,16 \pm 0,52$ и $6,35 \pm 0,56$, соответственно; $p < 0,01$).

При исследовании уровня рН КВВ у больных с обострением БА и ХОБЛ обнаружены достоверно низкие значения этого показателя по сравнению с ремиссией этих заболеваний. У больных с обострением БА средний уровень рН КВВ составил $6,07 \pm 0,47$, а в период ремиссии был значительно выше и составил $6,39 \pm 0,49$ ($p = 0,00035$). При обострении ХОБЛ уровень рН КВВ также был значительно ниже, чем в период ремиссии заболевания ($6,14 \pm 0,50$ и $6,46 \pm 0,55$ соответственно; $p = 0,00007$). В нашем исследовании не обнаружено различий в уровне рН КВВ у больных с муковисцидозом в стадии обострения и вне обострения заболевания ($6,36 \pm 0,23$ и $6,34 \pm 0,23$; $p = 0,99$).

Наши результаты согласуются с литературными данными, в которых также обнаружены значимые низкие показатели рН КВВ у взрослых пациентов и детей с БА в стадии обострения и ремиссии заболевания по сравнению со здоровым контролем, в том числе и у пациентов, постоянно принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [5].

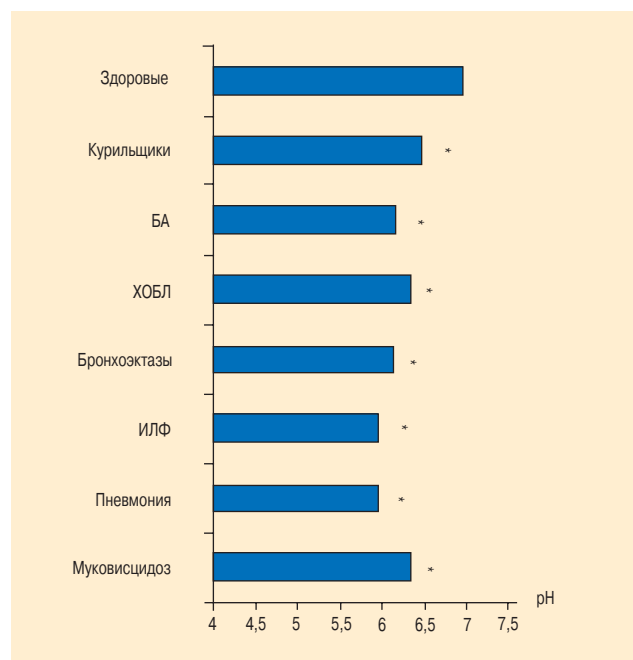


Рис. 1. Уровень рН КВВ у здоровых людей и больных с различными заболеваниями органов дыхания.

* — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми людьми

У пациентов с обострением БА рН КВВ имеет достоверно низкие значения по сравнению со здоровым контролем и нормализуется при лечении ГКС, причем с утяжелением течения заболевания уровень рН КВВ становится еще ниже [6].

Однако, по мнению *J.Ojoo et al.* [7], уровень рН КВВ у взрослых больных и детей со стабильным или нестабильным течением БА достоверно не отличается от здорового контроля. В последнее время появились работы, указывающие на связь низкого уровня рН КВВ и респираторных симптомов с кислой аспирацией при гортанно-глоточном рефлюксе и гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [8]. Хотя недавно было показано, что кашель у больных ГЭРБ не зависит от уровня рН КВВ [9].

Существуют противоречивые данные, показывающие значительно низкий уровень рН у больных со стабильным муковисцидозом и БА по сравнению со здоровыми субъектами [10]. Было также показано, что уровень рН КВВ у больных со стабильным муковисцидозом достоверно ниже, чем у здорового контроля, и становится еще ниже у пациентов в период обострения заболевания.

Таким образом, обострение ХОБЛ сопровождается меньшим снижением значений рН КВВ по сравнению с обострением БА. Измерение уровня рН КВВ при муковисцидозе, по нашим данным, не имеет диагностического значения в оценке обострения воспалительного процесса.

При оценке уровня рН КВВ у больных с неосложненной ВП исходно выявлялись низкие показатели рН КВВ — от 5,40 до 6,29 (в среднем $5,85 \pm 0,24$). Непараметрический анализ вариаций по Фриедману показал, что уровень рН КВВ на 4-й день лечения в стационаре имел тенденцию к повышению, а на 8-й день — достоверно увеличился до $6,13 \pm 0,23$ ($p = 0,00006$). На 12-й день лечения уровень рН КВВ оставался значительно выше по сравнению с исходным значением. Следовательно, увеличение значения рН КВВ при пневмонии является одним из определяющих показателей при оценке эффективности проводимого лечения.

Однако следует отметить, что уровень рН остается еще низким в фазе стабильного течения легочных заболеваний, а также у больных с пневмонией в период клинического выздоровления, не достигая значений как у здорового контроля. Это можно объяснить расстройствами кислотно-щелочного равновесия при отсутствии активного воспалительного процесса в дыхательных путях на момент обследования пациентов с той или иной легочной патологией.

При проведении корреляционного анализа у больных с ИЛФ была обнаружена достоверная корреляционная связь между уровнем рН КВВ и степенью фиброзно-воспалительных изменений паренхимы легких при КТВР ($r = -0,62$; $p = 0,01$) и с общей диффузией легких ($r = 0,51$; $p = 0,01$).

Таким образом, наши данные указывают на то, что показатель рН является чувствительным маркером

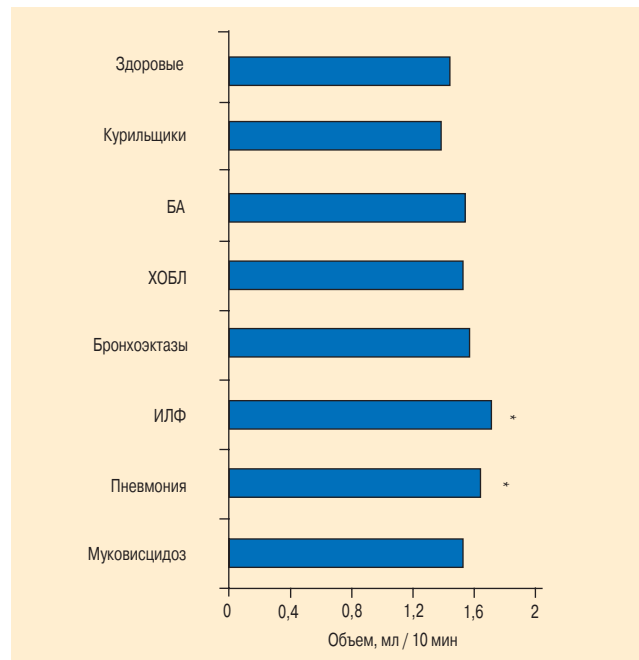


Рис. 2. Объем КВВ у здоровых людей и больных с различными заболеваниями органов дыхания
* — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми.

ром активности воспаления в дыхательных путях у всех больных с патологией органов дыхания. Динамическое определение уровня рН КВВ при пневмонии, БА и ХОБЛ можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого лечения.

Средний объем КВВ у здоровых людей, курильщиков и пациентов с различными заболеваниями органов дыхания представлен на рис. 2. Как видно на рис. 2, объем КВВ у всех больных с патологией органов дыхания был выше, чем у здоровых. У курильщиков с ИКЧ менее 10 пачко-лет и нормальной функцией легких объем КВВ был ниже, чем в группе здоровых некурящих людей, однако разница была недостоверной ($p = 0,90$).

У пациентов с ИЛФ и пневмонией обнаружено значимое увеличение объема КВВ по сравнению со здоровым контролем (1,71 мл / 10 мин и 1,64 мл / 10 мин против 1,44 мл / 10 мин; $p < 0,005$). При сравнении группы курильщиков с группами больных, объем КВВ был значительно выше при БА, ХОБЛ, ИЛФ и пневмонии ($p < 0,04$). У курильщиков объем КВВ также был значительно ниже по сравнению с курящими пациентами, страдающими БА, ХОБЛ, бронхоэктазами и пневмонией ($p < 0,05$).

Наши результаты не согласуются с данными ряда исследователей, по мнению которых при воспалительных заболеваниях органов дыхания происходит снижение объема влаготери как в единице выдыхаемого воздуха, так и во времени, более значительное при ХОБЛ, чем при острой легочной патологии [11].

При оценке объема КВВ у больных с неосложненной ВП на 4, 8 и 12-й день лечения оказалось, что по сравнению с исходным значением он существенно не меняется. Также не обнаружено значимого из-

менения этого показателя в процессе лечения у пациентов с БА и ХОБЛ.

Известно, что количество КВВ зависит от показателей вентиляции легких, температуры выдыхаемого воздуха и влажности [12]. Было показано, что степень бронхиальной обструкции и использование сальбутамола у больных ХОБЛ и БА не влияют на объем собранного КВВ. Однако была обнаружена прямая связь между объемом КВВ и величиной дыхательного объема.

Таким образом, у больных с заболеваниями легких объем КВВ больше, чем у здоровых людей, особенно у курильщиков. Проводимое лечение и фаза течения заболеваний органов дыхания не влияют на благовыделительную функцию легких.

При определении содержания натрия, калия и кальция в КВВ было установлено, что у здоровых людей и больных с патологией легких все элементы присутствуют в концентрациях, доступных для анализа (табл. 2). Доминирующим электролитом является натрий, содержание калия и кальция в КВВ, как и в сыворотке крови, было значительно ниже.

Концентрация натрия в КВВ у всех пациентов с заболеваниями органов дыхания была выше, чем у здорового контроля. Значимое повышение уровня натрия в КВВ по сравнению со здоровыми обнаружено у больных ИЛФ, ХОБЛ, БА и пневмонией ($p < 0,05$).

Содержание калия в КВВ у всех больных с заболеваниями легких имело тенденцию к повышению по сравнению со здоровыми людьми, и лишь у больных ХОБЛ разница была достоверной ($p = 0,004$).

Концентрация кальция в КВВ у здоровых людей оказалась выше, чем у пациентов с заболеваниями легких. Наименьшая концентрация обнаружена у больных ХОБЛ — $0,15 \pm 0,03$ ммоль / л. У больных БА, бронхоэктазами и ИЛФ уровень кальция в КВВ был также значительно ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,05$).

Ранее было показано, что разгар воспалительного процесса в легочной ткани сопровождается изменением элементного состава КВВ, и большинство значений при этом меняются разнонаправлено. Снижение содержания электролитов в КВВ является следствием целого ряда патогенетически важных

процессов, происходящих при воспалении в легочной ткани. Повышенное выделение натрия и калия и уменьшение выделения кальция в КВВ при заболеваниях органов дыхания, скорее всего, отражают нарушение функции эпителия дыхательных путей, участвующего в продукции секрета, объем и состав которого определяется процессами абсорбции и секреции, связанными с трансэпителиальным переносом электролитов и воды.

Нами обнаружено, что у больных с пневмонией содержание натрия в КВВ существенно увеличивает, концентрация калия имеет тенденцию к повышению, а кальция — к уменьшению. В то время, как в разгар пневмонии происходит значительное снижение уровня натрия и кальция в КВВ. Оно может быть связано с их перераспределением в организме в ответ на развитие воспаления и выходом из тканевых депо, в том числе из легких, для обеспечения адекватной работы защитных и адаптационных систем [13].

При пневмонии патогенез развития отека пораженного участка ткани также связан с увеличением трансмембранного перемещения натрия и воды в интерстиций легких и пространство альвеол под действием ФНО- α и других цитокинов [14]. Эти процессы не могут не отразиться на составе КВВ. Повышенное разведение трахеобронхиального секрета, как первоисточника КВВ, приводит к некоторому снижению в нем минеральных веществ. Однако изменение градиента концентраций не может являться единственным патогенетическим механизмом, объясняющим снижение уровней биоэлементов.

Нами не обнаружено значимых колебаний уровня оцениваемых электролитов в КВВ при муковисцидозе. Это согласуется с данными *M. Griese et al.* [15], которые также не выявили различий в содержании натрия, калия и хлора в КВВ у больных муковисцидозом и БА при сравнении со здоровыми детьми.

Имеются данные о том, что нарушения нереспираторной функции легких могут опережать изменения показателей газообмена и гемодинамики у больных ХОБЛ и БА. Отсюда вытекает важность определения электролитов в КВВ для выявления патологии легких на начальных этапах ее возникновения, назначения адекватной терапии и контроля ее эффективности у таких больных.

Таким образом, было показано, что в КВВ наряду с измерением уровня рН можно определить содержание натрия, калия и кальция, указывающих на участие легких в минеральном обмене организма. Эпителий дыхательных путей участвует как в выведении воды, так и, возможно, электролитов из организма и, следовательно, в регуляции его водно-солевого гомеостаза. Различия в концентрации тех или иных электролитов в КВВ у здоровых людей и больных могут указывать на преимущественное привлечение тех или иных ионов в патогенезе различных легочных заболеваний. Незначительные нарушения метаболизма, обнаруженные при комплексном исследовании, позволят диагностировать болезни лег-

Таблица 2
Концентрация электролитов в КВВ у здоровых добровольцев и больных с заболеваниями органов дыхания, ммоль / л

Группы	Натрий	Калий	Кальций
Здоровые	9,64 $\pm$ 0,27	0,27 $\pm$ 0,01	0,22 $\pm$ 0,06
БА	10,44 $\pm$ 0,90*	0,28 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,05*
ХОБЛ	10,56 $\pm$ 1,04*	0,29 $\pm$ 0,02*	0,15 $\pm$ 0,03**
Пневмония	10,29 $\pm$ 0,54*	0,29 $\pm$ 0,03	0,20 $\pm$ 0,06
ИЛФ	10,95 $\pm$ 0,70**	0,28 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,02*
Муковисцидоз	10,17 $\pm$ 1,05	0,31 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,05
Бронхоэктазы	10,00 $\pm$ 0,53	0,28 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,02*

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровым контролем.

ких на ранней стадии и контролировать эффективность лечения.

Пероксид водорода был обнаружен во всех исследованных образцах КВВ. Концентрация пероксида водорода в КВВ у здоровых людей колебалась от 0,75 до 2,15 мкмоль / л и составила в среднем $1,67 \pm 0,37$ мкмоль / л. У курильщиков (ИКЧ менее 8 пачко-лет) с нормальной функцией легких отмечена тенденция к повышению концентрации пероксида водорода в КВВ по сравнению со здоровыми некурящими ($1,75 \pm 0,33$ мкмоль / л и $1,62 \pm 0,38$ мкмоль / л, соответственно; $p = 0,07$).

Повышение концентрации пероксида водорода в КВВ было обнаружено у курильщиков и экс-курильщиков. У курильщиков уровень пероксида водорода в КВВ был в 2,4 раза выше, чем у некурящих, и снижался до нормальных значений лишь через 2 нед. после прекращения курения [16].

Не обнаружено различий концентрации пероксида водорода в КВВ у мужчин и женщин, при этом вес и рост обследованных лиц также не влиял на его концентрацию. Это согласуется с имеющимися данными, которые показали, что рост, вес, пол и показатели легочной функции не влияют на концентрацию пероксида водорода в КВВ у здоровых субъектов или больных ХОБЛ [12].

Во всех обследованных группах больных с заболеваниями органов дыхания содержание пероксида водорода в КВВ было значительно выше по сравнению со здоровым контролем ($p < 0,05$) (рис. 3).

У больных ХОБЛ концентрация пероксида водорода в КВВ была достоверно повышена по сравнению со здоровыми некурящими и курильщиками ($2,25 \pm 1,10$ мкмоль / л и $1,62 \pm 0,38$ и $1,75 \pm 0,33$ мкмоль / л соответственно; $p < 0,05$). Не обнаружено статистически значимой разницы в содержании пероксида водорода в КВВ у некурящих боль-

ных ХОБЛ по сравнению с курящими пациентами и экс-курильщиками с ХОБЛ ($1,94 \pm 0,66$ мкмоль / л; $2,21 \pm 1,16$ мкмоль / л и $2,17 \pm 1,16$ мкмоль / л соответственно; $p > 0,05$). У пациентов с обострением ХОБЛ концентрация пероксида водорода была достоверно выше, чем при ремиссии заболевания ($2,47 \pm 1,21$ мкмоль / л и $1,94 \pm 0,86$ мкмоль / л; $p = 0,028$).

Табачный дым вызывает миграцию нейтрофилов и других клеток, участвующих в формировании воспалительного процесса, в нижние отделы дыхательных путей. Эти клетки продуцируют пероксид водорода, уровень которого в КВВ курящих людей был в 5 раз выше, чем у некурящих [16]. Это позволило сделать вывод, что курение сигарет увеличивает оксидативный стресс с повышенной продукцией активных форм кислорода, способствуя развитию болезней, связанных с курением табака.

Показано, что уровень пероксида водорода в КВВ больных ХОБЛ является более чувствительным маркером оценки тяжести течения этого заболевания, по сравнению с концентрацией изопростана-8 в КВВ и числом нейтрофилов в индуцированной мокроте (GOLD, 2003). Ранее было продемонстрировано высокое содержание пероксида водорода в КВВ больных ХОБЛ, особенно у больных с обострением заболевания, а также получающих базисное лечение иГКС, по сравнению со здоровым контролем [17].

Интересно, что хотя курение рассматривается как наиболее частый фактор риска развития ХОБЛ, не у всех курящих людей встречается это заболевание. Также не было обнаружено существенных различий уровня пероксида водорода при ХОБЛ между курящими и теми, кто никогда не курил. Не удалось обнаружить корреляции между концентрацией пероксида водорода в КВВ и количеством выкуриваемых сигарет в день [16]. Таким образом, признавая тот факт, что окислительный стресс характерен для ХОБЛ, вряд ли его происхождение всегда обусловлено курением.

У пациентов с БА содержание пероксида водорода в КВВ также было значительно выше по сравнению со здоровыми некурящими и курильщиками ($3,90 \pm 1,52$ мкмоль / л и $1,62 \pm 0,38$ мкмоль / л и $1,75 \pm 0,33$ мкмоль / л соответственно; $p < 0,0001$). У пациентов с обострением БА концентрация пероксида водорода была достоверно выше, чем у больных в стадии ремиссии ($4,49 \pm 1,44$ мкмоль / л и $3,05 \pm 1,21$ мкмоль / л; $p = 0,0016$).

Ранее было показано, что концентрация пероксида водорода в КВВ увеличена как у взрослых больных БА, так и у детей, в том числе со стабильным течением заболевания [18]. С осложнением течения БА содержание пероксида водорода в КВВ увеличивается. Была продемонстрирована прямая связь между концентрацией пероксида водорода в КВВ с числом эозинофилов и концентрацией эозинофильного катионного протеина в индуцированной мокроте у больных БА, ранее не получавших лечение ГКС [19].

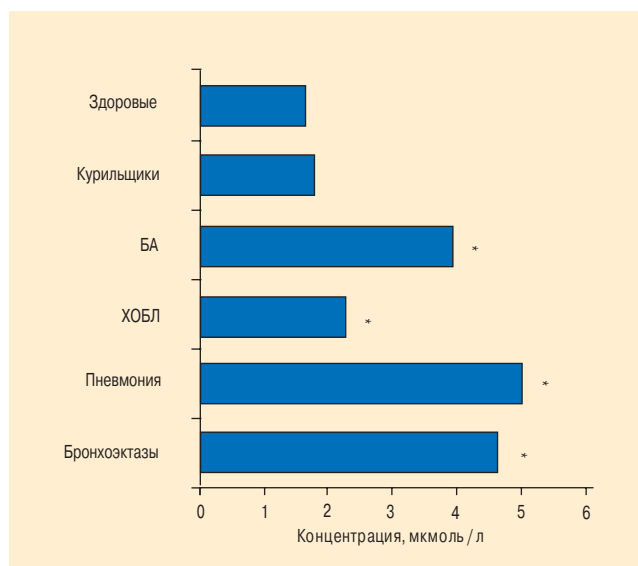


Рис. 3. Концентрация пероксида водорода в КВВ у здоровых людей и больных с различными заболеваниями легких
* — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми людьми

Наибольшая концентрация пероксида водорода в КВВ обнаружена у больных пневмонией ($5,01 \pm 2,15$ мкмоль / л; $p < 0,0001$ по сравнению со здоровым контролем). Ранее, повышение концентрации пероксида водорода в КВВ описано у пациентов с пневмонией и респираторным дистресс-синдромом, находящихся на ИВЛ. У больных с госпитальной пневмонией наблюдалось повышение концентрации пероксида водорода в КВВ в 3–5 раз, чем у здорового контроля, и обнаружено уменьшение его уровня в процессе лечения. Это позволило сделать вывод, что пневмония сопровождается оксидативным стрессом в дыхательных путях и определение пероксида водорода в КВВ можно использовать для неинвазивного мониторинга уровня оксидантов при лечении инфекции нижних дыхательных путей [20].

Высокая концентрация пероксида водорода в КВВ обнаружена также у пациентов с бронхоэктазами ($4,63 \pm 1,74$ мкмоль / л; $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми контролем). Ранее были продемонстрированы увеличенный уровень пероксида водорода в КВВ и его связь с тяжестью течения заболевания у больных с бронхоэктазами. Была выявлена обратная корреляция между концентрацией пероксида водорода в КВВ и ФВД [21].

Мы не обнаружили корреляций между концентрацией пероксида водорода в КВВ и другими показателями КВВ (уровнем pH, содержанием электролитов и объемом), а также с легочной функцией при различных заболеваниях органов дыхания.

Таким образом, использованный нами высокоселективный сенсорный метод с использованием берлинской лазури позволяет определять пероксид водорода в более низких концентрациях, чем существующие электрохимические методы с использованием электродов из платины и фермента пероксидазы. Уровень пероксида водорода в КВВ отражает степень активности воспалительных клеток с увеличением его продукции при пневмонии, бронхоэктазах, БА и ХОБЛ и может быть использован для оценки активности воспаления в дыхательных путях и эффективности противовоспалительного лечения.

При исследовании КВВ здоровых добровольцев обнаружилась протеолитическая активность. В среднем активность эластазы составила $2,66 \times 10^{-11}$ М $\pm 1,14 \times 10^{-11}$ М, протеиназы 3 — $1,49 \times 10^{-11}$ М $\pm 0,51 \times 10^{-11}$ М, катепсина G — $8,54 \times 10^{-11}$ М $\pm 7,07 \times 10^{-11}$ М, что свидетельствует о том, что на поверхности дыхательных путей в норме содержатся нейтрофильные протеиназы, которые защищают дыхательный эпителий от патогенных микроорганизмов и других повреждающих факторов окружающей среды.

При анализе КВВ курильщиков с ИКЧ менее 3,5 пачко-лет была обнаружена высокая активность всех трех исследуемых ферментов: средняя активность эластазы составляла $7,48 \times 10^{-11}$ М $\pm 1,94 \times 10^{-11}$ М, протеиназы 3 — $21,30 \times 10^{-11}$ М $\pm 6,40 \times 10^{-11}$ М, катепсина G — $26,50 \times 10^{-11}$ М $\pm 6,56 \times 10^{-11}$ М, что существенно выше, чем у здоровых субъектов (рис. 4).

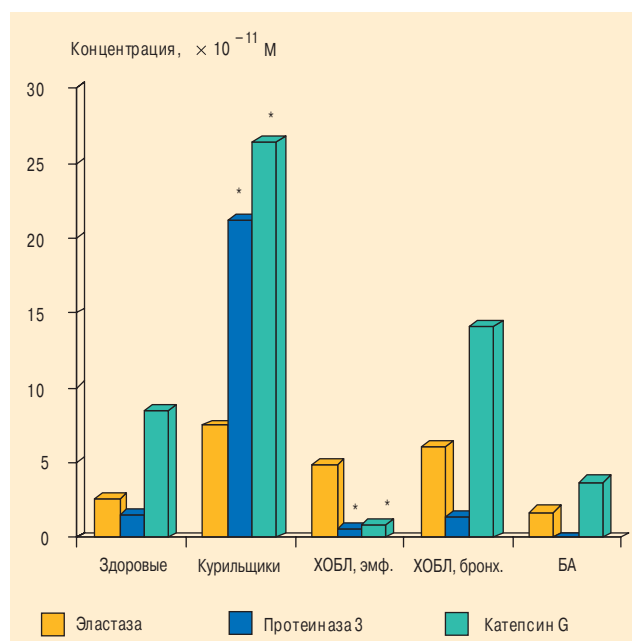


Рис. 4. Активность протеиназ в КВВ здоровых людей, курильщиков, больных БА и с различными типами ХОБЛ
* — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми людьми

Ранее было показано, что суммарная концентрация протеинов и хемотаксическая активность нейтрофилов в КВВ молодых курильщиков существенно увеличена по сравнению со здоровыми некурящими людьми [22]. Следовательно, определение маркеров нейтрофилов в КВВ может помочь в ранней диагностике воспаления в дыхательных путях, вызванного табакокурением, и в выявлении субъектов с повышенным риском развития ХОБЛ.

Таким образом, было показано, что у курильщиков с небольшим стажем курения протеолитическая активность в КВВ увеличивается по сравнению с некурящими здоровыми субъектами. Увеличенная концентрация протеиназ в КВВ молодых курильщиков может объясняться существенным привлечением нейтрофилов в дыхательные пути, что является наглядным доказательством вреда, наносимого табакокурением.

Анализ образцов КВВ, собранных у пациентов с различными вариантами ХОБЛ показал, что активность протеиназ в КВВ при бронхитическом типе была выше, чем у больных с эмфизематозным типом ХОБЛ.

Как видно на рис. 4, активность эластазы у пациентов с различными типами ХОБЛ существенно не различается, а активность протеиназы 3 и катепсина G при бронхитическом типе значительно выше. Активность эластазы при обоих типах ХОБЛ в среднем была выше, чем у здоровых людей, но ниже, чем у курильщиков. Однако различия носили недостоверный характер. Активность протеиназы 3 при эмфизематозном типе ХОБЛ была значительно ниже, чем у здоровых, и еще ниже, чем у курильщиков. Активность протеиназы 3 при бронхитическом типе существенно ниже по сравнению с курильщиками. Ак-

тивность катепсина G у больных с бронхитическим типом ХОБЛ выше, чем у здоровых людей и ниже, чем у курильщиков.

Таким образом, в КВВ у пациентов с обострением ХОБЛ обнаруживается активность всех трех исследуемых протеиназ. При бронхитическом типе ХОБЛ активность протеиназы 3 в среднем в 3 раза, а катепсина G — в 18 раз выше, чем при эмфизематозном типе.

В недавно опубликованной работе по исследованию маркеров воспаления при двух разных фенотипических вариантах ХОБЛ было показано, что у пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ содержание IL-8 и 8-изопростана в КВВ значительно выше по сравнению с эмфизематозным типом. У курильщиков также обнаружено высокое содержание этих маркеров в КВВ при сравнении с эмфизематозным типом ХОБЛ [23].

Таким образом, сопоставление различных нейтрофильных маркеров воспаления в КВВ, в том числе повышение активности протеиназ в КВВ при бронхитическом варианте ХОБЛ, позволяет предполагать невоспалительный характер патогенеза эмфизематозного типа ХОБЛ. Эти данные могут указывать на определяющую роль нейтрофилов в развитии и прогрессировании этого варианта болезни. Если рассматривать ХОБЛ в целом, не дифференцируя ее на различные типы, то наблюдается промежуточная картина между здоровыми субъектами и курильщиками. Это может объясняться тем, что организм со временем адаптируется к веществам, содержащимся в табачном дыме.

Активность нейтрофильной эластазы в КВВ у больных БА в среднем была на 35 %, а катепсина G — на 56 % ниже, чем у здоровых людей. Минимальная активность эластазы и катепсина G в КВВ при БА может быть следствием того, что при этом заболевании, в частности при обострении, происходит привлечение в легкие из кровотока большого числа эозинофилов и тучных клеток, имеющих иной набор ферментов и цитокинов.

При типичной внебольничной неосложненной пневмонии протеолитическая активность в КВВ не обнаруживается. Незначительная ферментативная активность была обнаружена у лихорадящей больной и у пациента с абсцедирующей пневмонией.

У больных ИЛФ средняя концентрация эластазы составила около 25 % эластазной активности здорового контроля, а активность катепсина G и протеиназы 3 не обнаруживалась. Это может быть связано с выраженными нарушениями легочной функции и с поражением терминального отдела респираторного тракта при ИЛФ, что также может влиять на состав КВВ.

Лишь у одного из пяти обследованных пациентов с бронхоэктазами обнаружилась активность всех трех исследуемых протеиназ. Возможно, локальное воспаление не вносит значительный вклад в состав КВВ. Несмотря на это, факт отсутствия протеиназ в КВВ больных с бронхоэктазами требует дальнейших исследований.

Известно, что у пациентов с муковисцидозом наблюдается существенное увеличение активности эластазы в легких, о чем свидетельствуют имеющиеся данные по анализу мокроты этих больных [24]. В отдельных экспериментах было показано, что в мокроте больных муковисцидозом содержатся все три исследуемых нами фермента в значительных количествах. Исходя из этого, можно предположить, что активности эластазы, протеиназы 3 и катепсина G в КВВ больных муковисцидозом должны быть наибольшие. Однако такое утверждение может быть справедливым, если существует прямая корреляция между содержанием веществ в бронхиальном секрете и в КВВ. Как показали результаты проведенного нами исследования, такая корреляция при муковисцидозе отсутствует, так как в КВВ эти протеиназы присутствуют в следовых количествах. Только у одного из шести обследованных больных муковисцидозом в КВВ была обнаружена минимальная активность эластазы. Возможно, это связано с тем, что бронхиальный секрет у больных муковисцидозом очень густой и протеиназы не могут попадать в выдыхаемый воздух.

Методом линейного корреляционного анализа была выявлена связь между активностью нейтрофильной эластазы и катепсина G в КВВ у больных БА ($r = 0,70$; $p = 0,04$) и тенденция к существованию связи между содержанием эластазы и катепсина G в КВВ у больных ХОБЛ ($r = 0,44$; $p = 0,09$). Это указывает на то, что определения одного фермента для оценки протеолитической активности КВВ при патологии легких недостаточно.

Полученные результаты показали возможность определения активности трех исследуемых протеиназ в КВВ здоровых людей и большинства пациентов с патологией легких. Суммарные результаты по измерению активности эластазы, протеиназы 3 и катепсина G в КВВ в норме и при различных заболеваниях органов дыхания наглядно иллюстрируют определенные различия в активностях исследованных протеиназ в КВВ у здоровых субъектов, курильщиков и пациентов с различными заболеваниями легких.

Выводы

1. Комплексное исследование КВВ — неинвазивный метод, позволяющий оценить морфо-функциональное состояние респираторной системы при воспалительных заболеваниях органов дыхания.
2. Уровень pH КВВ у курильщиков и больных с различными заболеваниями легких ниже, чем у здоровых людей, и коррелирует с клиническим течением пневмонии, ИЛФ и БА. При внебольничной пневмонии и обострении БА pH КВВ имеет существенно низкие значения, при лечении его уровень достоверно увеличивается, что указывает на уменьшение активности воспаления в дыхательных путях.

3. Электролитный дисбаланс в виде повышенного выделения легкими натрия и калия и пониженного выделения кальция в КВВ отражает нарушение функции эпителия, участвующего в продукции секрета. Отсутствие достоверных различий в концентрациях электролитов в КВВ у больных муковисцидозом является следствием блокирования эпителия бронхов большим объемом вязкой мокроты в дыхательных путях.
4. Концентрация пероксида водорода в КВВ, определяемого высокочувствительным сенсорным методом, достоверно повышена у больных БА, ХОБЛ, пневмонией и бронхоэктазами по сравнению со здоровыми некурящими и курящими, что указывает на высокую степень активности воспаления в дыхательных путях.
5. Высокая активность нейтрофильной эластазы, протеиназы 3 и катепсина G в КВВ у курильщиков и пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ свидетельствует о выраженности местного воспаления в бронхиальном дереве.

Литература

1. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
2. Antczak A., Kharitonov S.A., Montuschi P. et al. Inflammatory response to sputum induction measured by exhaled markers. *Respiration* 2005; 72 (6): 594–599.
3. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные механизмы сигнализации и патологии легких. Транспорт ионов в клетках эпителия дыхательных путей. *Пульмонология*. 1999; 1: 77–84.
4. Korkmaz B., Attucci S., Moreau T. et al. Design and use of highly specific substrates of neutrophil elastase and proteinase 3. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 30: 801–807.
5. Rosias P.P., Dompeling E., Hendriks H.J. et al. Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15 (1): 4–19.
6. Hunt J.F., Fang K., Malik R. et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 694–699.
7. Ojoo J.C., Mulrennan S.A., Kastelik J.A. et al. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thor* 2005; 60 (1): 22–26.
8. Niimi A., Nguyen L.T., Usmani O. et al. Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough. *Thorax* 2004; 59 (7): 608–612.
9. Torrego A., Cimbollek S., Hew M., Chung K.F. No effect of omeprazole on pH of exhaled breath condensate in cough associated with gastro-oesophageal reflux. *Cough* 2005; 10 (1): 1–4.
10. Carpagnano G.E., Barnes P.J., Francis J. et al. Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest* 2004; 125 (6): 2005–2010.
11. Гельцер Б.И., Кривенко Л.Е., Невзорова В.А., Лукьянов П.А. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии. *Тер. арх.* 2000; 72 (3): 46–50.
12. Gessner C., Kuhn H., Seyfarth H.J. et al. Factors influencing breath condensate volume. *Pneumologie*. 2001; 55 (9): 414–419.
13. Хасина М.Ю. Минеральный обмен легких в условиях нормы и острого воспаления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток; 2004.
14. Fukuda N., Jayr C., Lazrak A. et al. Mechanisms of TNF-alpha stimulation of amiloride-sensitive sodium transport across alveolar epithelium. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280 (6): L1258–L1265.
15. Griese M., Noss J., Schramel P. Elemental and ion composition of exhaled air condensate in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (3): 136–142.
16. Nowak D., Kalucka S., Bialasiewicz P., Krol M. Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) by healthy subjects. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 30 (2): 178–186.
17. Kostikas K., Papatheodorou G., Psathakis K. et al. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest*. 2003; 124 (4): 1373–1380.
18. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1042–1046.
19. Loukides S., Bouros D., Papatheodorou G. et al. The relationships among hydrogen peroxide in expired breath condensate, airway inflammation, and asthma severity. *Chest* 2002; 121 (2): 338–346.
20. Majewska E., Kasielski M., Luczynski R. et al. Elevated exhalation of hydrogen peroxide and thiobarbituric acid reactive substances in patients with community acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2004; 98 (7): 669–676.
21. Loukides S., Horvath I., Wodehouse T. et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 991–994.
22. Garey K.W., Neuhauser M.M., Robbins R.A. et al. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Chest* 2004; 125 (1): 22–26.
23. Almonacid C., Izquierdo J.L., Perez J. et al. Inflammatory markers in exhaled breath condensate of two COPD phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (suppl. 49): A1767.
24. Sagel S.D., Kapsner R., Osberg I. et al. Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (8 pt 1): 1425–1431.

Поступила 07.07.06
© Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., 2006
УДК 616.24-008.7-07

Г.В.Неклюдова, А.Л.Черняев, А.В.Черняк, М.В.Самсонова, И.Ю.Тарасенко, А.В.Быканова, Ж.К.Науменко

Морфо-функциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

G.V.Neklyudova, A.L.Chernyaev, A.V.Chernyak, M.V.Samsonova, I.Yu.Tarasenko, A.V.Bykanova, Zh.K.Naumenko

Morphological and functional disorders of pulmonary arteries in secondary pulmonary hypertension due to COPD

Summary

We searched relationship between lung function parameters, pulmonary artery systolic pressure (PAPsys) and structural disorders of pulmonary arteries in patients with secondary pulmonary hypertension due to COPD.

Morphometry of pulmonary arteries was performed in resected lung tissue samples of 9 patients (1 female, 8 males, the mean age 55.9 ± 9.6 yrs) suffering from severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and underwent lung volume reduction surgery. Preoperative examination included spirometry, total body plethysmography, lung diffusive capacity test, Doppler echocardiography with non-invasive measurement of pulmonary artery systolic pressure.

All the patients had severe bronchial obstruction, severe lung hyperinflation, significant reduction in the lung diffusing capacity, alveolar-capillary blockage. PAPsys was 34.6 ± 4.7 mm Hg in average. There were a reduction in the vascular diameter and lumen area, 2.2-fold increase in proportional area of the muscular layer and 8.1-fold increase in proportional area of intima in the structure of the vascular walls in COPD patients compared to controls. The structural changes of pulmonary arteries reliably correlated both to PAPsys and functional parameters of lung hyperinflation. Pulmonary arterial hypertension was moderate and did not occur in all cases of severe bronchial obstruction with significant structural alteration of the lung vessels. We concluded that pulmonary artery hypertension in severe obstructive patients is caused by the structural disorders of pulmonary artery branches due to lung emphysema.

Резюме

Проведена оценка взаимосвязи параметров внешнего дыхания, систолического давления в легочной артерии и изменений структуры легочных артерий у больных с вторичной легочной гипертензией, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведено морфометрическое исследование легочных артерий в удаленной во время операции (хирургической редукции объема легких (ХРОЛ)) легочной ткани 9 больных (1 женщина и 8 мужчин, средний возраст — $55,9 \pm 9,6$ лет) (ХОБЛ) тяжелого течения. Предоперационное исследование включало спирометрию, общую бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, неинвазивную доплероэхокардиографическую оценку гемодинамики с измерением систолического давления в легочной артерии.

Все больные имели тяжелые обструктивные нарушения легочной вентиляции, выраженную гиперинфляцию легких, значительное снижение диффузионной емкости легких, наличие альвеолярно-капиллярного блока. Систолическое давление в легочной артерии составило $34,6 \pm 4,7$ mmHg. При морфометрии выявлено уменьшение диаметра и площади просвета сосудов, увеличение доли площади мышечного слоя (в 2,2 раза) и доли площади интимы (в 8,1 раз) в структуре сосудистой стенки у больных ХОБЛ в отличие от группы сравнения. Изменения структуры легочных артерий достоверно коррелировали как с величиной СДЛА, так и с функциональными признаками гипервоздушности легких.

Полученные результаты показали, что несмотря на значительную перестройку легочных сосудов при тяжелых обструктивных нарушениях легочная гипертензия развивается не у всех больных, причем повышение давления в легочной артерии носит умеренно выраженный характер; развитие легочной гипертензии у больных с выраженными обструктивными нарушениями обусловлено перестройкой ветвей легочных артерий, которая связана с эмфиземой легких.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из главных причин заболеваемости и смертности современного общества. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции (*GOLD*, 2003) [1].

Одним из серьезных осложнений ХОБЛ является развитие легочной гипертензии. Появление признаков легочной гипертензии у больного ХОБЛ свидетельствует о выраженном прогрессировании ХОБЛ. Выживаемость таких пациентов значительно снижается [2, 3].

Патогенез развития прекапиллярной легочной гипертензии при ХОБЛ хорошо изучен [4–7]. Однако

работы, посвященные изучению патоморфологической картины легочной гипертензии, носят преимущественно описательный характер. Немногочисленные исследования, в которых проведена количественная оценка ремоделирования легочных артерий и определена связь перестройки сосудов малого круга кровообращения с изменениями кардиореспираторной системы больных ХОБЛ. На наш взгляд, комплексное исследование морфо-функциональных изменений при вторичной легочной гипертензии, обусловленной ХОБЛ, позволит объективизировать данные и определить морфо-функциональные связи изменений кардиореспираторной системы.

Материалы и методы

Были обследованы 9 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелого течения: 1 женщина и 8 мужчин, средний возраст составил $55,9 \pm 9,6$ лет.

Из сопутствующих заболеваний у 6 человек выявлена умеренная артериальная гипертензия, хорошо контролируемая ингибиторами АПФ, кардиоселективными β -блокаторами, диуретиками, и стабильная стенокардия I–II функциональных классов. Признаки нарушения сердечного ритма не выявлены ни у кого из пациентов.

Базовое лечение больных состояло в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, ингаляционном и пероральном приеме муколитических препаратов, антибактериальной терапии.

Всем больным была выполнена хирургическая редукция объема легких (ХРОЛ).

Перед оперативным лечением оценивалось клинико-функциональное состояние всех пациентов.

Всем больным проведена компьютерная томография (КТ) легких.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало в себя проведение общей бодиплетизмографии (VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких), измерение функциональной остаточной емкости (FRC) методом разведения гелия (*Sensor Medics*, США), спирометрию (FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с) и исследование диффузионной способности легких (DLCO) и ее отношения к альвеолярному объему (DLCO / VA). Исследование ФВД проводили на оборудовании *MasterScreen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). Все измерения объемов регистрировались в системе *BTPS*. Полученные данные сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества угля и стали (1993 г.) [8, 9].

Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась при помощи доплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе *Vivid-7* ("GE", США). Определение максимального систолического давления в легочной артерии (СДЛА), проводили в постоянно волновом доплеровском режиме. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости струи трикуспидальной регургитации ($pG = 4V_{\max}^2$, где pG — градиент давления между ПЖ и ПП, а $V_{\max}$ — максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации) [10]. Давление в правом предсердии оценивали, используя метод *B. Kircher et al.* [11]. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП равна систолическому давлению в легочной артерии (ЛА, если нет стеноза ЛА). Доплерэхокардиографическое исследование проводилось в стандартной субкостальной позиции, что поз-

волило всем исследуемым (включая больных с выраженной гиперинфляцией) неинвазивно оценить гемодинамику.

Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) оценивали с помощью временных параметров систолического потока в ЛА [12]. Определяли отношение времени ускорения потока (АТ) в выносящем тракте ПЖ к времени выброса (ЕТ). По следующей формуле определяли среднее давление в легочной артерии:

$$Lg(\text{СрДЛА}) = -2,8 \times (\text{АТ} / \text{ЕТ}) + 2,4$$

Определение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) проводилось по методу Симпсона. Исследование трансмитрального и транстрикуспидального потоков с помощью импульсной доплерэхокардиографии позволило оценить диастолическую функцию, соответственно, ЛЖ и ПЖ сердца [11]. Определяли скорость раннего диастолического наполнения желудочков (V_e) и скорость кровотока во время систолы предсердий (V_a).

Используя данные эхокардиографии определяли легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) [13].

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500* (*Radiometer Copenhagen*, Дания). Забор артериальной крови осуществлялся из лучевой артерии с помощью гепаринизированного шприца.

Для сравнения морфометрических показателей сосудистых изменений были использованы гистологические препараты 10 мужчин (средний возраст $41,1 \pm 4,8$ лет), погибших в результате несчастных случаев, не связанных с патологией сердечно-легочной системы.

Для гистологического исследования из удаленной во время операции легочной ткани (верхние сегменты правого и левого легкого) отбирали по 4 кусочка. В группе сравнения брали по 1 кусочку из каждой доли легких. Гистологическая проводка материала осуществлялась по общепринятой методике. Кусочки заливали в парафин. Приготавливались срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином. Морфометрическое исследование сосудов проводили на автоматизированной системе *Leica*. На препаратах, окрашенных пикрофуксином и фукселином, измеряли наружный (Днаруж) и внутренний (Двн) диаметр ЛА, их площадь (Снаруж, Свн), толщину и площадь интимы (Динт, Синт), меди (Дмед, Смед) артерий, их долю в общей площади сосуда, толщину и площадь стенки сосуда (Дст, Сст).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. При статистической обработке результатов рассчитывали среднее значение показателей и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий показателей между группами определяли при помощи критерия *Mann–Whitney U-test*. Корреляционную зависимость рассчитывали

по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При КТ легких определялись признаки буллезной и центролобулярной эмфиземы легких, занимающей в среднем $12,8 \pm 9,0$ % объема легких, диффузное усиление легочного рисунка, уплотнение и фиброзные изменения корней легких. Очаговых изменений легочной ткани не обнаружено ни у одного из пациентов.

ФВД

Функциональное исследование внешнего дыхания выявило признаки тяжелых обструктивных нарушений легочной вентиляции, генерализованную обструкцию, выраженную гиперинфляция легких, значительное снижение диффузионной емкости легких, наличие альвеоларно-капиллярного блока (табл. 1). В среднем по группе было выявлено умеренное снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови, однако у 2 обследованных лиц этот показатель был ниже 55 mmHg.

Эхокардиографическое исследование

При эхокардиографическом исследовании у всех обследованных больных были исключены пороки митрального клапана, врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, стенозы легочной артерии), заболевания, первично поражающие миокард (дилатационная кардиомиопатия, хронический миокардит), наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ.

СДЛА в среднем по группе составило $34,6 \pm 4,7$ mmHg. Повышение СДЛА было выявлено у 6 обследованных, дилатация ПЖ сердца отмечена у 5 пациентов, а ПП — у 4 обследованных больных. Гипертрофия свободной стенки ПЖ обнаружена у 4 больных, в среднем по группе ее величина составила $5,4 \pm 0,1$ мм. Нарушение расслабления ПЖ ($V_e / V_a < 1$) выявлено у 5 больных. Ограничение наполнения правого желудочка ($V_e / V_a > 2$) не было выявлено у обследованных больных.

Таблица 1
Функциональные показатели внешнего дыхания

Показатель	ХОБЛ
FEV ₁ , %долж.	$24,8 \pm 7,4$
FEV ₁ / FVC	$30,3 \pm 6,6$
VC, %долж.	$69,3 \pm 13,6$
TLC, %долж.	$140,6 \pm 19,8$
RV, %долж.	$284,3 \pm 71,7$
RV / TLC	$67,3 \pm 8,2$
DLCO, %долж.	$36,8 \pm 10,0$
DLCO / VA, %долж.	$39,0 \pm 11,9$
PaO ₂ , mmHg	$66,0 \pm 13,0$
PaCO ₂ , mmHg	$40,8 \pm 6,8$

ЛСС было увеличено и составило $2,83 \pm 0,4$ ед. Вуда (в норме этого показателя не превышает 1,7 ед. Вуда).

У всех обследованных лиц показатели систолической функции ЛЖ не были изменены, в среднем ФВ составила $67,4 \pm 4,9$ %. Нарушение диастолической функции ЛЖ I типа ($V_e / V_a < 1$, "нарушенное расслабление") было выявлено у 6 больных в то время, как нарушение диастолической функции ЛЖ II типа ($V_e / V_a > 2$, "ограничение наполнения") не было выявлено ни у одного больного.

Морфометрическое исследование легочных сосудов

При морфометрическом исследовании легочных сосудов были получены следующие данные (табл. 2):

Средний наружный диаметр исследуемых сосудов соответствует диаметру легочных сосудов в группе сравнения. Выявлены достоверные отличия морфометрических показателей легочных сосудов у больных ХОБЛ и у группы сравнения. Так, диаметр просвета сосудов у больных ХОБЛ в 2,2 раза меньше, а площадь — в 3,4 раза меньше, чем в группе сравнения, при этом наибольшая доля в структуре сосудистой стенки приходится на мышечный слой ($41,9 \pm 5,2$ %). При ХОБЛ доля площади мышечного слоя в 2,2 раза больше, чем в группе сравнения. Наибольшие изменения касаются интимы, так доля площади интимы в 8,1 раз больше, чем в группе сравнения.

Корреляционный анализ

При корреляционном анализе выявлены достоверные и значимые связи между функциональными признаками гипервоздушности легких и размерами ПП (табл. 3), а также между величиной удельной диффузионной способности легких и СДЛА ($r = -0,57$, $p < 0,05$).

Выявлены достоверные корреляционные связи между СДЛА, СрДЛА и морфометрическими пара-

Таблица 2
Морфометрическое исследование легочных сосудов

Параметр	Группа сравнения	ХОБЛ
Днаруж, мкм	$67,2 \pm 2,4$	$64,3 \pm 10,3$
Двн, мкм	$59,6 \pm 3,4$	$26,9 \pm 9,4^*$
Дст, мкм	$7,6 \pm 1,7$	$49,4 \pm 9,4^*$
Снаруж, усл. ед.	4863 ± 356	5198 ± 1272
Свн, усл. ед.	3807 ± 401	$1116 \pm 614^*$
Сст, усл. ед.	484 ± 91	$3325 \pm 937^*$
Синт, усл. ед.	181 ± 32	$1077 \pm 396^*$
Смед, усл. ед.	874 ± 48	1253 ± 412
Синт / Снаруж	$0,78 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,07^*$
Свн / Сст	$7,9 \pm 1,4$	$0,31 \pm 0,10^*$
Двн / Днаруж	$0,89 \pm 0,07$	$0,40 \pm 0,09^*$
Двн / Дст	$7,8 \pm 1,6$	$0,53 \pm 0,11^*$
%просвета	$76,6 \pm 3,1$	$23,9 \pm 7,0^*$
%инт	$4,2 \pm 0,8$	$34,2 \pm 9,1^*$
%мед	$19,2 \pm 1,5$	$41,9 \pm 5,2^*$

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 3
Корреляционные связи между функциональными показателями легких и размерами ПП

Параметры	ПП ширина	ПП длина
FRC	0,35	0,76*
TLC	0,48*	0,80*
RV	0,31	0,73*

Примечание: * — $p < 0,05$.

метрами артериол (табл. 4). Отношение диаметра просвета к толщине стенки сосуда (Dвн / Dст) значимо коррелировало с величиной длины ПП, измеренного эхокардиографически ($r = -0,69$, $p < 0,05$).

Величина ЛСС обратно коррелировала с долей просвета от общей площади сосуда: $r = -0,94$, $p < 0,05$.

Такие функциональные параметры, как FRC, TLC, RV, также достоверно коррелировали с морфометрическими параметрами артериол (табл. 5).

В исследуемой группе не были выявлены корреляционные связи между морфометрическими характеристиками легочных артериол и газовым составом артериальной крови.

Обсуждение

Морфометрическое исследование показало, что у больных ХОБЛ тяжелого течения с рентгенологическими признаками эмфиземы имеет место ремоделирование легочных артериол, происходящее за счет их мускуляризации и утолщения интимального слоя сосудистой стенки.

В литературе обсуждаются несколько возможных причин ремоделирования легочных сосудов. Одной из причин является альвеолярная гипоксия, которая способствует клеточной пролиферации и высвобождению факторов роста. В проведенном исследовании нам не удалось выявить значимой корреляционной связи между уровнем гипоксемии и изменениями сосудистой стенки легочных артериол, а также выраженностью легочной гипертензии. В исследовании *S.M.Scharf et al.* [14] также не была выявлена достоверная связь между величиной PaO_2 и выраженностью легочной гипертензии, в то время как *M.Doi et al.* [15] у больных с выраженной гипоксемией ($PaO_2 < 55$ mmHg) эта связь была установлена. Вероятно, данное различие в полученных результатах объясняется тем, что в нашем исследовании, как и в исследовании *S.M.Scharf* [14], были обследованы ли-

Таблица 4
Корреляционные связи между морфометрическими параметрами артериол и СДЛА и СрДЛА

Параметры	СДЛА	СрДЛА
Dвн	-0,85*	-0,79*
Свн	-0,77*	-0,74*
Dвн / Dнаруж	-0,69*	-0,65

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 5
Корреляционные связи между морфометрическими параметрами артериол и функциональными параметрами легких

Параметры	FRC	TLC	RV
Свн / Снаруж	-0,70*	-0,67*	-0,70*
Свн / Сст	-0,75*	-0,75*	-0,75*
Dвн / Dнаруж	-0,68*	-0,68*	-0,68*
Dвн / Dст	-0,68*	-0,78*	-0,68*

Примечание: * — $p < 0,05$.

ца с менее выраженной артериальной гипоксемией. Так, у больных ХОБЛ PaO_2 в среднем составило 65 mmHg, в нашем исследовании — 66 mmHg. По мнению *R.Kessler et al.* [16], у больных ХОБЛ с уровнем PaO_2 более 60 mmHg гипоксическая вазоконстрикция не играет ведущую роль в развитии легочной гипертензии.

Помимо гипоксии сигаретный дым может быть важным фактором, вызывающим перестройку легочных сосудов. *H.S.Sekhon et al.* [17] в своем исследовании продемонстрировали, что у крыс ингаляции сигаретного дыма вызывали пролиферацию клеток сосудистой стенки. *V.I.Peinado et al.* [18] выявили увеличение воспалительной инфильтрации в ЛА курильщиков и больных ХОБЛ. В обследованной нами группе больных ХОБЛ практически все больные были длительно курящими людьми, за исключением одного пациента. Так что, наряду с гипоксией фактор курения мог оказывать влияние на перестройку сосудистой стенки ЛА.

В работе *S.Santos et al.* [19] не выявлены значимые изменения меди легочных сосудов, а уменьшение просвета ЛА было обусловлено утолщением интимального слоя сосудистой стенки. Вероятно, разница в результатах может объясняться тем, что в нашем исследовании больные имели более тяжелые обструктивные нарушения ($FEV_1 = 24,8 \pm 7,4$ %долж. против 66 ± 10 %долж. в исследовании *S.Santos et al.* [19]), более выраженные признаки гиперинфляции ($RV = 284,3 \pm 71,7$ %долж. против 145 ± 18 %долж.; $TLC = 140,6 \pm 19,8$ %долж. против 102 ± 10 %долж.), изменения диффузионной способности легких ($DLCO = 36,8 \pm 10,0$ %долж. против 86 ± 18 %долж.) и снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови ($PaO_2 = 66,0 \pm 13,0$ mmHg против 85 ± 9 mmHg). Таким образом, на начальных этапах болезни происходит повреждение интимы сосудов. Однако, при прогрессировании заболевания, в присутствии выраженной альвеолярной гипоксии, при недостатке выработки эндотелием релаксирующих факторов, развивается гипертрофия мышечного слоя.

Результатом перестройки сосудистой стенки является значимое, более чем в 3 раза, уменьшение просвета легочных артериол, которое ведет к увеличению ЛСС и, следовательно, к повышению давления в ЛА. Однако значительное уменьшение просвета легочных артериол не сопровождается столь же

значимым повышением давления в системе малого круга кровообращения. Несмотря на выраженные функциональные изменения со стороны легких, а именно, выраженные обструктивные нарушения, гиперинфляцию легких, снижение диффузионной способности легких, повышение СДЛА носило умеренно выраженный характер и определено в 67 % наблюдений. Наши данные сопоставимы с результатами, полученными в исследовании *E. Weitzenblum et al.* [20].

Причина этого до конца не изучена. Возможно, это объясняется тем, что суммарная площадь поперечного сечения легочных сосудов изменена несильно за счет открытия сегментов легочной микроциркуляции (рекрутирование), ранее не участвующих в легочном кровотоке. В исследованиях с нагрузочными тестами показано значительное повышение давления в легочной артерии при нагрузке у больных ХОБЛ. *K. Kubo et al.* [21] выявили статистически значимую связь между толщиной стенки ЛА и величиной давления в ЛА при выполнении нагрузочного теста. По мнению исследователей, представленные данные указывают на то, что у больных ХОБЛ вовлечение в легочный кровоток ранее не функционировавших легочных сосудов предотвращает значительное повышение давления в системе ЛА в покое. Однако истощенные компенсаторные возможности и уменьшение растяжимости легочных сосудов не позволяют сдерживать рост легочного артериального давления при нагрузке.

Корреляционный анализ выявил связь выраженности гиперинфляции легких с ремоделированием легочных артериол, а также с появлением признаков легочной гипертензии. Достоверной зависимости между степенью обструкции и величиной СДЛА у обследованных больных получено не было. Таким образом, можно предположить, что при выраженных обструктивных нарушениях лишь появление функциональных признаков эмфиземы легких (гиперинфляция легких, снижение DLCO / VA) может сопровождаться развитием легочной гипертензии.

Таким образом, развитие легочной гипертензии у больных с выраженными обструктивными нарушениями обусловлено перестройкой ветвей ЛА, которая связана с эмфиземой легких.

Несмотря на значительную перестройку легочных сосудов при эмфиземе легких, легочная гипертензия развивается не у всех больных, причем повышение давления в ЛА носит умеренно выраженный характер.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г.: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2003.
2. *Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al.* Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752–758.
3. *Bishop J.M.* Hypoxia and pulmonary hypertension in chronic bronchitis. *Progr. Respir. Res.* 1975; 9: 10–16.
4. *Замотаев И.П.* Легочно-сердечная недостаточность. М.: Медицина; 1978.
5. *Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al.* Long-term course of pulmonary arterial pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 993–998.
6. *Ландышев И.В.* Хроническое легочное сердце. Благовещенск; 1980.
7. *Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al.* Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; 67: 502–506.
8. *Quanjer Ph.H., Tammeling G., Cotes J.E. et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
9. *Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer Ph.H. et al.* Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 41–52.
10. *Berger M., Haimovitz A., Van Tosh A. et al.* Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 359–365.
11. *Kircher B., Himelman R.B., Schiller M.B.* Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990; Aug 15; 66 (4): 493–496.
12. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68 (2): 302–309.
13. *Abbas A.E., Fortuin F.D., Schiller N.B. et al.* A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1021–1027.
14. *Weitzenblum E., Demedts M.* Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Monogr.* 1998; 7: 180–188.
15. *Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al.* Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 314–322.
16. *Doi M., Nakano K., Hiramoto T., Kohno N.* Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respir. Med.* 2003; 97 (8): 915–920.
17. *Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al.* Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 219–224.
18. *Sekhon H.S., Wright J.L., Churg A.* Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: L557–L563.
19. *Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al.* Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1605–1611.
20. *Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al.* Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–638.
21. *Kubo K., Ge R.L., Koizumi T. et al.* Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir. Physiol.* 2000; 120 (1): 71–79.

Поступила 11.07.2006

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-092

Бронхофонография в диагностике обструктивных нарушений у взрослых больных с заболеваниями легких: возможности метода и перспективы развития

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

Zh.K.Naumenko, A.A.Guseinov, V.S.Malyshev, Z.R.Aisanov, G.V.Nekudova

Bronchophonography for detection of obstructive disorders in adults with lung pathology: possibilities and future development

Summary

One of novel objective methods for evaluating respiratory sounds is bronchophonography (BPhG). We performed a pilot study of diagnostic abilities of BPhG in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Spirometry and total body plethysmography were used as reference methods. The study involved 10 males aged 45 to 72 yrs (57.5 ± 9.2 yrs in average) with COPD. When used spirometry and body plethysmography, severe bronchial obstruction was revealed in 5 (50 %) of the patients, moderate obstruction was revealed in 3 (30 %) and mild obstruction was in 2 (20 %) of the patients. Eight non-smokers not having respiratory pathology (the mean age 54.25 ± 15.35 yrs) were enrolled in the control group. Their lung function parameters measured by the routine methods were within the normal range. "Acoustic equivalent of respiratory muscle work" (AERMW) within various frequency ranges was analyzed under calm and forced breathing. Significant difference was found within low-frequency range and within the total spectrum between the groups. The difference for AERMW within the high-frequency range was not statistically significant between the groups probably due to small sample size. Therefore, BPhG allows detection obstructive disorders of lung ventilation. This is of great importance for adult patients with severe respiratory pathology who are not able to perform forced respiratory maneuvers.

Резюме

Одним из новых методов объективной оценки дыхательных шумов является бронхофонография (БФГ). В ФГУ НИИ пульмонологии были проведены пилотные исследования БФГ у больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), для оценки возможностей диагностики обструктивных нарушений. В качестве стандартов использовались спирометрия и общая бодиплетизмография.

В исследовании приняли участие 10 мужчин с ХОБЛ в возрасте 45–74 лет (средний возраст $57,5 \pm 9,2$ года). При спирографии и бодиплетизмографии тяжелая бронхиальная обструкция выявлена у 5 (50 %) пациентов, умеренная у 3 (30 %) человек, легкая у 2 (20 %) больных. Контрольную группу составили 8 некурящих мужчин в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст $54,25 \pm 15,35$ года) без заболеваний легких. Показатели легочной вентиляции в этой группе были нормальными.

"Акустический эквивалент работы дыхательных мышц" в различных частотных диапазонах был проанализирован при спокойном и форсированном дыхании пациентов. Получены значимые различия в низкочастотном диапазоне и в диапазоне всего спектра. По нашему мнению, достоверных отличий в высокочастотном диапазоне не получено из-за малой численности групп.

Таким образом, БФГ позволяет диагностировать обструктивные нарушения легочной вентиляции. Во взрослой пульмонологической практике такие методики необходимы для тяжелых больных, которые не способны выполнять форсированные дыхательные маневры.

Введение

Аускультация до настоящего времени остается одним из самых традиционных, хорошо известных и популярных методов исследования при заболеваниях легких. Легочные шумы, возникающие при заболеваниях легких, являются объектом пристального внимания со стороны врача уже при первичном осмотре пациента. Однако уровень диагностических ошибок при использовании этого метода заставляет искать новые возможности для объективной оценки дыхательных шумов.

В настоящее время одним из перспективных направлений считаются акустические методы оценки легочных шумов, к числу которых относится и бронхофонография (БФГ). Хорошо известно, что звуки, возникающие при заболеваниях легких, характеризуются усилением или ослаблением, кроме того, мо-

гут возникать дополнительные шумы, например, хрипы. Механизм формирования дыхательных шумов зависит от характера воздушного потока при прохождении по воздухоносным путям. Известны три типа потока: ламинарный, турбулентный и переходный поток.

Ламинарный поток характеризуется однонаправленным движением потока воздуха параллельно стенкам воздухоносных путей. Такой тип потока преобладает при низких скоростях и описывается законом Пуазейля ($V = P \times p \times r^4 / 8 \times \eta \times L$, где V — объемная скорость потока, P — давление, r — радиус трубки, η — вязкость газа, L — длина трубки).

Турбулентный поток — хаотичное движение воздушного потока по дыхательным путям. Данный тип потока преобладает при высоких скоростях движе-

ния. Является ли поток ламинарным или турбулентным определяется числом Рейнольдса ($Re = 2 \times r^2 \times Vd / \eta$, где r — радиус воздухоносной трубки, V — средняя скорость потока, d — плотность газа, η — вязкость газа). При $Re > 2\,000$ поток считается турбулентным, при $Re < 2\,000$ — ламинарным.

Переходный поток является разновидностью турбулентного потока и характеризуется завихрениями, возникающими в местах, препятствующих прохождению воздушного потока. В нормальных физиологических условиях такой тип потока возникает в местах бифуркации дихотомически ветвящегося трахеобронхиального дерева. При патологических изменениях в легких и бронхах такой тип потока будет регистрироваться в местах сужения дыхательных путей. Турбулентный и переходный потоки приводят к образованию низко- и высокочастотных акустических сигналов, которые и можно зарегистрировать при дыхании человека. Для анализа временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при заболеваниях легких, был разработан метод БФГ. В России группой авторов была предложена компьютерная система (*Pattern*), позволяющая регистрировать дыхательные шумы (Способ регистрации высокочастотных дыхательных шумов, В.С.Малышев и соавт., патент РФ № 5062396, бюллетень № 18, 1995 г.) [1, 2]. Впервые в России эта методика использовалась в детской клинической практике для регистрации паттернов дыхания у детей с различными формами хронических заболеваний легких [3]. Необходимость в подобных методиках в детской клинической практике вполне очевидна, так как хорошо известно, что у детей первых пяти лет жизни практически отсутствует возможность объективной оценки функции внешнего дыхания (ФВД). Маленькие пациенты не могут выполнять форсированные маневры, необходимые при традиционном исследовании ФВД, поэтому введение в клиническую практику методов, не требующих строгого выполнения команд врача и сознательного участия пациента, является чрезвычайно важным. Во взрослой клинической практике такие методики крайне необходимы для тяжелых больных, страдающих легочными заболеваниями, которые в силу своего физического состояния не способны выполнять форсированные маневры.

Материал и методы исследования

Методика проведения БФГ проста и не требует усилий от пациента. Датчик, на который надет специальный загубник, помещается в ротовую полость пациента, носовое дыхание перекрывается с помощью носового зажима. Запись бронхофонограммы производится в положении пациента сидя, при спокойном дыхании, в течение короткого промежутка времени (5–7 с). Разработанная компьютерная система позволяет оценить следующие параметры: амплитуду колебаний, длительность вдоха и выдоха, длитель-

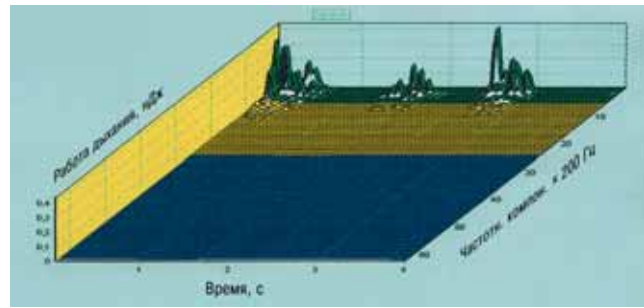


Рис. 1. Временные графики паттерна пациента

ность респираторного цикла, "акустический эквивалент работы дыхания" — это итоговая интегральная характеристика энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического сигнала в течение всего респираторного цикла и его отдельных фаз (рассчитывается как площадь под кривой на БФГ во временной области) и мощность дыхания (рассчитывается как площадь под кривой в частотной области). Воспринимающий датчик позволяет регистрировать сигналы в широком диапазоне частот от 0,2 до 12,6 кГц. Для исключения влияния кардиальных шумов, возникающих при работе сердца, в приборе предусмотрены специальные низкочастотные фильтры, которые позволяют исключить из анализа низкочастотную часть спектра. В результате математической обработки полученных данных аппарат на дисплее компьютера отображает спектр специфических акустических сигналов, возникающих при дыхании человека (рис. 1 и рис. 2). Графическое изображение БФГ называется "паттерн дыхания". Наряду с аппаратной частью, в состав диагностического комплекса входит пакет прикладных программ, позволяющий рассчитать количественные показатели, характеризующие респираторный цикл:

- "акустический эквивалент работы дыхательных мышц" (АРД) в различных частотных диапазонах (АРД0 — нулевой или базовый диапазон (0,2–1,2 кГц), АРД1 — общий диапазон (1,2–12,6 кГц), АРД2 — высокочастотный диапазон (5,0–12,6 кГц) и АРД3 — низкочастотный диапазон (1,2–5,0 кГц)). АРД измеряется в нДж;
- специальные коэффициенты К1, К2 и К3 для более общей оценки получаемых параметров:

$$K1 = \text{АРД1} / \text{АРД0} \times 100$$
 — отражает весь спектр частот;

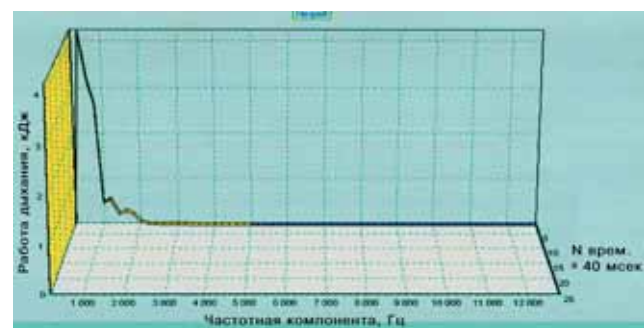


Рис. 2. Частотный паттерн дыхания пациента

$K2 = \text{APD2} / \text{APD0} \times 100$ — высокочастотный диапазон;

$K3 = \text{APD3} / \text{APD0} \times 100$ — низкочастотный диапазон.

Диагностический комплекс *Pattern* одобрен Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 4 заседания комиссии по аппаратам, приборам и инструментам от 28.04.2000 г.) и рекомендован к постановке на производство и применению в медицинской практике.

В ФГУ НИИ пульмонологии, у страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), были проведены пилотные исследования БФГ с использованием компьютерного диагностического комплекса *Pattern* с целью анализа возможности выявления обструктивных нарушений у этой категории больных. В качестве стандартов исследования ФВД были выполнены традиционные методики исследования ФВД — спирометрия и общая бодиплетизмография. Все исследования проводились в утренние часы и всем пациентам были даны стандартные инструкции.

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводились в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) [4] на оборудовании *MasterScreen-Body* (Erich Jaeger GmbH, Германия). Анализировали следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю с (FEV_1), $\text{FEV}_1 / \text{FVC}$, форсированный экспираторный поток 25 %, 50 %, 75 % FVC (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75}), общая емкость легких (TLC), остаточный объем (RV), и RV / TLC , которые выражались в процентах от должных величин (%_{долж.}), рассчитанных по формулам Европейского сообщества угля и стали.

В исследовании приняли участие 10 мужчин с ХОБЛ в возрасте 45–74 лет (средний возраст $57,5 \pm 9,2$ года). Диагноз был поставлен на основании клинической картины заболевания, данных анамнеза, рентгенологической картины и данных функциональных методов исследования. Все пациенты были

Таблица 1
Показатели ФВД у пациентов, принявших участие в исследовании, %_{долж.}

Показатель	Здоровые (N = 8)	Пациенты с ХОБЛ (N = 10)
FVC	113,00 ± 7,3	92,1 ± 6,1
FEV ₁	109,6 ± 6,5	65,0 ± 7,9*
FEV ₁ / FVC	86,9 ± 5,5	55,7 ± 5,9*
M _{75–25}	59,5 ± 5,0	31,9 ± 6,3*
FEF ₂₅	100,4 ± 5,9	43,8 ± 9,7*
FEF ₅₀	94,8 ± 6,3	32,3 ± 6,6*
FEF ₇₅	85,7 ± 6,5	25,9 ± 4,3*
PEF	99,3 ± 6,9	62,0 ± 7,4
TLC	116,0 ± 3,6	123,3 ± 3,7
RV	130,1 ± 10,7	186,7 ± 20,9*
RV / TLC	132,3 ± 9,5	137,7 ± 10,3

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверные различия в показателях у контрольной группы и больных ХОБЛ. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 2
Показатели APD у пациентов, принявших участие в исследовании

	Здоровые (N = 8)	Пациенты ХОБЛ (N = 10)
K1	7,84 ± 2,89	23,19 ± 14,26*
K2	0,33 ± 0,03	0,70 ± 0,56
K3	7,64 ± 2,89	22,49 ± 13,84*
Kf1	65,32 ± 18,38	66,35 ± 32,22
Kf2	6,12 ± 3,14	5,03 ± 3,06
Kf3	55,95 ± 16,61	61,32 ± 29,77

Примечание: * – $p = 0,009$ достоверные различия в показателях у контрольной группы и больных ХОБЛ. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.

курильщиками (стаж курения в среднем составлял 13 пачко-лет). При исследовании ФВД традиционными методами (спирография и бодиплетизмография) — тяжелая степень обструкции была выявлена у 5 пациентов (50 %), умеренная степень — у 3 человек (30 %) и легкая степень — у 2 больных (20 %).

Контрольную группу составили не курящие мужчины (N = 8) в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст $54,25 \pm 15,35$ лет), не имеющие в анамнезе заболеваний легких. При исследовании ФВД методом спирографии и бодиплетизмографии в этой группе не было выявлено никаких нарушений ФВД.

Результаты исследования

При исследовании ФВД стандартными методами — спирометрия и бодиплетизмография — были получены следующие результаты (табл. 1).

Как видно из табл. 1, были получены достоверные отличия между показателями, характеризующими наличие обструктивных нарушений в группах здоровых людей и больных ХОБЛ.

БФГ была выполнена у всех пациентов в тот же день, сразу после проведения спирометрии и бодиплетизмографии. APD в различных частотных диапазонах был проанализирован при спокойном дыхании пациентов в течение нескольких секунд (K1, K2, K3) и при форсированном дыхании (форсированном вдохе и выдохе) (Kf1, Kf2, Kf3). Полученные результаты представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, наблюдаются значимые различия в показателях K1 и K3, т.е. в низкочастотном диапазоне и в диапазоне всего спектра. По нашему мнению, достоверных отличий в высокочастотном диапазоне не было получено из-за малочисленности групп.

Таким образом, проведенное пилотное исследование позволяет предположить, что предложенный метод БФГ и математический расчет позволяют выделить пациентов с обструктивными нарушениями легочной вентиляции.

Обсуждение

Поиск новых функциональных методов исследования, не обременительных для пациентов и позволя-

ющих достаточно точно оценить и объективизировать легочную вентиляцию, остается актуальным и в настоящее время. Многие исследователи и врачи сходятся во мнении, что оценка легочных шумов с помощью фонендоскопа субъективна, а анализ легочных звуков в значительной мере зависит от уровня подготовки и квалификации врача. Чтобы избежать врачебных ошибок и повысить уровень диагностики, необходимы простые, доступные методы исследования, позволяющие объективно оценить клинические данные. Изучение акустических характеристик легочных звуков, в этой связи, является перспективным и многообещающим.

БФГ как метод анализа дыхательных шумов используется и в нашей стране, и за рубежом. В России этот метод был использован для выявления обструктивных нарушений ФВД и оценки их динамики в процессе лечения у детей, страдающих бронхиальной астмой (БА). Полученные результаты показали, что у детей раннего возраста даже без клинических признаков бронхиальной обструкции при выявлении патологических изменений на БФГ можно диагностировать наличие обструктивного синдрома, уточнять тяжесть течения БА [3], кроме того, БФГ позволяет объективно оценивать эффективность лечебных мероприятий у детей первых 5 лет жизни [5].

В Дагестанской медицинской академии были проведены исследования дыхательных звуков с помощью компьютерно-диагностического комплекса *Pattern* у здоровых людей. Авторы отмечают различия показателей АРД и коэффициентов у мужчин и женщин, особенно в низкочастотном спектре [6]. Учитывая, что в нашем исследовании приняли участие только мужчины, мы смогли избежать влияния пола пациентов на полученные результаты.

По мнению зарубежных авторов, анализ респираторных шумов является начальным этапом в диагностике заболеваний легких [7]. Грамотная оценка дыхательных шумов на этом этапе помогает правильно ориентировать дальнейший диагностический поиск и в короткие сроки поставить диагноз. Многие авторы подчеркивают, что данные анализа дыхательных шумов хорошо коррелируют с результатами исследований, с помощью таких высокотехнологичных методик как компьютерная томография высокого разрешения [8]. Простота и доступность акустических методов исследования позволяет оценивать динамику лечения и по мере необходимости вмешиваться в лечебный процесс.

Проведенный во Владивостокском государственном медицинском университете сравнительный анализ данных билатеральной БФГ и рентгенографии по выявлению патологического очага в легком позволил авторам сделать вывод, что чувствительность

метода билатеральной БФГ в этом случае составляет 75 %, а специфичность — 87 % [9].

Результаты наших исследований указывают на возможность применения БФГ для выявления обструктивных нарушений у взрослых больных. Учитывая небольшие размеры диагностического комплекса *Pattern*, мы планируем провести подобные исследования у тяжелых больных, непосредственно у постели. Перспективным, на наш взгляд, является и исследование, которое помогло бы ответить на вопрос, можно ли с помощью БФГ оценить степень обструкции и определить уровень обструктивных нарушений. Кроме того, планируется проведение дальнейших исследований, направленных на поиск показателей БФГ, позволяющих выделить рестриктивные нарушения.

Литература

1. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицин М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 2: 33–39.
2. Гусейнов А.А. Акустический анализ дыхательных звуков у здоровых лиц. В кн.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания и 1-го Учредительного конгресса Евразийского респираторного общества. М.; 2005. № 792. 215.
3. Малышев В.С., Ардашникова С.Н., Каганов С.Ю. и др. Способ регистрации дыхательных шумов. Пат. РФ №5062396. Бюл. изобрет. 1995. 18.
4. Малышев В.С., Дементьева Г.М., Рюмина И.И. и др. Компьютерный диагностический комплекс "Паттерн". В кн.: Тезисы докладов Международной науч.-техн. конф. "Физика и радиоэлектроника в медицине и биотехнологии". Владимир; 1996. 36–37.
5. Молдованова Л.М., Кулаков Ю.В., Коренбаум В.И. Билатеральная бронхофонография — акустический метод выявления патологического очага в легком. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. № 18. 306.
6. Elphick H.E., Lancaster G.A., Solis A. et al. Validity and reliability of acoustic analysis respiratory sounds in infants. Arch. Dis. Child. 2004; 89 (11): 1059–1063.
7. European Community for Steel and Coal: standardized lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
8. Kawamura T., Matsumoto T., Tanaka N. et al. Crackle analysis for chest auscultation and comparison with high-resolution CT findings. Radiat. Med. 2003; 21 (6): 258–266.
9. Uzunova A.N., Geppe N.A. The role of computer acoustic complex in revealing bronchial obstruction syndrome (BOS) in early childhood. Jn: 3 rd Congress of European Region International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) and 14-th National congress on lung diseases, Moscow; 2004; 977: 255.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.24-036.12-053.8-07:616.233-073.75

Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Лаборатория клинической и экспериментальной биофизики, г. Москва

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

Dynamics of nitric oxide (NO) metabolism in pollinosis and bronchial asthma

Summary

The aim of this study was to investigate total concentrations of stable NO metabolites nitrites and nitrates ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) in exhaled breathe condensate (EBC) for monitoring allergic inflammation in patients with pollinosis (P) and bronchial asthma (BA) before and after seasonal allergen exposure and under the preliminary therapy with N-acetylcysteine (NAC).

We used spirometry, bronchodilating or challenge tests, allergic skin tests, $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ measurement in EBC. The study involved 113 non-smoking patients, of them 27 patients with P, 30 BA+P patients not receiving antioxidative treatment, and 25 BA+P patients who took NAC (100 mg daily for 30 days) before the allergic season begins (January to February). The control group included 31 healthy persons. BA patients used β_2 -agonists as needed. EBC was investigated before (January to February) and after (April to May) allergen exposure.

The baseline $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ did not differ between P patients and controls and it was significantly higher in BA+P group compared to the control. After the allergen exposure, this parameter did not change in the control group but significantly increased in both P and BA + P patient groups ($p = 0.02$ and $p = 0.004$, respectively). $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ did not change after the allergen exposure in BA + P patients receiving NAC.

Thus, the $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ in EBC reflects the intensity of oxidative injury and severity of airway inflammation. This method can be applied for monitoring inflammation and efficacy of treatment of atopic patients.

Резюме

Целью настоящего исследования явилось исследование суммарной концентрации стабильных метаболитов оксида азота нитратов и нитритов ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) для оценки атопического воспаления у пациентов с поллинозом (П) и бронхиальной астмой (БА) до и после экспозиции сезонных аллергенов при отсутствии антиоксидантной терапии и на фоне предсезонной терапии N-ацетилцистеином.

Обследование включало спирометрию, бронходилатационный или бронхопровокационный тесты, кожные скарификационные аллергопробы, измерение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ. Обследованы 113 некурящих пациентов: 27 человек с П, 30 больных БА в сочетании с П (БА + П) без антиоксидантной терапии, 25 больных БА+П на фоне предсезонной (январь-февраль) терапии N-ацетилцистеином (100 мг / сутки в течение 30 дней). В контрольную группу вошел 31 практически здоровый человек. Пациенты с БА использовали β_2 -агонисты по необходимости. КВВ исследовался до (январь / февраль) и после (апрель / май) экспозиции аллергенов.

Исходно $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ не различалась у контрольных пациентов и больных с П и была достоверно выше в группе БА+П, чем в контрольной. В контрольной группе $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ после контакта с аллергенами достоверно не изменилась. В группе больных с П и с БА+П без антиоксидантной терапии $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ после экспозиции аллергенов увеличилась ($p = 0,02$ и $p = 0,004$, соответственно). В группе БА + П на фоне предсезонной терапии N-ацетилцистеином $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в сезон поллинии существенно не изменилась. Таким образом, концентрация нитратов и нитритов в КВВ отражает степень свободнорадикального повреждения и тяжесть воспаления в дыхательных путях и может с успехом применяться у пациентов с атопией для мониторинга течения воспаления и эффективности проводимой терапии.

Введение

Распространенность поллиноза в разных странах по данным различных исследований колеблется от 4 до 35 % населения, в некоторых регионах она достигает 80 %. Проявления поллиноза оказывают нежелательное действие на психологическое состояние и социальную жизнь людей, вызывая нарушение когнитивной функции, памяти, способности к обучению, ограничению профессиональной деятельности. Несмотря на кажущуюся безобидность симптомов поллиноза, у большинства больных отмечается склонность к утяжелению симптомов, расширению спектра аллергенов, снижению эффективности проводимой терапии. Поллиноз зачастую является предшественником других заболеваний

дыхательных путей. Симптомы поллиноза отмечаются у 88 % больных бронхиальной астмой (БА). Несвоевременная и неадекватная терапия может ухудшать качество жизни больного, приводить к увеличению прямых затрат на лечение данного заболевания и развитию более тяжелых патологий, приводящих к инвалидизации пациентов [1].

Поллиноз является классическим проявлением IgE-опосредствованной аллергической реакции. Клинические симптомы поллиноза связывают с активацией в ответ на аллерген тучных клеток и с последующей инфильтрацией слизистой полости носа эозинофилами, лимфоцитами, базофилами, а также с вовлечением в процесс аллергического воспаления

эндотелиальных клеток [1]. Литературные данные указывают на увеличение числа активированных эозинофилов в соскобах со слизистой оболочки носа, коррелирующих с выраженностью симптомов заболевания [2]. Активация этих клеток приводит к их дегрануляции и высвобождению медиаторов воспаления, а также к развитию окислительного стресса и усилению генерации активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (АФА) [3, 4].

Дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты может быть оценен по изменению концентрации маркеров окислительного стресса, таких как пероксид водорода, нитраты, нитриты, нитрозотиолы, нитротирозины и др., в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) при различных заболеваниях респираторного тракта [5]. Наиболее стабильными из указанных метаболитов являются нитрат и нитрит анионы, в определенной мере отражающие уровень синтеза оксида азота [6]. КВВ представляет собой жидкость, полученную в результате конденсации паров выдыхаемого воздуха, и состоит из конденсированных паров воды и диспергационных частиц с поверхности респираторного тракта. Наиболее вероятным местом образования диспергационных частиц являются верхние дыхательные пути, где имеется высокая турбулентность воздушного потока. Сбор конденсата является неинвазивной и необременительной процедурой для пациента.

Целью настоящего исследования явилось выявление возможности применения метода определения суммарной концентрации нитратов и нитритов ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) в КВВ для оценки динамики атопического воспаления у пациентов с поллинозом и БА до и после экспозиции сезонными аллергенами.

Исследование проводилось на базе ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава МЗ и СР.

Материалы и методы

Обследование включало общеклинические методы (анализы крови, мочи, ЭКГ, рентгенография грудной клетки), функциональные методы (кривая поток–объем, бронходилатационный или провокационный тест), кожные аллергопробы (скарификационные пробы), оценку качества жизни, исследование стабильных метаболитов оксида азота (нитратов / нитритов) в КВВ.

Были обследованы 88 некурящих человек. Пациенты с поллинозом составили группу из 27 человек, больные БА в сочетании с поллинозом — 30 человек, в контрольную группу вошел 31 практически здоровый человек. Пациентам с БА разрешалось использование β_2 -агонистов по необходимости.

Во всех группах КВВ исследовался до (январь / февраль) и после (апрель / май) экспозиции аллергенами. $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, с предварительным восстановлением нитратов до нитритов по методике, описанной в работе Е.А.За-

прудновой [6]. У больных с поллинозом и сочетанием поллиноза и БА проводилась оценка качества жизни по опроснику качества жизни больных с аллергическим риноконъюнктивитом (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire — RQLQ*), разработанного E.Juniper et al. в 1992 г. [7].

Результаты

В ходе исследования не было выявлено достоверного изменения $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ до и после контакта с аллергенами в контрольной группе. Среднее значение измеряемого параметра составило здесь $3,6 \pm 0,9$ мкМ до и $4,0 \pm 1,1$ мкМ после экспозиции аллергенов в опытных группах. В группе больных с поллинозом отмечено достоверное увеличение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ после экспозиции аллергенами с $4,4 \pm 1,9$ мкМ до $10,1 \pm 5,4$ мкМ ($p = 0,02$) (рис. 1).

В группе больных БА с поллинозом также было выявлено достоверное увеличение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ с $7,5 \pm 2,8$ мкМ до $19,7 \pm 5,4$ мкМ ($p = 0,004$) (рис. 2). Причем, следует отметить статистически значимое превышение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ до контакта с аллергеном у больных БА с поллинозом ($p = 0,01$) и более выраженное возрастание $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ во время экспозиции аллергенами у этих же больных ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами с поллинозом.

Не обнаружено отличий между измеряемыми показателями в контрольной группе и группе больных поллинозом до контакта с аллергеном. Но выявлено

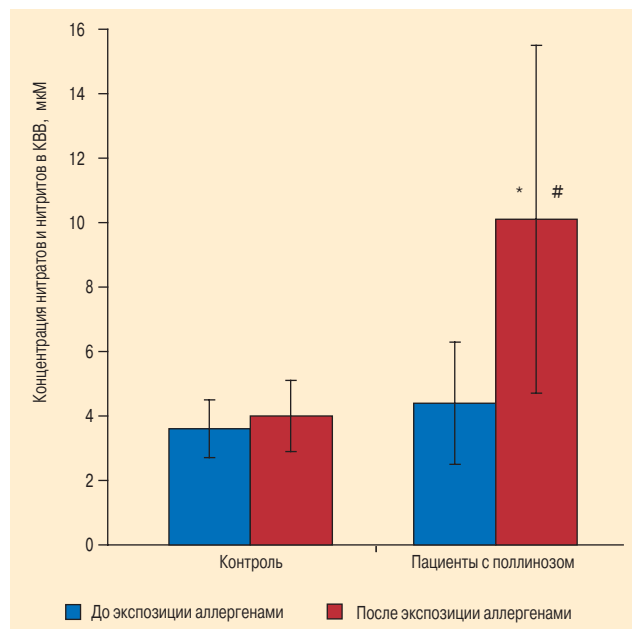


Рис. 1. Динамика изменения суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ у больных с поллинозом до и после сезонной экспозиции аллергенами

В ходе исследования в группе больных с поллинозом отмечено достоверное увеличение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ после экспозиции аллергенами ($p = 0,02$), и не обнаружено отличий между измеряемыми показателями в этой группе до контакта с аллергеном в сравнении с контрольной группой, что может говорить об отсутствии воспалительных изменений респираторного тракта в фазу ремиссии у больных с поллинозом.

— достоверно по сравнению с исходным значением, $p < 0,05$

* — достоверно по сравнению с контрольным значением, $p < 0,05$

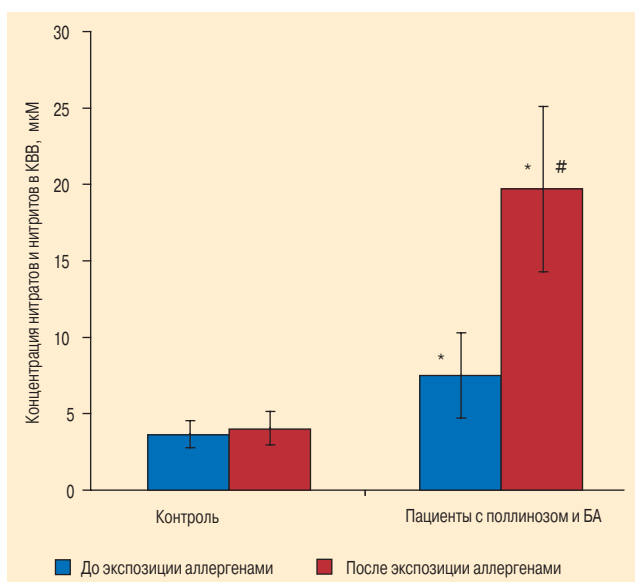


Рис. 2. Динамика изменения суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ у больных БА в сочетании с поллинозом до и после сезонной экспозиции аллергенами

В ходе исследования в группе пациентов с сочетанием БА и поллиноза достоверное увеличение суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ после экспозиции аллергенами по сравнению с исходными значениями ($p = 0,004$).

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

* — достоверно по сравнению с контрольным значением, $p < 0,05$.

достоверное превышение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в группе пациентов с БА и поллинозом по сравнению с контрольной.

По результатам анкетирования индекс качества жизни больных поллинозом и больных с сочетанием поллинозом и БА в сезон полликации составил $1,35 \pm 0,16$ и $1,6 \pm 0,21$ соответственно и достоверно не отличался.

Обсуждение

В фазе ремиссии не обнаружено изменений $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ в группе больных с поллинозом по сравнению с контрольной группой, что указывает на отсутствие воспалительных процессов в респираторном тракте у этих пациентов. В отличие от них у пациентов с сочетанием БА и поллиноза отмечался увеличенный синтез NO в фазу ремиссии аллергического ринита, что связано с текущим воспалением в респираторном тракте или / и с адаптивным изменением уровня синтеза оксида азота у больных БА. Эти результаты согласуются с данными ряда работ по изучению продукции оксида азота в респираторном тракте при БА [5, 6, 8]. Повышенные значения $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ в группах пациентов с поллинозом и сочетанием БА и поллиноза в ходе сезонной экспозиции аллергенами в весенне-летний период свидетельствуют о развившемся аллергическом воспалении и усилении генерации АФА. Активация воспалительных клеток при этих заболеваниях сопровождается помимо усиленной продукции АФК и

АФА, так же выбросом целого спектра медиаторов воспаления, которые вызывают патологические изменения на клеточном и тканевом уровнях [1, 9, 10]. Наблюдаемое у пациентов с сочетанием БА и поллиноза более выраженное увеличение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ связано с увеличением площади респираторного тракта вовлеченного в воспалительный процесс (носоглотки, трахеи, бронхиального дерева) и увеличением концентрации в выдыхаемом воздухе диспергационных частиц с увеличенной концентрацией $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$.

Таким образом, методика определения стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) в КВВ отражает степень свободнорадикального повреждения в респираторных путях и может с успехом применяться у пациентов с атопией для мониторинга течения воспаления.

В ходе исследования в группе больных с поллинозом отмечено достоверное увеличение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ после экспозиции аллергенами ($p = 0,02$) и не обнаружено отличий между измеряемыми показателями в этой группе до контакта с аллергеном в сравнении с контрольной группой, что может говорить об отсутствии воспалительных изменений респираторного тракта в фазу ремиссии у больных с поллинозом.

В ходе исследования в группе пациентов с сочетанием БА и поллиноза обнаружено достоверное увеличение суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ после экспозиции аллергенами по сравнению с исходными значениями ($p = 0,004$).

Литература

1. Павлова К.С., Курбачева О.М. Клинико-экономический анализ терапии больных поллинозом. Пробл. стандартиз. в здравоохран. 2005; 4: 47–55.
2. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999.
3. Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. т. 29. М.; 1991.
4. Thomasi A., Ozden T., Sculachev P. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. (Series I: Life and Behavioural Sciences. Vol. 344). Amsterdam; 2003.
5. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. Biomarkers 2002; 7 (1): 1–32.
6. Запруднова Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2002.
7. Thompson A.K., Juniper E., Maltzer E.O. Quality of life in patients with allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000; 85 (5): 338–347.
8. Вознесенский Н.А. Выдыхаемый оксид азота — биомаркер бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
9. Гриппи М.А. Патофизиология легких. 3-е изд. М.: Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский Диалект; 2001.
10. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т. 1–2.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК [616.248+616.211-002.193]-07:616-008.921.7-074

С.Ю. Чикина, И.Д. Копылев, А.Л. Черняев, М.В. Самсонова, Т.Л. Пашкова, В.В. Чижиков, А.Г. Чучалин

Особенности патологии органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S. Yu. Chikina, I. D. Kopylev, A. L. Chernyaev, M. V. Samsonova, T. L. Pashkova, V. V. Chizhikov, A. G. Chuchalin

Respiratory pathology in former Chernobyl clean-up workers

Summary

Clinical-and-morphological features and course of respiratory pathology occurred after inhalation exposure of radionuclide-containing dust were studied in 41 former Chernobyl clean-up workers aged 42 to 64 (the mean age 47.8 ± 0.7 yrs) compared to patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). As a result, the particular type of pathology referred to as radionuclide-induced pneumopathy has been determined. This term includes progressive exertional dyspnea, reduced local immunity in the bronchial wall, alveolar macrophages burden with radionuclide-containing dust particles, morphological features of pulmonary vasculitis, severe bronchial epithelial dysplasia, and focal lung fibrosis. Moreover, the Chernobyl patients without malignancy were found to have gene molecular injury typical for early-stage lung cancer more frequent than the COPD patients. Relationship between these molecular disorders and number of burden macrophages supposed the leading role of the radionuclide-containing dust for occurrence of the pathology. Separate analysis of the Chernobyl patients' subgroups showed that the efficacy of the treatment programme depended on the time it had been started.

Резюме

Клинико-морфологические проявления и течение респираторной патологии у лиц с ингаляционным поражением радионуклидсодержащей пылью имеют ряд особенностей. Данное исследование проводилось в группе из 41 ликвидатора аварии на Чернобыльской АЭС в возрасте от 42 до 64 лет (средний возраст $47,8 \pm 0,7$ лет). В группу сравнения включены больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Сформулировано понятие радионуклидной пневмопатии, включающей прогрессирующую одышку при физической нагрузке, снижение местного иммунитета в слизистой оболочке бронхов; наличие частиц "чернобыльской пыли" в альвеолярных макрофагах; морфологические признаки легочного васкулита, тяжелые дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия; очаговый пневмофиброз. Кроме того, у ликвидаторов без онкологической патологии раньше и чаще, чем у больных ХОБЛ, выявлялись молекулярно-генетические нарушения, характерные для ранних стадий рака легкого, в клетках бронхиального эпителия. Зависимость этих нарушений от количества альвеолярных макрофагов с пылевыми включениями в БАС позволяют говорить о ведущей роли ингалированной радионуклидсодержащей пыли в их возникновении. Раздельный анализ подгрупп ликвидаторов с разными сроками начала элиминационной терапии показал, что эффективность разработанной лечебной программы зависит от сроков начала лечения после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли.

В апреле 2006 г. исполнилось 20 лет со дня аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), которая стала крупнейшей из всех радиационных катастроф в истории человечества. Радиоактивные осадки выпали на большей части Украины, Белоруссии, западных областей России, ряда стран Европы. Таким образом, проблема радиационного поражения затронула не только лиц, непосредственно работавших в районе ЧАЭС, но и жителей обширных территорий бывшего Советского Союза и Европы. Большинство этих людей пострадало не столько от прямого воздействия радиации, сколько от ингаляции радионуклидсодержащего пылевого аэрозоля, что явилось причиной высокой заболеваемости респираторной патологией [1].

Результаты 12-летнего наблюдения ликвидаторов с хроническими заболеваниями органов дыхания в НИИ пульмонологии Росздрава показали, что клинико-морфологические проявления и течение респираторной патологии у них имеют ряд особенностей.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование проводилось в группе ликвидаторов, состоявшей из 41 человека (все мужчины) в возрасте

от 42 до 64 лет, средний возраст $47,8 \pm 0,7$ ($M \pm SE$) года, из них 90,2 % курильщики со стажем курения в среднем $21,8 \pm 2$ пачко-лет. Длительность заболевания от момента появления первых респираторных жалоб составила в среднем $14,3 \pm 0,4$ года. В группу сравнения были включены больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 37 до 67 лет, в среднем $51,0 \pm 2,0$ года, из них курильщиками были 93 % со средним стажем курения $24,6 \pm 4,5$ года; длительность существования респираторных жалоб была $15,4 \pm 1,9$ года. Достоверных различий между группами по этим показателям не было.

Из 41 ликвидатора 28 человек лечились в НИИ пульмонологии в течение 12 лет — с 1993 г. по 2005 г. (подгруппа с "ранним" началом лечения), из них 12 человек получали лечебные бронхо-альвеолярные лаважи (БАЛ) по специально разработанной для данной категории больных методике [2], и 16 человек лечились без применения БАЛ. Кроме того, все они принимали N-ацетилцистеин в дозе 600 мг / сут. не менее года [3], а также бронхолитики различных групп (теофиллины, ипратропиума бромид, β_2 -агонисты в сочетании с ипратропиума бромидом). Тринадцать ликвидаторов наблюдались в НИИ пульмонологии с 2000 г. и до того времени не получали

систематической терапии по поводу хронической бронхолегочной патологии (подгруппа с "поздним" началом лечения).

Пациенты группы сравнения нерегулярно наблюдались и лечились в медицинских учреждениях по месту жительства теофиллинами и β_2 -агонистами.

Методы

Клиническое обследование. Длительность заболевания хроническим бронхитом определяли анамнестически от момента появления первых респираторных жалоб (кашель, одышка при физической нагрузке). Стаж курения вычисляли по формуле:

$$\text{Pack-years} = \frac{\text{число выкуриваемых за день сигарет} \times \text{число лет курения}}{20}$$

Выраженность одышки при повседневной активности устанавливали ежегодно по шкале *MRC (British Medical Research Council)*.

Функциональное исследование органов дыхания: всем пациентам проводили спирометрию, общую бодиплетизмографию, исследовали диффузионную способность легких на оборудовании *Autobox 6200 DL (SensorMedics, США)*.

Лучевая диагностика: обзорная рентгенография органов грудной клетки проводилась 1 раз в год. При выявлении гистологических признаков очагового пневмофиброза в биоптатах легочной ткани либо при обнаружении нескольких молекулярно-генетических маркеров рака легкого выполнялась компьютерная томография легких на компьютерном томографе *Somatom-CR* с шагом 8 мм и толщиной среза 8 мм.

Бронхологическое исследование проводили гибким бронхоскопом *Olympus* под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина. В ходе бронхологического исследования получали бронхо-альвеолярный смыв (БАС), проводили щеточную биопсию бронхиального эпителия, биопсию слизистой оболочки сегментарных бронхов и трансбронхиальную биопсию легочной ткани.

Морфологические исследования: в бронхобиоптатах изучали изменения бронхиального эпителия, по балльной системе оценивали степень лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронхов (0 баллов — отсутствие лимфоидной инфильтрации, 1 балл — минимальная, 2 балла — умеренно выраженная, 3 балла — массивная лимфоидная инфильтрация). При гистологическом исследовании трансбронхиальных биоптатов оценивали состояние легочной ткани. При цитологическом исследовании БАС определяли процентное содержание альвеолярных макрофагов, имеющих в цитоплазме пылевые включения.

Иммуногистохимическое исследование клеток бронхиального эпителия проводили иммунопероксидазным методом по общепринятой методике с использованием моно- и поликлональных антител к bcl-2 (Дако, Германия), Ki-67 (*Dianova*, Германия), p53 (Дако, Германия), c-myc (*Novo Cartra*, Великоб-

ритания). Результаты реакций оценивали под световым микроскопом в баллах от 1 до 6 для онкогенов bcl-2 и c-myc. В случае ядерной локализации продукта реакции (p53, Ki-67) подсчитывали процентное содержание окрашенных ядер на 300 клеток из различных участков препарата.

Молекулярно-генетическое исследование: в браш-биоптатах бронхиального эпителия методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли следующие молекулярно-генетические маркеры: делеции в локусах 3p12, 3p14.2, 3p21, 3p22-24, 3p25, 9p21, 17p13 и точечные мутации в гене K-ras. ПЦР ставили только на гетерозиготных по данному локусу образцах ДНК, полученных из клеток бронхиального эпителия. Биоптаты с гомозиготной ДНК считались неинформативными. ПЦР проводили с использованием программируемого аппарата PTC-100 (*MJ Research Inc.*). Наличие делеций определяли по снижению не менее чем на 50 % или полному исчезновению интенсивности сигнала, соответствующего одному из аллелей в образце ДНК из исследуемого биоптата, по отношению к таковому в препарате ДНК из лимфоцитов того же пациента.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием стандартных компьютерных программ *Excel* и *Statistica 5.5*, для определения достоверности различий использовались непараметрический U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента, при проведении корреляционного анализа вычисляли коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Клинический статус. Непрерывно-рецидивирующий характер течения хронического бронхита отмечался у всех ликвидаторов независимо от сроков начала лечения. В отличие от них, больные ХОБЛ указывали на четкую смену периодов обострений и ремиссий в течении своего заболевания.

При одинаковом стаже заболевания хроническим бронхитом ($13,7 \pm 0,4$ лет для ликвидаторов с "ранним" началом лечения, $15,3 \pm 0,7$ лет для ликвидаторов с "поздним" началом лечения и $15,9 \pm 2,6$ лет для пациентов с ХОБЛ) длительность существования одышки у ликвидаторов была одинакова и не зависела от сроков начала лечения: $13,0 \pm 0,5$ года при "раннем" и $13,8 \pm 0,9$ лет при "позднем" начале лечения. В группе ХОБЛ этот показатель был почти в 2 раза меньше — $7,1 \pm 1,5$ года. Кашель беспокоил всех пациентов в течение одинакового срока: $13,6 \pm 0,5$ лет у ликвидаторов с "ранним" началом лечения, $14,5 \pm 0,7$ лет у ликвидаторов с "поздним" началом лечения и $16,3 \pm 2,6$ лет в группе ХОБЛ (рис. 1а).

Выраженность одышки в 2005 г. у ликвидаторов с "ранним" началом лечения была в 1,5 раза меньше, чем в другой подгруппе ($1,6 \pm 0,1$ против $2,1 \pm 0,3$ баллов, $p < 0,005$). Одышка у больных ХОБЛ была в несколько раз менее выраженной, чем у ликвидаторов ($0,3 \pm 0,1$ балла) (рис. 1б).

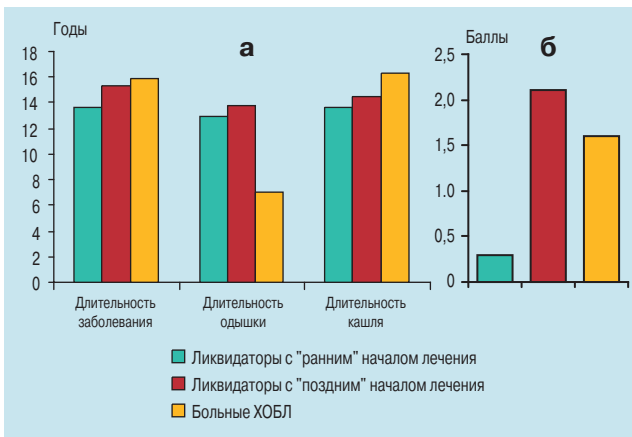


Рис. 1. а — длительность одышки у ликвидаторов и больных ХОБЛ; б — Тяжесть одышки у ликвидаторов и больных ХОБЛ

При оценке динамики одышки за 12 лет наблюдения она возросла в 3,2 раза ($0,5 \pm 0,1$ балла в 1993 г. до $1,6 \pm 0,1$ балла в 2005 г.; $p < 0,005$). У ликвидаторов, получавших и не получавших лечебные БАЛ, одышка нарастала одинаковыми темпами.

Функция внешнего дыхания. Показатели вентиляционной функции легких у ликвидаторов, раньше начавших лечение, к 2005 г. в среднем не выходили за пределы нормальных значений, в отличие от поздно начавших лечиться ликвидаторов и больных ХОБЛ, у которых бронхиальная обструкция выявлялась чаще и была более выражена (табл. 1). Показатели статических легочных объемов были сходными у всех пациентов и не выходили за пределы нормальных величин.

Среднегодовое падение объема форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁) у ликвидаторов, получавших регулярную терапию с 1993 г., составило $-6,42$ мл, а у ликвидаторов, начавших лечиться только в 2000 г., — $-52,81$ мл в год. Выявлена положительная корреляционная связь между основными показателями бронхиальной проходимости и количеством проведенных каждому ликвидатору лечебных БАЛ (для ОФВ₁ $r = 0,62$, $p < 0,05$; для МОС₂₅₋₇₅ $r = 0,64$, $p < 0,05$).

Результаты гистологических исследований. Нормальная структура бронхиального эпителия крайне редко встречалась у ликвидаторов (от 0 до 7,7 % случаев), но наблюдалась у 11 (25 %) больных ХОБЛ.

Обращает внимание, что у "рано" начавших лечиться ликвидаторов по сравнению с подгруппой "позднего" лечения в 1,5 раза реже выявлялась плоскоклеточная метаплазия, в 1,4 раза реже — дисплазия 2-й степени и в 2,2 раза реже — дисплазия 3-й

Таблица 1
Обструктивные нарушения у ликвидаторов и больных ХОБЛ

	Ликвидаторы на фоне лечения, n = 28	Ликвидаторы без лечения, n = 13	Больные ХОБЛ, n = 44
ФЖЕЛ	103,2 ± 3,8	103,9 ± 3,91	101,1 ± 7,5
ОФВ ₁	89,3 ± 3,9	78,7 ± 8,4	81,2 ± 9,2
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	80,4 ± 2,2*	59,8 ± 4,1	62,6 ± 3,6
МОС ₂₅₋₇₅	59,7 ± 9,8	46,1 ± 8,4	56,6 ± 9,2

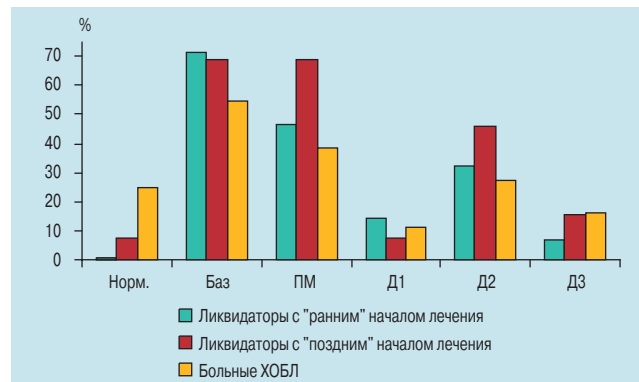


Рис. 2а. Дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия у ликвидаторов и больных ХОБЛ

Здесь и на рис. 2, б: Норм. — нормальный бронхиальный эпителий; Баз. — базальноклеточная гиперплазия; Д1 — дисплазия 1 ст.; Д2 — дисплазия 2 ст.; Д3 — дисплазия 3 ст.

степени (рис. 2а). В то же время за 12-летний период наблюдения у ликвидаторов с "ранним" началом лечения, несмотря на регулярную терапию, отмечается нарастание всех видов дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия (рис. 2б), что можно объяснить продолжающимся воздействием на дыхательные пути такого мощного повреждающего фактора как табачный дым.

Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Первоначально у большинства ликвидаторов (64,3 %) выявлялась крайне скудная лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки бронхов. За 12 лет наблюдения на фоне более раннего начала терапии число таких ликвидаторов уменьшилось до 39,3 %, а частота встречаемости умеренно выраженной и массивной лимфоидной инфильтрации возросла с 14,3 до 28,6 % и с 7,1 до 17,8 % соответственно (рис. 3).

Ликвидаторы с "поздним" началом терапии более чем в половине случаев (61,5 %) имели минимальную лимфоидную инфильтрацию, а массивная лимфоидная инфильтрация у них вообще не встречалась, в то время как ликвидаторы, начавшие лечиться раньше, по интенсивности лимфоидной инфильтрации приближались к больным ХОБЛ (табл. 2).

Патоморфология легочной ткани. В биоптатах легочной ткани у всех ликвидаторов были обнаружены следующие изменения, которые не встречались у обычных больных ХОБЛ: периваскулярная лимфо-

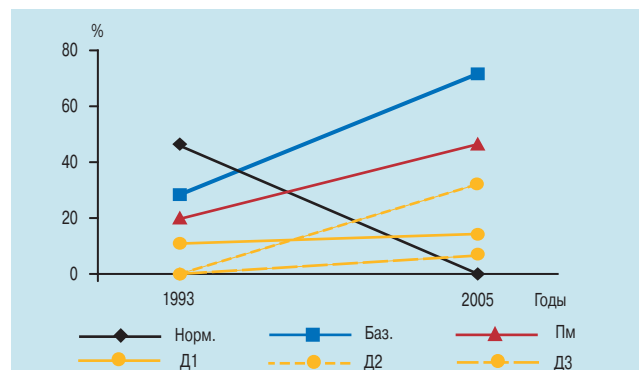


Рис. 2б. Динамика дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия у ликвидаторов

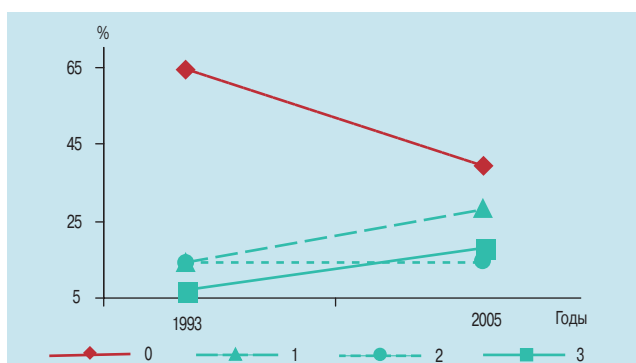


Рис. 3. Динамика лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронхов у ликвидаторов

идная инфильтрация (рис. 4а) и сидерофаги в полостях альвеол (рис. 4б), пролиферация альвеолоцитов II типа, очаговый пневмофиброз.

У ликвидаторов с "поздним" началом лечения сидерофаги обнаруживались в 1,8 раза чаще (в 46,2 % случаев против 25 % в подгруппе ликвидаторов с "ранним" началом лечения), остальные перечисленные изменения встречались с одинаковой частотой в обеих подгруппах.

Цитология БАС. С самого начала наблюдения у ликвидаторов в цитоплазме альвеолярных макрофагов БАС выявлялись радионуклидсодержащие пылевые включения. За период наблюдения на фоне применения элиминационных БАЛ доля таких макрофагов снизилась с $32,0 \pm 4,7$ до $7,4 \pm 1,8$ %, а у ликвидаторов, лечившихся без БАЛ, — с $17,4 \pm 5,4$ % до $5,1 \pm 2,4$ %, что свидетельствует об эффективности более активной элиминационной терапии.

Выявлена обратная корреляционная зависимость между ФЖЕЛ и числом макрофагов с пылевыми включениями до начала лечения ($r = -0,53$; $p < 0,05$), что может подтверждать роль ингалированной "чернобыльской" пыли в развитии вентиляционных нарушений.

У больных ХОБЛ в альвеолярных макрофагах БАС мы находили пылевые включения, обусловленные ингаляцией компонентов табачного дыма, которые значительно отличались от "чернобыльских" по морфометрическим характеристикам.

Результаты иммуногистохимических исследований. Белковый продукт мутантного гена p53 обнаружены у всех ликвидаторов и у 25 % больных ХОБЛ. Ликвидаторы с "ранним" и "поздним" началом лечения мало различались между собой по числу клеток,

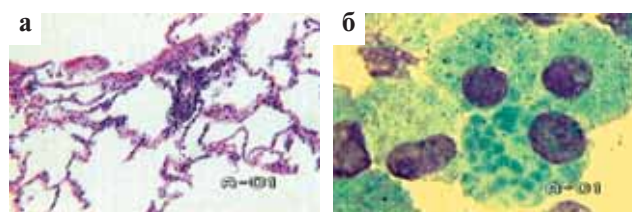


Рис. 4. Изменения в биоптатах легочной ткани у всех ликвидаторов: а — периваскулярная лимфоидная инфильтрация; б — сидерофаги в полостях альвеол

содержащих p53, в то время как при ХОБЛ этот показатель был соответственно в 4 и 5,5 раз ниже.

Онкоген bcl-2 также был найден у всех пациентов (100 % случаев). Интенсивность положительного окрашивания на онкоген bcl-2 у ликвидаторов была в 1,3–1,4 раза выше, чем при ХОБЛ, независимо от сроков начала лечения.

Онкоген c-myc выявляли у 91,7 % ликвидаторов и у 100 % больных ХОБЛ, причем число содержащих его клеток было сходным у всех пациентов.

Маркер пролиферации Ki-67 находили в бронхиальном эпителии у 100 % пациентов, но у ликвидаторов число клеток с положительной реакцией на Ki-67 в 2,6–2,7 раз превышало таковое у больных ХОБЛ.

Таким образом, все перечисленные иммуногистохимические маркеры, ассоциированные с раком легкого и пролиферацией бронхиального эпителия, имели тенденцию к более частому появлению у ликвидаторов независимо от сроков начала лечения, чем у больных ХОБЛ.

Результаты молекулярно-генетических исследований. Молекулярно-генетические нарушения в клетках бронхиального эпителия наиболее часто выявлялись у ликвидаторов с более поздним началом лечения (в среднем $1,9 \pm 0,5$ нарушения на 1 человека), несколько реже — у ликвидаторов с более ранним началом лечения (в среднем $1,6 \pm 0,4$ нарушения на 1 человека). У больных ХОБЛ частота молекулярно-генетических нарушений была достоверно ниже — $0,6 \pm 0,2$ нарушений на 1 человека ($p < 0,05$ для обеих подгрупп ликвидаторов).

Самые значительные различия получены для делеций в локусах 3p14.2, 3p21 и 3p22-24, остальные молекулярно-генетические изменения встречались в обеих подгруппах ликвидаторов примерно с одинаковой частотой и гораздо реже — у больных ХОБЛ (рис. 5).

Обнаружена прямая корреляционная связь между числом молекулярно-генетических нарушений у ликвидаторов и наличием очагового пневмофиброза ($r = 0,45$, $p < 0,05$), а также процентным содержанием альвеолярных макрофагов с пылевыми включениями в БАС ($r = 0,44$, $p < 0,007$).

Обсуждение

В отличие от обычных больных ХОБЛ, ликвидаторы с поражением респираторной системы имеют ряд клинико-морфологических особенностей в проявлениях

Таблица 2
Выраженность лимфоидной инфильтрации у ликвидаторов и больных ХОБЛ

Баллы	Ликвидаторы на фоне лечения, n = 28	Ликвидаторы без лечения, n = 13	Больные ХОБЛ, n = 44
0	11 (39,3 %)	8 (61,5 %)	19 (43 %)
1	4 (14,3 %)	4 (30,8 %)	7 (15,9 %)
2	8 (28,6 %)	1 (7,7 %)	14 (31,8 %)
3	5 (17,8 %)	0	7 (15,9 %)



Рис. 5. Частота молекулярно-генетических нарушений у ликвидаторов и больных ХОБЛ

и течении этой патологии, на которые в той или иной мере обращали внимание многие исследователи.

Исследователи, занимающиеся состоянием органов дыхания у ликвидаторов Чернобыльской аварии, не раз отмечали, что одышка у этих пациентов преобладает над остальными респираторными жалобами, достигая 92–100%-ной распространенности [1, 2, 4]. Согласно Глобальной Инициативе по ХОБЛ (GOLD), наличие одышки при физической нагрузке наряду с кашлем и мокротой являются характерными симптомами ХОБЛ. Вместе с тем, для ХОБЛ также характерно наличие необратимой бронхиальной обструкции, причем появление кашля и одышки может опережать возникновение функциональных признаков необратимой обструкции бронхов на несколько лет и, наоборот, встречаются больные ХОБЛ с необратимой бронхиальной обструкцией, у которых нет кашля и мокроты. У ликвидаторов одышка, оцененная в баллах, значительно превосходит одышку у больных ХОБЛ с такими же показателями ФВД и сходным стажем заболевания.

Показательно, что более раннее начало терапии в нашем исследовании привело к значительному замедлению темпов прогрессирования бронхиальной обструкции: среднегодовое снижение ОФВ₁ у ликвидаторов с ранним началом лечения в 8 с лишним раз меньше, чем в другой подгруппе.

Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки бронхов является отражением противомикробного иммунитета, и выраженность ее напрямую зависит от микробной контаминации дыхательных путей. Она играет центральную роль в стимуляции Т-клеточного иммунитета в дыхательных путях и миграции в стенку бронхов клеток, продуцирующих секреторный IgA [5]. Следовательно, слабая выраженность лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки свидетельствует об угнетении иммунных процессов в бронхиальной стенке. На фоне более раннего начала лечения ликвидаторы по выраженности лимфоидной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки бронхов приблизились к больным ХОБЛ, что позволяет говорить о

нормализации иммунных процессов в дыхательных путях.

Многие исследователи обращают внимание на изменения легочных капилляров, связанные с радиационным повреждением эндотелия сосудов [6] и появление сидерина в легочной ткани как результат воздействия аэрополлютантов [7]. Обнаружение частиц сидерина в цитоплазме альвеолярных макрофагов и прямых признаков легочного микроваскулита (периваскулярная лимфоидная инфильтрация) у 35 % ликвидаторов в нашем исследовании могут быть связаны с воздействием на сосудистую стенку ингаляционной "чернобыльской" пыли.

Среди множества молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с ранними стадиями рака легкого, locus 3p14.2 оказался наиболее чувствительным к радиационному воздействию: частота делеций в этом локусе у курящих ликвидаторов оказалась как минимум в 6 раз выше, чем у курящих больных ХОБЛ. Делеция в этом локусе является наиболее ранним молекулярно-генетическим событием при различных канцерогенных воздействиях и собственно раке легкого [8].

Снижение частоты встречаемости делеций в 3p14.2 при более раннем начале лечения можно объяснить активной элиминацией пылевых радионуклидсодержащих частиц из респираторного тракта, имевшей место в этой подгруппе ликвидаторов.

Таким образом, в основном картина хронической респираторной патологии в отдаленном периоде у ликвидаторов совпадает с картиной ХОБЛ у больных без воздействия радионуклидсодержащей пыли. Так, обычному хроническому бронхиту свойственны и одышка при физической нагрузке, и дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия; у курильщиков без опухолевых поражений органов дыхания также могут обнаруживаться мутации гена p53, активация онкогенов bcl-2 и c-myc, антиген Ki-67, делеции в различных локусах короткого плеча 3-й хромосомы [8].

В нашем исследовании ликвидаторы отличались от больных ХОБЛ по частоте встречаемости этих признаков; кроме того, при ХОБЛ отсутствовали морфологические признаки легочного васкулита и очагового пневмофиброза.

На основании этого можно сделать вывод, что у лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидсодержащей пыли в результате аварии на Чернобыльской АЭС, поражение дыхательной системы протекает как своеобразная форма хронической респираторной патологии, которую можно назвать радионуклидной пневмопатией. Этот термин применительно к ликвидаторам впервые использован акад. А.Г. Чучалиным в 1993 г., когда были проведены первые работы по изучению особенностей бронхолегочной патологии у ликвидаторов [9].

Более раннее применение выработанной программы лечения ликвидаторов позволяет снизить темпы прогрессирования одышки, стабилизировать

вентиляционную функцию легких, эффективно элиминировать макрофаги с пылевыми включениями из дыхательных путей, снизить частоту возникновения молекулярно-генетических нарушений, ассоциированных с раком легкого. В то же время даже ликвидаторы с более ранним началом терапии по целому ряду признаков отличаются в худшую сторону от больных ХОБЛ, не подвергавшихся радиационному воздействию, что указывает на недостаточную эффективность лечения, начатого спустя 7 лет после пребывания на ЧАЭС.

Выводы

1. Поражение органов дыхания у ликвидаторов Чернобыльской аварии в отдаленном периоде имеет черты, не свойственные обычным больным ХОБЛ, что позволяет говорить о синдроме радионуклидной пневмопатии.
2. Понятие радионуклидной пневмопатии включает: одышку при физической нагрузке, не соответствующую нарушениям ФВД, которая прогрессирует независимо от вида лечения и скорости элиминации радионуклидсодержащих пылевых частиц из респираторной системы; снижение местного иммунитета в слизистой оболочке бронхов; наличие частиц "чернобыльской пыли" в альвеолярных макрофагах БАС; морфологические признаки легочного васкулита (периваскулярная лимфоидная инфильтрация, сидерофаги в альвеолах); более тяжелые дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия; очаговый пневмофиброз.
3. Выявленные корреляции между долей альвеолярных макрофагов с пылевыми включениями в БАС, с одной стороны, и количеством молекулярно-генетических нарушений в клетках бронхиального эпителия у ликвидаторов и ФЖЕЛ, с другой стороны, подтверждают роль ингаляционной "чернобыльской" пыли в генезе пневмопатии у ликвидаторов, а также в развитии молекулярно-генетических нарушений, характерных для ранних стадий рака легкого.
4. В силу выявленных морфологических и генетических особенностей у ликвидаторов Чернобыльской аварии повышенный риск развития рака легкого.
5. Разработанная программа лечения радионуклидной пневмопатии эффективно снижает скорость прогрессирования этой патологии; эффективность лечения напрямую зависит от сроков его начала после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли.

Практические рекомендации

1. Патогенетическую терапию радионуклидной пневмопатии с использованием лечебных БАЛ и длительного приема N-ацетилцистеина следует

начинать в возможно более ранние сроки после ингаляционного воздействия радионуклидсодержащей пыли.

2. Ежегодно проводить гистологическое исследование слизистой оболочки бронхов для выявления пренеопластических дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия и компьютерно-томографическое исследование легких для выявления очагового пневмофиброза.
3. При обнаружении очагового пневмофиброза и / или тяжелых дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия необходимо иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование с использованием маркеров, ассоциированных с ранними стадиями рака легкого, таких как мутации гена p53, делеции в локусах 3p12, 3p14.2, 3p21, 3p22-24, 3p25, 9p21, 17p13.
4. При выявлении 3 и более молекулярно-генетических маркеров ранних стадий рака легкого на фоне очаговых изменений в легочной ткани рекомендуется торакоскопическое удаление патологического очага.

Литература

1. 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.
2. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8–12.
3. Аммосова С.П., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. и др. Эффективность терапии N-ацетилцистеином в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом. Пульмонология 1998; 1: 14–17.
4. Якушин С.С., Цинкина Г.К., Худина Е.А. Клинические особенности патологии органов дыхания у участников ликвидации аварии на ЧАЭС. В кн.: 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 1995. № 984.
5. Sato A. Basic and clinical aspect of bronchus-associated lymphoid tissue. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000; 38 (1): 3–11.
6. Abid S.H., Maltohra V., Perry M.C. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. Curr. Opin. Oncol. 2001; 13 (4): 242–248.
7. Roy S., Ray M.R., Basu C. et al. Abundance of siderophages in sputum: indicator of an adverse lung reaction to air pollution. Acta Cytol. 2001; 45 (6): 958–964.
8. Wistuba I.I., Lam S., Berhens C. et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89 (18): 1366–1373.
9. Чучалин А.Г. Аэрозольные радионуклидные пневмопатии. Пульмонология 1993; 4: 1–9.

Поступила 11.07.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.2-057:614.876

А.В.Черняк, Е.Л.Амелина, С.Ю.Чикина, А.А.Аппаева, З.Р.Айсанов

Тренировка инспираторных мышц низкой интенсивности у взрослых больных муковисцидозом

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.V.Chernyak, E.L.Amelina, S.Yu.Chikina, A.A.Appaeva, Z.R.Aisanov

Low-intensity inspiratory muscle training in adult cystic fibrosis patients

Summary

Bronchial obstruction and lung hyperinflation in cystic fibrosis (CF) patients increase work of breathing resulting in dyspnea, physical limitation and impaired quality of life. Inspiratory muscle training (IMT) can increase strength and endurance of inspiratory muscles and, consequently, the patients' quality of life.

This work was aimed at evaluating the effects of a 6-week IMT on respiratory muscle function, respiratory mechanics, dyspnea and physical tolerability of adult CF patients.

Twenty CF patients (10 males, 10 females, the mean age, 21.7 ± 3.6 yrs) were enrolled in this prospective controlled randomized study. All the patients have trained at home for 6 weeks with portable Threshold IMT equipment. The inspiratory load was as 30 % of the maximal inspiratory pressure in the study group and 7 sm H₂O in the control group. The examination before and after the 6-week training course included lung function tests, measurements of respiratory muscle strength and inspiratory muscle endurance, assessment of dyspnea with the BDI / TDI scale and of physical tolerability. The study group patients significantly improved lung function, inspiratory muscle function and dyspnea. The control group patients did not demonstrate significant changes in their functional status.

So, we have concluded that the low-intensity IMT can improve strength and endurance of the inspiratory muscles, lung function and dyspnea in CF patients.

Резюме

При муковисцидозе (МВ) обструкция дыхательных путей и гиперинфляция легких увеличивают работу дыхания, что приводит к появлению одышки, ограничению физической работоспособности и снижению качества жизни. Тренировка инспираторных мышц (ТИМ) может увеличить силу и выносливость инспираторных мышц, а также самочувствие этих больных.

Цель работы: оценить влияние 6-недельного курса ТИМ на функцию дыхательных мышц, механику дыхания, степень одышки и физическую работоспособность у взрослых больных муковисцидозом.

Были обследованы 20 больных муковисцидозом (10 мужчин и 10 женщин, средний возраст $22,7 \pm 3,6$). Исследование было проспективным, контролируемым, рандомизированным, в котором пациенты были разделены на две группы. В течение 6 нед. больные в домашних условиях проводили тренировки с помощью портативного тренажера *Threshold IMT*: в основной группе нагрузка составила 30 % максимального инспираторного давления, в контрольной группе нагрузка была минимальной и составила 7 см вод. ст. Пациенты начинали ТИМ после обследования, которое включало исследование функции внешнего дыхания (ФВД), измерение силы дыхательных мышц и выносливости инспираторных мышц, оценку одышки (шкала BDI / TDI) и измерение физической работоспособности. Через 6 нед. пациентам повторили все измерения.

В основной группе через 6 нед. отмечено достоверное улучшение ФВД и функции инспираторных мышц, снижение тяжести одышки.

В контрольной группе достоверных изменений не выявлено.

Таким образом, ТИМ низкой интенсивности приводит к увеличению силы и выносливости инспираторных мышц, улучшает легочную функцию и уменьшает тяжесть одышки у больных МВ.

При муковисцидозе хроническая легочная инфекция, воспалительный процесс и вязкий густой секрет вызывают обструкцию дыхательных путей и замедление опустошения альвеол при выдохе [1], вследствие этого у больных происходит задержка воздуха в альвеолах, приводящая к увеличению объема легких (гиперинфляции легких). Гиперинфляция легких оказывает негативное воздействие на респираторные мышцы, прежде всего на диафрагму: она уплощается, снижается радиус ее кривизны, изменяется ориентация волокон в месте их реберного прикрепления и снижается зона аппозиции. Это приводит к тому, что диафрагма работает в невыгодных с точки зрения механики условиях, т. е. снижена ее способность генерировать силу для изменения объема легких.

На поздних стадиях муковисцидоза развиваются необратимые нарушения структуры легких, такие как формирование булл, снижение радиальной тракции и / или снижение эластичности легких. Это усугубляет нарушения механики дыхания — потребность дышать при более высоком объеме легких повышает эластичную нагрузку на инспираторные мышцы и увеличивает их потребность в кислороде [2]. На фоне продолжающегося повреждения легких возрастание энергетических затрат дыхания приводит к тому, что дыхательные мышцы не в состоянии обеспечить необходимый уровень вентиляции.

Системные проявления заболевания (пониженное питание, отставание в физическом развитии, нарушение структуры / функции скелетных мышц)

также увеличивают вентиляторные потребности и возникает несоответствие между запросом работы инспираторных мышц и способностью эти запросы выполнить. Этот дисбаланс приводит к появлению чувства усилия при дыхании (к одышке), ограничению физической работоспособности и снижению качества жизни. Тренировка инспираторных мышц (ТИМ) может увеличить силу и выносливость инспираторных мышц, а также восстановить баланс между моторным сигналом к мышцам и механическим ответом мышц на него.

Учитывая вышесказанное, целью нашей работы явилась оценка влияния ТИМ на функцию мышц, механику дыхания, степень одышки и физическую работоспособность.

Материалы и методы

Пациенты

Были обследованы 20 больных муковисцидозом (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 18 до 33 лет (средний возраст пациентов $22,7 \pm 3,6$), наблюдаемых в Центре муковисцидоза взрослых на базе НИИ пульмонологии, г. Москва. Все больные не курили.

Диагноз муковисцидоза был установлен на основании клинических критериев и подтвержден положительным потовым тестом и / или генетическим исследованием. Критерием включения в исследование была клиническая стабильность состояния (у пациента не наблюдалось изменений клинических симптомов или пациент прошел активный курс терапии за две нед. до функционального исследования и объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) составлял не менее 90 % от лучших значений за последние 12 мес.). Ингаляции β_2 -агонистов короткого действия или антихолинергических препаратов отменяли за 6 часов до исследования, а β_2 -агонистов пролонгированного действия — за 24 часа.

Для каждого пациента вычисляли индекс *Quetelet* по формуле:

$$\text{индекс массы тела (ИМТ)} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост}^2 (\text{м}).$$

Дизайн исследования

Исследование было проспективным, контролируемым, рандомизированным; пациенты были разбиты на две группы. Исследование продолжалось 6 нед., в течение которых больные обеих групп в домашних условиях проводили тренировки с помощью портативного тренажера: у больных основной группы (10 пациентов) тренировки проводились с нагрузкой низкой интенсивности — инспираторная нагрузка составила 30 % от максимального инспираторного давления, а у больных контрольной группы (10 пациентов) нагрузка была минимальной и составила 7 см. вод. ст. Во время исследования пациенты обеих групп не проводили других физических тренировок. Пациенты начинали тренировки инспираторных мышц после начального обследования, которое

включало в себя исследование функции внешнего дыхания (ФВД), оценку нутритивного статуса, измерение силы дыхательных мышц и выносливости инспираторных мышц. Кроме того, оценивали тяжесть одышки и измеряли физическую работоспособность. Каждые 2 нед. пациенты приходили в лабораторию, и им повторно измеряли силу инспираторных мышц. По окончании 6-недельного курса всем пациентам повторили все измерения.

Исследование было одобрено этическим комитетом института, все пациенты дали свое согласие на участие.

Тренировка инспираторных мышц

И в основной, и в контрольной группах пациенты проводили тренировки с помощью портативных тренажеров инспираторных мышц *Threshold IMT (Respironics, США)*. Тренажер имеет пружинный клапан, который открывается только тогда, когда инспираторное давление, создаваемое пациентом, превышает напряжение пружины. Выдох происходит беспрепятственно через экспираторный подвижный клапан. Тренировки с пороговым инспираторным давлением не зависят от скорости и не требуют регулировки паттерна дыхания, поэтому могут проводиться в домашних условиях. В основной группе инспираторная нагрузка составляла 30 % от измеренной силы инспираторных мышц (P_{Imax}), в контрольной группе пороговая нагрузка была минимальной — 7 см. вод. ст. — и играла роль плацебо. Первый раз тренировку проводили после включения в исследование под руководством медицинского персонала, в дальнейшем пациенты проводили тренировки самостоятельно в домашних условиях по 15 мин 2 раза в день. Пациентам основной группы пороговую нагрузку на тренажере корректировали каждые 2 нед. (на основании измеренной силы инспираторных мышц).

Исследование ФВД

Исследование ФВД — спирометрия и общая бодиплетизмография — проводилось одним и тем же специалистом функциональной диагностики в утренние часы. Всем пациентам были даны стандартные инструкции.

Спирометрические и бодиплетизмографические исследования проводили в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (ATS) [3] на оборудовании *MasterScreen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия)*. Для определения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) делали следующий маневр: быстрый максимально глубокий вдох от функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) до общей емкости легких (ОЕЛ) и затем без задержки дыхания форсированный выдох до остаточного объема легких (ООЛ). Анализировали следующие параметры: ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, СОС_{25–75} (форсированный экспираторный поток между 25 % и 75 % ФЖЕЛ), ЖЕЛ (жизненная ем-

кость легких), ОЕЛ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, ФОЕ, ИЕЛ (инспираторная емкость легких), РОвыд (резервный объем выдоха), которые выражались в процентах от должных величин (%_{долж.}), рассчитанных по формулам Европейского сообщества угля и стали [4].

Исследование силы дыхательных мышц

Силу дыхательных мышц оценивали по давлению, создаваемому ими в результате волевого усилия. Измеряли максимальное инспираторное (P_Imax) и экспираторное (P_Emax) давление в ротовой полости в течение квазистатических коротких (несколько секунд) максимальных инспираторных (проба Мюллера) и экспираторных (проба Вальсальвы) маневров на оборудовании *MasterScreen-Body* (Erich Jaeger GmbH, Германия). Инспираторное давление оценивали на уровне ООЛ, экспираторное давление — на уровне ОЕЛ. При проведении маневров пациент прилагал максимальное усилие, во время измерения максимального экспираторного давления ладони были прижаты к щекам. При исследовании использовали жесткий загубник и носовой зажим.

Проводили 3–5 измерений и записывали лучшие значения P_Imax и P_Emax из трех воспроизводимых попыток. Анализировали абсолютные величины и %_{долж.} [5]. Нормальными значениями считали показатели силы выше 75 %_{долж.}.

Исследование выносливости инспираторных мышц

Для оценки выносливости применяли оборудование и программное обеспечение фирмы *Micro Medical*

(Великобритания). Тест прекращали, когда пациент не мог преодолеть резистивную инспираторную нагрузку и продолжить дыхательные движения. Использовали постоянное инспираторное сопротивление, которое увеличивалось через каждые 3 дыхательных цикла в соответствии с разработанным нами протоколом (табл. 1). Чтобы сопротивление было постоянным, диаметр отверстий, через которые пациент дышал, изменялся в течение исследования. С увеличением потока диаметр также увеличивался, поэтому отношение между давлением и потоком оставалось постоянным. Выдох осуществлялся свободно. Выносливость инспираторных мышц оценивали как общую энергию, затраченную на преодоление инспираторного сопротивления.

Общую энергию вычисляли по формуле:

$$\text{Энергия} = \text{давление} \times \text{поток} \times \text{время (Дж)}.$$

Поток и давление постоянно регистрировались датчиком.

Исследование толерантности к физической нагрузке

Для определения физической работоспособности использовали 6-минутный нагрузочный тест (6MWT). Толерантность оценивали по расстоянию, пройденному за данный интервал времени. Для расчета должных значений применяли формулы [6]:

для мужчин —

$$(7,57 \times \text{Рост (см)}) - (5,02 \times \text{Возраст}) - (1,76 \times \text{Вес (кг)}) - 309 \text{ м};$$

для женщин —

$$(2,11 \times \text{Рост (см)}) - (2,29 \times \text{Возраст}) - (5,78 \times \text{Вес (кг)}) + 667 \text{ м}.$$

Одышка

Выраженность одышки при нагрузке и повседневной деятельности оценивали с помощью шкалы исходного и транзитного индекса одышки (ИИО и ТИО, соответственно) [7]. Во время начального визита измеряли ИИО. Для оценки изменений тяжести одышки по сравнению с исходным уровнем в конце исследования вычисляли ТИО. ИИО, так же как и ТИО, включал в себя три категории нарушений (функциональные нарушения, сложность деятельности и степень усилий). При измерении ИИО каждая категория оценивалась по пятибалльной шкале — от 0 (очень значительные нарушения или отсутствие деятельности / усилий) до 4 (нет нарушений), результаты по категориям суммировались в итоговое значение ИИО от 0 (очень тяжелая одышка) до 12 (отсутствие одышки). При измерении ТИО каждая категория принимала значения от –3 (сильное ухудшение) до +3 (сильное улучшение), включая ноль (без изменений). Результаты по трем категориям также суммировались, ТИО мог составлять от –9 до +9.

Статистический анализ

Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Показатели основной

Таблица 1
Схема исследования выносливости инспираторных мышц

Шаг	Кол-во дыхательных циклов	Сопротивление, кПа / л / сек
1	3	1
2	3	2
3	3	3
4	3	4
5	3	5
6	3	6
7	3	7
8	3	8
9	3	9
10	3	10
11	3	11
12	3	12
13	3	13
14	3	14
15	3	15
16	3	16
17	3	17
18	3	18
19	3	19
20	20	20

и контрольной группы сравнивали по t-критерию Стьюдента для независимых групп или критерию Манна–Уитни. Динамику показателей вентиляционной способности легких, силы и выносливости дыхательных мышц, физическую работоспособность в каждой группе оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых групп. Влияние ТИМ низкой интенсивности на функцию дыхательных мышц, механику дыхания, толерантность к физической нагрузке и одышку оценивали сравнивая изменения в основной и контрольной группах с помощью критерия Манна–Уитни. Для того чтобы выявить взаимосвязь тяжести одышки и показателей респираторной функции, физической работоспособности и функции дыхательных мышц использовали метод Спирмена. Доверительный интервал более 95 % считали статистически достоверным. Статистический анализ проводили с помощью статистического программного обеспечения *Statistica 6.0*.

Результаты

Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим характеристикам (росту и весу), нутритивному статусу, показателям вентиляционной способности легких, силе и выносливости инспираторных мышц,

физической работоспособности и степени одышки (табл. 2).

Влияние ТИМ низкой интенсивности на вентиляционную способность легких, силу и выносливость инспираторных мышц

Исходно сила инспираторных мышц ($P_{\text{max}} < 75 \%$ долж.) была снижена у 40 % больных (в основной группе ($n = 10$) снижение отмечалось в 50 % случаев, в контрольной группе ($n = 10$) — в 30 % случаев). Среднее значение P_{max} составило $80,8 \pm 18,9 \%$ долж. (в основной группе — $76,9 \pm 17,3 \%$ долж., в контрольной группе — $84,7 \pm 20,5 \%$ долж.; табл. 2). В основной группе у 1 пациентки началось обострение заболевания, был проведен курс внутривенной антибактериальной терапии, поэтому она была исключена из исследования. Остальные пациенты полностью прошли курс тренировки в течение 6 недель.

В основной группе после тренировок инспираторных мышц с нагрузкой 30 % от P_{max} отмечали достоверное улучшение бронхиальной проходимости (увеличение ОФВ_1 и СОС_{25-75}), снижение гиперинфляции легких (снижение ФОЕ , увеличение ИЕЛ). Было выявлено увеличение ФЖЕЛ , ЖЕЛ и снижение ООЛ , хотя эти изменения были на границе статистической значимости. ТИМ низкой интенсивности достоверно улучшила функцию инспираторных мышц (сила инспираторных мышц увеличи-

Таблица 2
Характеристика пациентов

	Основная группа ($n = 10$)	Контрольная группа ($n = 10$)	p
Возраст, лет	$22,9 \pm 4,2$	$22,4 \pm 3,0$	0,763
Пол, М / Ж	5 / 5	5 / 5	
Рост, см	166 ± 8	170 ± 8	0,348
Вес, кг	54 ± 7	57 ± 9	0,533
ИМТ, кг / м ²	$19,6 \pm 2,4$	$19,5 \pm 1,8$	0,883
ФЖЕЛ, % долж.	65 ± 18	68 ± 14	0,618
ОФВ ₁ , % долж.	48 ± 17	48 ± 13	0,988
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	63 ± 8	59 ± 7	0,317
ЖЕЛ, % долж.	69 ± 18	71 ± 14	0,742
ОЕЛ, % долж.	120 ± 15	119 ± 13	0,860
ООЛ, % долж.	266 ± 66	260 ± 73	0,836
ООЛ / ОЕЛ, %	57 ± 11	54 ± 11	0,612
ФОЕ, % долж.	157 ± 31	161 ± 32	0,778
Ровыд, % долж.	43 ± 16	58 ± 20	0,081
ИЕЛ, % долж.	80 ± 22	76 ± 16	0,675
P_{max} , % долж.	77 ± 17	84 ± 22	0,414
P_{max} , кПа	$8,6 \pm 1,9$	$9,4 \pm 2,2$	0,379
$P_{\text{Еmax}}$, % долж.	77 ± 20	85 ± 20	0,431
$P_{\text{Еmax}}$, кПа	$9,2 \pm 3,5$	$10,1 \pm 3,8$	0,600
Энергия, Дж	85 ± 40	161 ± 111	0,057
Длительность теста на выносливость, с	209 ± 93	254 ± 141	0,411
S-6MWT, м	598 ± 87	609 ± 85	0,781
S-6MWT, % долж.	78 ± 10	78 ± 11	0,924
Одышка, шкала ИИО	$8,8 \pm 2,4$	$9,5 \pm 1,4$	0,508
исходные функциональные нарушения	$3,0 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,6$	0,963
исходная сложность деятельности	$3,1 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,7$	0,671
исходная степень усилий	$2,7 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,6$	0,247

Таблица 3

Изменение вентиляционной способности легких, функции дыхательных мышц, физической работоспособности и одышки в основной группе (n = 9)

	До ТИМ	После ТИМ	p
ФЖЕЛ, % _{долж.}	62 ± 17	65 ± 18	0,066
ОФВ ₁ , % _{долж.}	45 ± 16	48 ± 18	0,022
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	62 ± 8	62 ± 8	0,549
СОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	18 ± 12	21 ± 14	0,040
ЖЕЛ, % _{долж.}	66 ± 16	68 ± 16	0,080
ОЕЛ, % _{долж.}	119 ± 15	120 ± 14	0,857
ООЛ, % _{долж.}	272 ± 68	266 ± 69	0,063
ООЛ/ОЕЛ, %	58 ± 11	57 ± 11	0,105
ФОЕ, % _{долж.}	160 ± 32	158 ± 32	0,036
ИЕЛ, % _{долж.}	75 ± 18	78 ± 18	0,018
P _{imax} , % _{долж.}	78 ± 18	94 ± 20	0,027
P _{imax} , кПа	8,7 ± 1,9	10,5 ± 2,2	0,027
РЕ _{max} , % _{долж.}	78 ± 21	86 ± 20	0,143
РЕ _{max} , кПа	9,6 ± 3,5	10,5 ± 3,5	0,208
Энергия, Дж	89 ± 41	155 ± 70	0,001
S-6MWT, м	598 ± 92	609 ± 85	0,242

лась на 16 %, $p = 0,027$, выносливость — на 66 Дж, $p = 0,001$). Сила экспираторных мышц и физическая работоспособность существенно не изменились (табл. 3). Динамика изменений механики дыхания, функции дыхательных мышц, физической работоспособности и тяжести одышки не зависела от силы и выносливости инспираторных мышц в начале тренировки. В контрольной группе через 6 нед. не произошло достоверных изменений показателей механики дыхания, функции дыхательных мышц и физической работоспособности (табл. 4).

В группе больных, занимающихся в течение 6 нед. с инспираторной нагрузкой 30 %, было выявлено

Таблица 4

Изменение вентиляционной способности легких, функции дыхательных мышц, физической работоспособности и одышки в контрольной группе (n = 10)

	Исходно	Через 6 нед.	p
ФЖЕЛ, % _{долж.}	68 ± 14	69 ± 12	0,463
ОФВ ₁ , % _{долж.}	48 ± 13	48 ± 13	0,090
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	59 ± 7	60 ± 8	0,379
СОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	19 ± 8	18 ± 9	0,377
ЖЕЛ, % _{долж.}	71 ± 14	73 ± 14	0,050
ОЕЛ, % _{долж.}	119 ± 13	119 ± 12	0,899
ООЛ, % _{долж.}	260 ± 73	253 ± 65	0,156
ООЛ/ОЕЛ, %	54 ± 11	53 ± 10	0,103
ФОЕ, % _{долж.}	161 ± 32	160 ± 28	0,673
ИЕЛ, % _{долж.}	76 ± 16	77 ± 15	0,605
P _{imax} , % _{долж.}	85 ± 20	86 ± 24	0,572
P _{imax} , кПа	9,4 ± 2,2	9,5 ± 2,6	0,580
РЕ _{max} , % _{долж.}	84 ± 19	91 ± 22	0,052
РЕ _{max} , кПа	10,1 ± 3,8	11,1 ± 4,2	0,051
Энергия, Дж	161 ± 111	185 ± 104	0,233
S-6MWT, м	609 ± 85	617 ± 72	0,473

Таблица 5

Изменение вентиляционной способности легких, функции дыхательных мышц, физической работоспособности и одышки в основной и контрольной группах

	Основная группа (n = 9)	Контрольная группа (n = 10)	p
ΔФЖЕЛ, % _{долж.}	3,4 ± 4,8	0,5 ± 2,1	0,027
ΔОФВ ₁ , % _{долж.}	3,1 ± 3,3	0,8 ± 1,4	0,060
ΔОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	0,4 ± 2,0	0,6 ± 2,1	0,935
ΔЖЕЛ, % _{долж.}	2,0 ± 3,1	2,1 ± 3,0	0,870
ΔОЕЛ, % _{долж.}	0,1 ± 2,0	-0,1 ± 2,7	0,935
ΔООЛ, % _{долж.}	-5,2 ± 7,2	-6,8 ± 13,9	0,806
ΔООЛ / ОЕЛ, %	-0,9 ± 1,5	-1,2 ± 2,1	0,806
ΔФОЕ, % _{долж.}	-2,0 ± 2,3	-0,9 ± 6,4	1,000
ΔИЕЛ, % _{долж.}	2,2 ± 2,3	0,8 ± 4,6	0,142
ΔP _{imax} , % _{долж.}	15,9 ± 17,7	1,3 ± 7,02	0,014
ΔP _{imax} , кПа	1,8 ± 2,0	0,1 ± 0,8	0,014
ΔРЕ _{max} , % _{долж.}	7,8 ± 14,4	7,5 ± 10,6	0,744
ΔРЕ _{max} , кПа	1,0 ± 2,1	1,0 ± 1,3	1,000
ΔЭнергия, Дж	66 ± 41	24 ± 60	0,060
ΔS-6MWT, м	11 ± 26	7 ± 31	0,514

но достоверное увеличение ФЖЕЛ и силы инспираторных мышц по сравнению с пациентами, у которых инспираторная нагрузка составляла всего 7 см. вод. ст. (ΔФЖЕЛ: 3,4 % против 0,5 %; $p = 0,027$ и ΔP_{imax}: 15,9 % против 1,3 %; $p = 0,014$). Кроме того, динамика ОФВ₁ и энергии, затраченной на преодоление инспираторного сопротивления при оценке выносливости, была в основной группе более выраженной по сравнению с контрольной (ΔОФВ₁: 3,1 % против 0,8 %; $p = 0,060$ и ΔЭнергии: 66 Дж против 24 Дж; $p = 0,060$). Не было выявлено достоверных различий изменений физической работоспособности и остальных показателей ФВД между этими группами (табл. 5).

ТИМ оказывала существенное влияние на тяжесть одышки, ТИО был достоверно выше в основной группе по сравнению с контролем (табл. 6). При этом также достоверно улучшились две категории нарушений (функциональные нарушения, а также сложность деятельности). В основной группе была тенденция к улучшению степени усилий, вызывающих нехватку дыхания. При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между изменениями тяжести одышки и ФЖЕЛ,

Таблица 6

Индекс транзиторной одышки в основной и контрольной группах

	Основная группа (n = 9)	Контрольная группа (n = 10)	p
Одышка, шкала ТИО	3,8 ± 3,2	0,5 ± 1,1	0,008
Изменения функциональных нарушений	1,7 ± 1,0	0,2 ± 0,4	0,002
Изменения сложности деятельности	0,9 ± 1,1	0,1 ± 0,3	0,039
Изменения степени усилий	1,2 ± 1,3	0,2 ± 0,4	0,050

ОФВ₁, а также силы инспираторных мышц (ранговая корреляция по Спирмену: $R_{\Delta\text{ФЖЕЛ}} = 0,75$; $p = 0,0002$, $R_{\Delta\text{ОФВ}_1} = 0,68$; $p = 0,0014$ и $R_{\Delta\text{РImax}} = 0,53$; $p = 0,0203$).

Обсуждение

В нашем исследовании ТИМ низкой интенсивности (30 % от PImax) у взрослых больных муковисцидозом в течение 6 нед. достоверно увеличила силу инспираторных мышц и ФЖЕЛ, а также снизила тяжесть одышки. Кроме того, была выявлена тенденция к улучшению бронхиальной проходимости и выносливости инспираторных мышц.

В предыдущих исследованиях эффективности ТИМ у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания, выполненных разными авторами, были получены противоречивые результаты. На ранних этапах внедрения ТИМ погрешности в дизайне исследования, несоблюдение основных принципов тренировки мышц привели к отрицательному результату, в итоге сформировалось скептическое отношение к ТИМ при ведении больных с обструктивными заболеваниями. Однако один из последних метаанализов, включающий 15 рандомизированных, контролируемых исследований с рабочей нагрузкой более 30 % от PImax, продемонстрировал, что тренировки, проводимые по определенным правилам, увеличивают силу инспираторных мышц, уменьшают тяжесть одышки и улучшают физическую работоспособность у пациентов с ХОБЛ [8]. Исследования, посвященные ТИМ, у больных муковисцидозом также имели различный дизайн, в них применяли различные виды нагрузки в течение разных промежутков времени, что затрудняет интерпретацию литературных данных. Так, было показано, что ТИМ с инспираторным пороговым давлением (более 29 см. вод. ст.) по 30 мин ежедневно в течение 10 нед. позволила увеличить силу инспираторных мышц, ЖЕЛ, ОЕЛ и физическую работоспособность у детей с муковисцидозом по сравнению с контрольной группой (инспираторная нагрузка менее 15 см. вод. ст.) [9], тогда как у подростков 4-недельный курс ТИМ не оказал существенного влияния на физическую работоспособность, но сила и выносливость инспираторных мышц у них тоже возросла [10]. Аналогичные результаты были получены у взрослых больных с муковисцидозом. *W.De Jong et al.* [11] выявил, что применение тренажеров с инспираторной нагрузкой низкой интенсивности (40 % от PImax) в течение 6 нед. по 20 мин в день 5 раз в нед. привело к достоверному увеличению выносливости инспираторных мышц, но не оказало влияния на легочную функцию, физическую работоспособность и степень одышки. *P.L.Enright et al.* [12] выявили достоверное улучшение функции инспираторных мышц и утолщение диафрагмы, что сопровождалось увеличением ЖЕЛ, ОЕЛ, физической работоспособности и психосоциального статуса пациентов после 8-недельного курса ТИМ с инспираторной нагрузкой

80 % от PImax. Исходя из накопленного опыта, мы построили наше исследование согласно современной теории ТИМ [13] — 6-недельный курс с инспираторной нагрузкой 30 % от PImax. Ранее было показано, что в течение 6 нед. наступает структурная адаптация к тренировкам [14], и 30 % нагрузка является оптимальной для тренировки [13], позволяет улучшить максимальную силу, скорость и мощность сокращения, и выносливость мышц [15]. Каждые 2 нед. мы корректировали рабочую инспираторную нагрузку в соответствии с измеренным максимальным инспираторным ротовым давлением, что обеспечивало необходимую для тренировок нагрузку. Конечно, желательно корректировать рабочую нагрузку каждую неделю, однако наши пациенты работают, учатся, ведут активный образ жизни, поэтому частые повторные визиты достаточно трудно организовать. Тем не менее, больным напоминали о необходимости ежедневных тренировок, поскольку отмена упражнений возвращает показатели к исходному уровню.

Помимо различий в дизайне исследования, продолжительности и интенсивности инспираторной нагрузки, на интерпретацию результатов ТИМ может оказывать влияние тяжесть заболевания. С этой целью до рандомизации пациенты были разбиты на пары в зависимости от степени нарушения легочной функции, механики дыхания, функции дыхательных мышц и физической работоспособности, это гарантировало, что группы не будут существенно различаться по тяжести заболевания. Следовательно, наши результаты не зависели от тяжести заболевания и позволили выявить различия между основной и контрольной группами, обусловленные ТИМ.

В нашем исследовании на фоне ТИМ сила инспираторных мышц возросла в значительно большей степени, чем в контрольной группе: ΔPImax 15,9 % против 1,3 % соответственно, $p = 0,014$. ТИМ также увеличили выносливость дыхательной мускулатуры: $\Delta\text{Энергии}$ 66 Дж против 24 Дж в основной группе и контрольной группе, соответственно ($p = 0,060$), хотя общее физическое состояние больных, отражаемое расстоянием, пройденным в 6-минутном тесте, существенно не поменялось. Это подтверждает целенаправленность влияния ТИМ на инспираторные мышцы, которого не оказывают никакие другие лечебные воздействия. Эти результаты согласуются с ретроспективным исследованием *A.A.Ionescu et al.* [16], в котором умершие пациенты имели более выраженное нарушение функции инспираторных мышц, и позволяют предположить, что увеличение силы и выносливости инспираторных мышц при ТИМ может существенно улучшить прогноз и выживаемость больных муковисцидозом.

ТИМ привела к существенному улучшению объема легких у больных, получавших ТИМ, в отличие от контрольной группы ($\Delta\text{ФЖЕЛ}$ 3,4 % против 0,5 %, соответственно, $p = 0,027$; $\Delta\text{ОФВ}_1$ 3,0 % и 0,8 %, соответственно, $p = 0,060$), что может быть

обусловлено увеличением вклада вспомогательной дыхательной мускулатуры в инспираторный объем после тренировки [12].

ТИМ привела также к значимому уменьшению одышки при нагрузке и повседневной деятельности больных, что показано достоверным возрастанием ТИО в группе, получавшей тренировки. Более того, изменение одышки достоверно коррелировало с изменением силы инспираторных мышц ($R = 0,53$; $p = 0,0203$). Это демонстрирует, что ТИМ была эффективной в клиническом отношении, поскольку улучшение функциональных параметров не всегда отражает улучшение самочувствия пациента.

Положительная динамика силы и выносливости инспираторных мышц, респираторной функции и одышки не зависела от исходного состояния дыхательной мускулатуры, т. е. ТИМ может успешно применяться у больных муковисцидозом независимо от функционального статуса дыхательных мышц. Это подтверждают результаты, полученные у здоровых лиц молодого возраста и у спортсменов: ТИМ с пороговым давлением увеличивала силу инспираторных мышц, уменьшала восприятие дыхательного усилия и улучшала спортивные результаты [17–20].

Таким образом, на основании полученных результатов мы можем говорить, что ТИМ с пороговой нагрузкой более 30 % от P_{imax} приводит к увеличению силы и выносливости инспираторных мышц, улучшает легочную функцию и уменьшает тяжесть одышки у больных муковисцидозом независимо от функционального состояния инспираторных мышц. Внедрение ТИМ в практику ведения больных муковисцидозом может улучшить прогноз, что требует дальнейших исследований в этом направлении, особенно при длительном применении.

Литература

1. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis (state of the art). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1229–1256.
2. Bell S.C., Saunders M.J., Elborn J.S., Shale D.J. Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 126–131.
3. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1285–1298.
4. European Community for Steel and Coal: standardised lung function testing: lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
5. Black L.F., Hyatt R.E. Maximal inspiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 696–702.
6. Enright P.L., Sherrill D.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
7. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K., Feinstein A.R. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758.
8. Lotters F. van Tol B., Kwakkel G., Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 570–577.
9. Sawyer E.H., Clanton T.L. Improved pulmonary function and exercise tolerance with inspiratory muscle conditioning in children with cystic fibrosis. *Chest* 1993; 104: 1490–1497.
10. Asher M.I., Pardy R.L., Coates A.L. et al. The effects of inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 855–859.
11. De Jong W., van Aalderen W.M., Kraan J. et al. Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir. Med.* 2001; 95: 31–36.
12. Enright S., Chatham K., Ionescu A.A. et al. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126: 405–411.
13. McConnell A.K., Romer L.M., Weiner P. Inspiratory muscle training in obstructive lung disease: how to implement and what to expect. *Breathe* 2005; 2: 39–49.
14. Ramirez-Sarmiento A., Orozco-Levi M., Guell R. et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1491–1497.
15. Romer L.M., McConnell A.K. Specificity and reversibility of inspiratory muscle training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35: 237–244.
16. Ionescu A.A., Chatham K., Davies C.A. et al. Inspiratory muscle function and body composition in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1271–1276.
17. Volianitis S., McConnell A.K., Koutedakis Y. et al. Inspiratory muscle training improves rowing performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: 803–809.
18. Romer L.M., McConnell A.K., Jones D.A. Inspiratory muscle fatigue in trained cyclists: effects of inspiratory muscle training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34: 785–792.
19. McConnell A.K., Romer L.M. Respiratory muscle training in healthy humans: resolving the controversy. *Int. J. Sports Med.* 2004; 25: 284–293.
20. McConnell A.K., Romer L.M. Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training. *Sports Med.* 2004; 34: 117–132.

Поступила 07.07.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-003.4-085.825.1

Патологическая анатомия легких при ингаляционном поражении многокомпонентной пылью после аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

M.V.Samsonova, A.L.Chernyaev, I.D.Kopylev, S.Yu.Chikina

Delayed lung pathology of inhaled injury by complex dust after the Chernobyl catastrophe

Summary

Histological analysis of biopsy samples of bronchi and lung tissue of Chernobyl clean-up workers has been performed. We have formulated a conception of Chernobyl bronchopneumopathy which is characterized by cell abnormalities in bronchial epithelial with increased proliferative activity of epithelial cells and mutation accumulation in 3p14 locus, focal lung fibrosis, proliferation of alveolocytes, perivascular and peribronchial dust deposition, and pulmonary vascular remodeling. These changes and their progression during the study period require further follow-up for such patients who are in high risk of lung cancer.

Резюме

Проведено исследование бронхо- и трансбронхиальных биопсий ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). На основании патогистологических изменений и с учетом особенностей клинического течения заболевания у этих лиц сформулирована концепция бронхопневмопатии ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, которая характеризуется развитием репаративных и дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия с повышением его пролиферативной активности и накоплением частоты мутаций в локусе 3p14, очаговыми фиброзными изменениями в легких, пролиферацией альвеолярного эпителия, отложением угольного пигмента в стенке бронхов, периваскулярно и перибронхиально, а также поражением сосудов микроциркуляторного русла системы бронхиальной и легочной артерий в виде их гиалиноза или мускуляризации в сочетании с пролиферацией эндотелиоцитов. Высокая частота пролиферативно-дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия, молекулярно-генетические особенности, очаговые фиброзные изменения в легких, усугубление этих процессов с течением времени свидетельствуют о том, что ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС имеют повышенный риск развития опухолевых заболеваний.

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), произошедшая в 1986 г., явилась одной из крупнейших радиационных катастроф в истории человечества. В результате выброса радиации, ингаляционному радиационному поражению подверглось более 280 тыс. лиц, принявших непосредственное участие в ликвидационных работах в районе станции. В исследовании, проводимом в НИИ пульмонологии с 1993 г., был установлен факт длительной персистенции частиц "чернобыльской пыли" в легких ликвидаторов, которому придается ведущая роль в патогенезе развития легочной патологии. Описаны особенности клинического течения органов дыхания у этих лиц. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует описание патологоанатомических изменений в легких у этой группы пациентов.

В связи с этим, целью работы явилось изучение патологической анатомии легких у ликвидаторов последствий аварии ЧАЭС.

Материалы и методы исследования

Было проведено когортное открытое сравнительное проспективное исследование на 45 ликвидаторах последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Отбор лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС, осуществляли по критериям, ранее разработанным в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава [1]. Возраст ликвидаторов составил от 38 до 66 лет (в среднем $43,2 \pm 0,9$ лет). 40 из них (88,9 %) являлись курильщиками или экс-курильщиками со средним индексом курения $18,2 \pm 2,1$ пачко-лет. Длительность пребывания в районе ЧАЭС составила от 34 до 910 дней (в среднем $91,1 \pm 18,0$ дней).

В группу сравнения были включены 44 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в фазе ремиссии, не участвовавших в ликвидационных работах на Чернобыльской АЭС, не имевших контактов с радиацией и другими неблагоприятными производственными факторами или факторами загрязнения внешней среды в течение жизни. Средний возраст этих больных составил $49,9 \pm 1,2$ лет, индекс курения — $20,8 \pm 3,9$ пачко-лет. Было проведено исследование бронхо- и трансбронхиальных биопсий в динамике через 3–7 лет после первичного исследования.

Гистологическое исследование

Были исследованы 119 бронхиальных и 103 трансбронхиальных биоптата у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и 90 биоптатов больных группы

сравнения. Бронхо- и трансбронхиальные биоптаты фиксировали в 4%-ном нейтральном формалине, приготовленном на буфере по Лилли. После обезживания в спиртах восходящей крепости заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксинном и фукселином, реактивом Шиффа, по Крейбергу.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимические исследования проводили по общепринятой методике [2] на депарафинированных срезах толщиной 5 мкм, расположенных на стеклах, покрытых APES, с предварительной демаскировкой антигена с применением микроволновой печи при мощности 600 Вт в растворе цитратного буфера (рН 6,0). Использовали моно- и поликлональные антитела к хромогранину А, ki67, p53, bcl-2 (*Dako, Denmark*), к вирусу папилломы человека 6, 11, 18 типов, цитokerатину (*Novocastra, England*). Результаты иммуногистохимических реакций для с-туса и bcl-2 оценивали в баллах — от 0 до 6 методом полуколичественного анализа с учетом числа окрашенных клеток: отсутствие реакции — 0 баллов, $n < 20\%$ — 1–2 балла, $20\% < n < 50\%$ — 3–4 балла, $n > 50\%$ — 5–6 баллов по общепринятой методике. В случае ядерной локализации продукта реакции (ki67 и p53), подсчитывали процент окрашенных ядер на 300 клеток.

Молекулярно-генетическое исследование

В браш-биоптатах бронхов методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) определяли следующие молекулярно-генетические маркеры: делеции в локусах

3p12, 3p14.2, 3p21, 3p22–24, 3p25, 9p21, 17p13 и точечные мутации в гене K-ras. ПЦР ставили только на гетерозиготных по данному локусу образцах ДНК, полученных из клеток бронхиального эпителия. ПЦР проводили с использованием программированного аппарата РТС-100 (*MJ Research Inc.*). Наличие делеций определяли по снижению не менее, чем на 50 % интенсивности сигнала, соответствующего одному из аллелей в образце ДНК по отношению к таковому в препарате ДНК из лимфоцитов того же пациента.

Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ *Statistica*. Вычислялись средние показатели, стандартная ошибка. Достоверность сравниваемых показателей оценивали по t-критерию Стьюдента, непараметрические показатели — по критерию Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Вальда–Вольфовица. Для проведения корреляционного анализа были использованы методы Спирмена, Кэндалла, гамма.

Результаты

При исследовании бронхобиоптатов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 55,2 % наблюдений была зарегистрирована бокаловидно-клеточная гиперплазия, у 48,1 % пациентов — базально-клеточная пролиферация, причем в 6,7 % имела место базально-клеточная пролиферация с признаками атипичии клеток в виде клеточного и ядерного полиморфизма, увеличения размеров клеток и ядер с наличием четко различимых ядрышек. В 38,5 % наблюдений была

Таблица
Гистологические изменения в бронхобиоптатах

Показатель	Ликвидаторы	ХОБЛ	p
Бокаловидно-клеточная гиперплазия, %	55,2 ± 1,9	38,0 ± 2,1	< 0,05
Плоскоклеточная метаплазия, %	38,5 ± 4,8	25,0 ± 1,2	< 0,01
Базально-клеточная пролиферация, %	48,1 ± 2,9	19,1 ± 2,8	< 0,001
Базально-клеточная пролиферация с атипичией, %	6,7 ± 2,5	1,2 ± 0,5	< 0,05
Дисплазия легкой степени, %	6,7 ± 2,5	3,1 ± 0,9	< 0,001
Дисплазия умеренной и тяжелой степени, %	25,0 ± 4,3	15,1 ± 1,2	< 0,05
Атрофия, %	14,4 ± 3,5	12,0 ± 1,3	< 0,05
Гиперплазия желез ПС, %	19,4 ± 3,9	22,1 ± 0,9	NS
Отек ПС, %	6,7 ± 2,5	5,0 ± 0,7	NS
Отложение пигмента в СПСО, %	8,5 ± 3,0	2,0 ± 0,8	< 0,05
Полнокровие сосудов СПСО, %	7,7 ± 2,6	5,1 ± 0,6	< 0,05
Повышение числа сосудов СПСО, %	2,9 ± 0,6	1,5 ± 0,5	NS
Пролиферация эндотелия сосудов СПСО, %	6,7 ± 1,5	2,1 ± 0,9	< 0,01
Массивная лимфоидная инфильтрация СПСО, %	9,6 ± 1,5	4,8 ± 0,8	< 0,01
Гипертрофия миоцитов ПС, %	1,9 ± 1,3	2,1 ± 0,5	NS
Дистрофия хондроцитов ПС, %	1,9 ± 1,3	6,2 ± 1,1	< 0,05
Бокаловидные / реснитчатые клетки, %	1,07 ± 0,21	1,51 ± 0,12	< 0,05
Толщина базальной мембраны, мкм	4,16 ± 0,17	4,52 ± 0,24	NS
Лимфоидная инфильтрация СПСО, баллы	1,19 ± 0,10	2,41 ± 0,12	< 0,001

Примечание: СПСО — собственная пластинка слизистой оболочки, ПС — подслизистый слой, NS — изменения не достоверны.

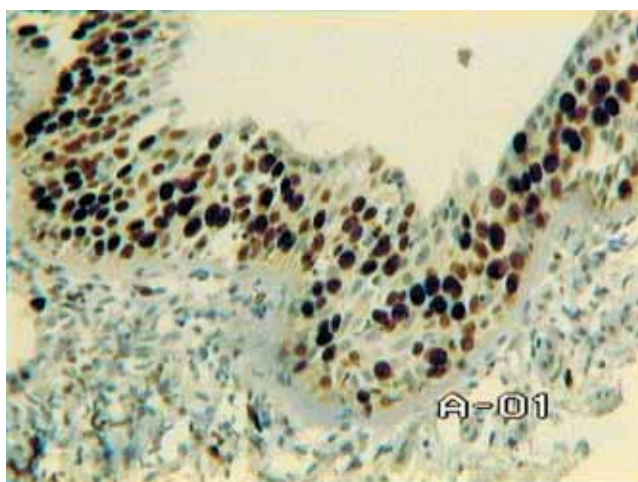


Рис. 1. Бронхиобиопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Базально-клеточная пролиферация бронхиального эпителия. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ki67; $\times 200$

обнаружена плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия. У 6,7 % пациентов выявлены признаки слабой дисплазии бронхиального эпителия, а у 25,0 % — средней и тяжелой дисплазии. В 14,4 % наблюдений имела место атрофия бронхиального эпителия (таблица). У большинства ликвидаторов обнаружено сочетание эпителиальных изменений.

При сравнительном анализе интраэпителиальных изменений в группах больных ХОБЛ и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС обнаружено повышение частоты встречаемости у последних таких изменений как: бокаловидно-клеточная гиперплазия — в 2,7 раза, базально-клеточной пролиферации — в 5,6 раза, бокаловидно-клеточной гиперплазии — в 2,1 раза, а также легкой и умеренно-тяжелой дисплазии соответственно в 2,1 и 1,7 раза.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к ki67 выявлено, что пролиферативная активность клеток бронхиального эпителия у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС была досто-

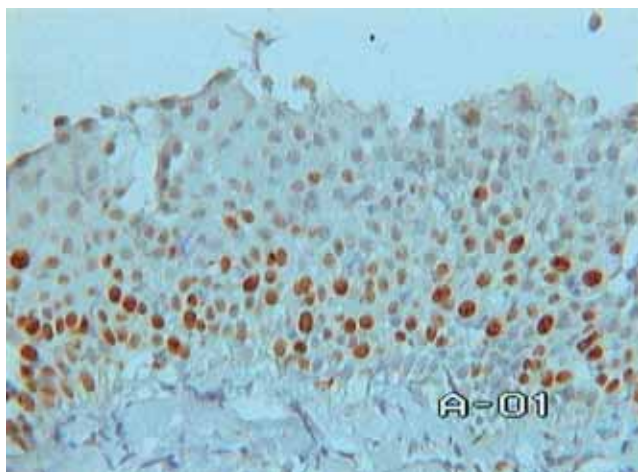


Рис. 2. Бронхиобиопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия с умеренно выраженной дисплазией, значительное число пролиферирующих клеток. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к p53; $\times 200$

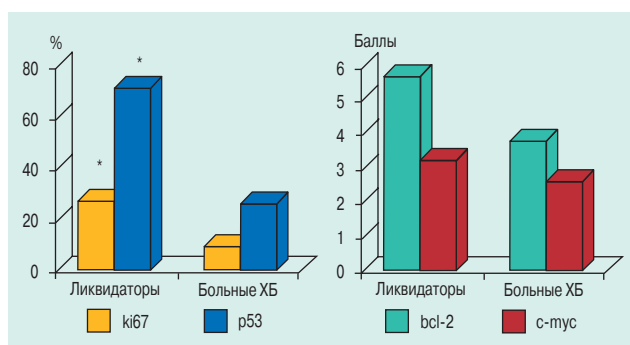


Рис. 3. Биомолекулярные маркеры в клетках бронхиального эпителия

верно выше при наличии плоскоклеточной метаплазии и базально-клеточной пролиферации (рис. 1). Обнаруженные положительные корреляционные зависимости между экспрессией ki67 и изменениями в эпителии в виде плоскоклеточной метаплазии ($\gamma = 0,60$, $p < 0,05$) и базально-клеточной пролиферацией ($\gamma = 0,45$, $p < 0,05$) подтверждают связь между этими признаками.

В целом, в бронхиальном эпителии ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС кроме высокого уровня пролиферации была обнаружена высокая экспрессия p53 (рис. 2), относительно высокий уровень накопления в цитоплазме белка bcl-2 и умеренный уровень c-myc. Анализ биомолекулярных опухолевых маркеров позволил выявить, что экспрессия маркера ki67 была в 2,6 раза, а уровень экспрессии мутантного p53 в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения (рис. 3).

При гистологическом исследовании трансbronхиальных биопсий у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС были выявлены изменения в респираторных отделах легких. Было обнаружено скопление в альвеолах и межальвеолярных перегородках пигментированных макрофагов (рис. 4), содержащих пылевые частицы, — в 38,8 % наблюдений, отложе-

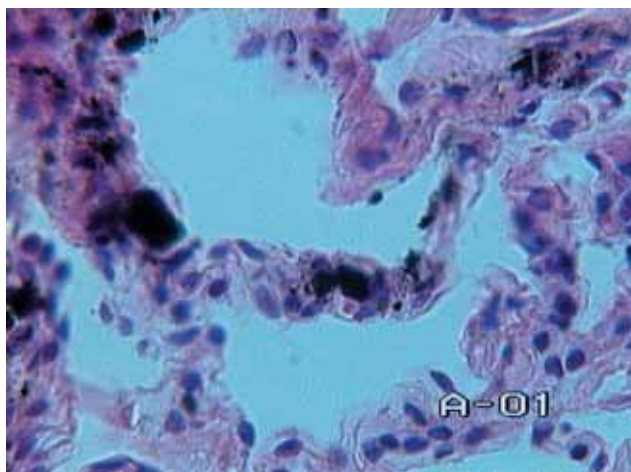


Рис. 4. Трансbronхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Отложение пылевых частиц в межальвеолярной перегородке. Гематоксисин и эозин; $\times 200$

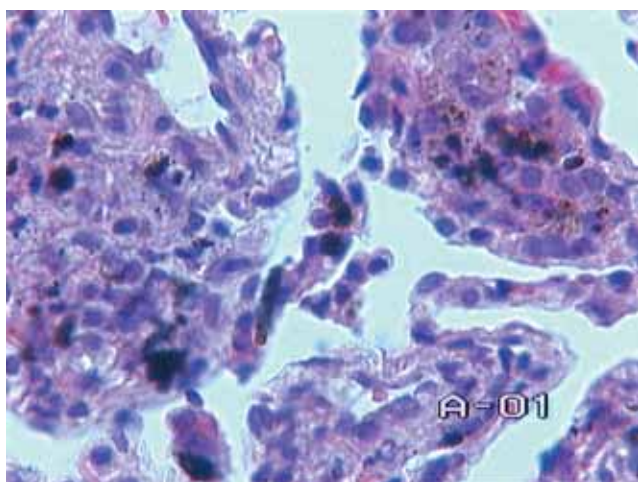


Рис. 5. Трансбронхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Очаговый фиброз, отложение сидерофагов и пылевых макрофагов в интерстиции. Гематоксилин и эозин; $\times 200$

ние пылевых частиц перибронхиально и периваскулярно — в 42,4 % наблюдений. Характерен был также периваскулярный и перибронхиальный умеренно выраженный фиброз (рис. 5) — соответственно, у 9,7 % и 28,1 % пациентов. Кроме того, обнаружено полнокровие межалвеолярных перегородок (26,4 %) и их утолщение за счет лимфоидной инфильтрации, отека (43,7 %) или фиброза. В утолщениях, связанных с фиброзом, характерным было наличие огрубения и очаговые комковатые скопления эластических волокон. Обнаружена корреляционная связь между перибронхиальным фиброзом и отложением угольного пигмента, а также огрубением эластического каркаса альвеол ($\tau = 0,56$, и $\tau = 0,45$, $p < 0,05$), соответственно). В 10 % наблюдали утолщение межалвеолярных перегородок в сочетании с пролиферацией альвеолоцитов II типа. Очаговый фиброз был обнаружен почти в половине всех проанализированных трансбронхиальных биопсий, а очаговые ателектазы — в 12,9 % наблюдений. Пролiferация гладкомышечных элементов в виде гипертрофии за-

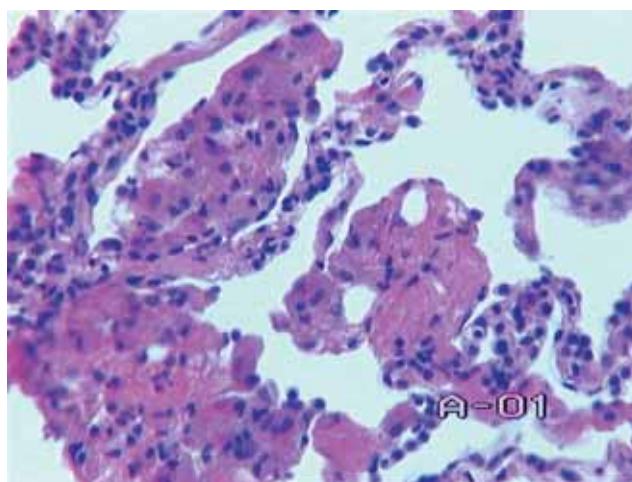


Рис. 7. Трансбронхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Организация фибрина и скопление сидерофагов в альвеолах. Гематоксилин и эозин; $\times 200$

мыкательных пластинок или гипертрофии респираторных бронхиол выявлена у 10 % пациентов-ликвидаторов, причем обнаружена корреляционная зависимость между наличием гипертрофии мышечной оболочки стенок респираторных бронхиол и пролиферацией альвеолоцитов ($\tau = 0,36$, $p < 0,05$), а также тромбозом мелких ветвей легочных артерий ($\tau = 0,69$, $p < 0,001$). Были выявлены изменения мелких ветвей легочной артерии в виде гипертрофии мышечной оболочки сосудов — в 0,9 % случаев, периваскулярных лимфоидных инфильтратов (рис. 6) — в 12,5 % случаев, в 6,2 % случаев имели место пристеночные тромбы в артериолах. Обнаружена корреляционная зависимость между утолщением мелких ветвей легочных артерий и наличием периваскулярных инфильтратов ($\tau = 0,56$, $p < 0,01$). Косвенным признаком увеличения проницаемости сосудов у ликвидаторов явилось скопление сидерофагов в альвеолах почти в 40 % случаев, а также наличие внутриальвеолярной организации фибрина (рис. 7).

Обсуждение

Наши результаты в целом сходны с данными исследователей, описывающих биомолекулярные изменения при дисрегенераторных процессах бронхиального эпителия. Так, в работе *Н.Б.Парамоновой* [3] были проанализированы различные варианты изменений бронхиального эпителия и показано, что наибольшим злокачественным потенциалом, судя по экспрессии различных онкомаркеров, обладают дисплазия бронхиального эпителия с усилением экспрессии ki67, PCNA и p53 и атипическая базально-клеточная гиперплазия с усилением экспрессии ki67, PCNA и bcl-2. Частота встречаемости описанных изменений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС была достоверно выше, чем в группе сравнения у больных ХОБЛ. Наши данные также согласуются с другими исследованиями бронхобиоптатов ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии [4, 5]. В работах

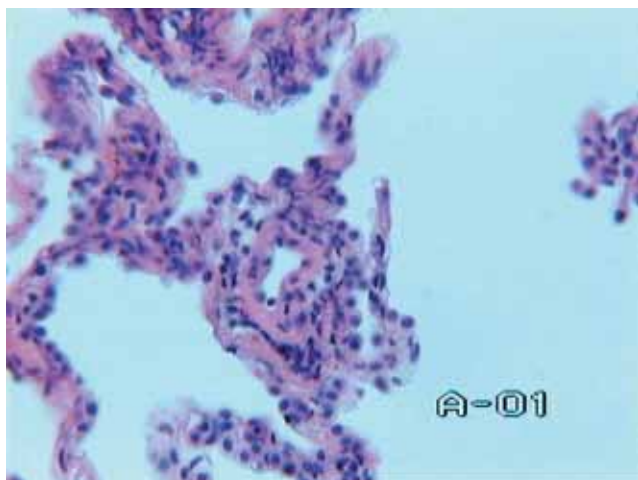


Рис. 6. Трансбронхиальная биопсия. Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС. Периваскулярная лимфоидная инфильтрация. Гематоксилин и эозин; $\times 200$

этих авторов описаны дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия в виде плоскоклеточной метаплазии и базально-клеточной гиперплазии. Также как и в нашем материале, было выявлено ускорение обновления клеточных популяций в эпителиальном пласте, что свидетельствует об усилении пролиферативной активности клеток бронхиального эпителия.

Исследование различных биомолекулярных факторов в эпителиальных клетках позволяет выявить их злокачественный потенциал. Согласно последней классификации *WHO / IASLC* 1999 г. по раку легкого было показано, что такие изменения бронхиального эпителия как плоскоклеточная метаплазия и дисплазия, диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток являются пренеопластическими процессами. Развитие рака легкого является конечной стадией многоступенчатого процесса, сопровождающегося генетическими и молекулярными нарушениями, происходящими в измененном бронхиальном эпителии. Иммуногистохимические исследования, проводимые при различных метапластических и диспластических нарушениях бронхиального эпителия, показали, что экспрессия мутантного p53 имеет место при описанных изменениях, причем частота выявления этого маркера повышается с увеличением степени выраженности дисплазии, а также на участках бронхиального эпителия, прилежащих к инвазивной карциноме [6, 7]. На основании ретроспективного исследования бронхобиоптатов с признаками дисплазии в наблюдениях с наличием или отсутствием рака легкого обнаружено, что рак легкого с большей вероятностью ассоциирован с p53-позитивностью бронхиального эпителия, чем с тяжелой дисплазией [8]. Высокая пролиферативная активность наряду с повышением экспрессии мутантного p53, выявленная у исследуемых нами лиц, позволяет отнести последних к группе высокого риска развития неопластических процессов в бронхах.

При проведении иммуногистохимического исследования бронхобиоптатов ликвидаторов с антителами к хромогранину А обнаружено достоверное повышение числа нейроэндокринных клеток в бронхиальном эпителии ликвидаторов по сравнению с больными ХОБЛ — $7,8 \pm 1,4$ и $4,5 \pm 1,2$ на 10 тыс. клеток, соответственно. Считают, что нейроэндокринные клетки бронхиального эпителия принимают участие в контроле за репарацией поврежденного эпителия, имеют мембранно-связанный сенсор и способны передавать сигнал о развитии гипоксии [9]. Развитие гиперплазии нейроэндокринных клеток в бронхиальном эпителии связывают с действием таких факторов, как курение, гипероксия, малые дозы радиации [8]. *J. Gosney et al.* [9] обнаружили повышение числа нейроэндокринных клеток у работников рудников, страдающих пневмокониозом. Обнаружена корреляционная связь между повышением числа бронхиальных нейроэндокринных кле-

ток и наличием фиброза легких при экспериментальном асбестозе и фиброзах другой этиологии [10]. Таким образом, существует гипотеза о том, что нейроэндокринные клетки легкого принимают участие в регуляции восстановительной функции эпителия, а также в процессах репарации легочного интерстиция. Обнаруженное нами повышение числа нейроэндокринных клеток у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС может косвенно свидетельствовать о воспалительных процессах, происходивших в эпителии, а также позволяет отнести эту группу пациентов к лицам с повышенным риском развития фиброза легких.

При анализе молекулярно-генетических нарушений в эпителии бронхов было обнаружено достоверное увеличение частоты делеции в локусе 3p14 по сравнению с группой больных хроническим бронхитом и, напротив, частота делеции в локусе 9p21 у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС встречалась достоверно более редко. Частота делеций по другим исследуемым локусам, а также частота выявления различных генетических нарушений не различались в двух группах.

В литературе существует большое число исследований, посвященных изучению воздействия радиации на генотип человека, причем исследования касаются не только Чернобыльской аварии [11, 12], но и других техногенных катастроф, связанных с испытанием ядерного оружия и авариями на радиационных предприятиях [13]. Так, в исследовании, проведенном на территориях, загрязненных радионуклидами после аварии на Красноярском горно-химическом комбинате, выявлены различные нарушения преимущественно в 3-й и 6-й хромосомах, причем в 3-й хромосоме наиболее часто эти нарушения локализовались в локусах 3p14-25 [14]. Полагают, что появление мутаций в 3p хромосоме является одним из наиболее ранних нарушений в процессе развития рака легочных неоплазий [15].

В собственной пластинке слизистой оболочки бронхов и подслизистом слое обнаружено умеренно выраженное утолщение базальной мембраны, однако степень выраженности его не отличалась от такового у больных ХОБЛ. Лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя обычно была минимальной (у 27,2 % пациентов) (рис. 8) или умеренно выраженной (у 80,5 % пациентов), в целом инфильтрация подслизистого слоя у ликвидаторов была вдвое ниже, чем в группе сравнения больных ХОБЛ (рис. 9; см. таблицу). По-видимому, это можно объяснить тем, что у ликвидаторов изменения в стенке бронхов в меньшей степени связаны с воспалительными изменениями. У 9 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС — вдвое чаще, чем в группе сравнения, встречались массивная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки по типу компактных лимфоидных скоплений. Такие изменения, с одной стороны, можно рассматривать как вариант гиперплазии бронхоассоциированной лимфо-

идной ткани и усиление реакции иммунной системы в ответ на нарушение мукоцилиарного клиренса. Однако в ряде наблюдений при обнаружении таких лимфоидных инфильтратов имело место проникновение клеток через базальную мембрану, вплоть до инфильтрации эпителиального пласта. Такая клеточная реакция, по нашему мнению, может развиваться на месте инкорпорации так называемых "горячих" частиц, т. е. пылевых частиц, содержащих α - и β -излучающие элементы. В опубликованных ранее исследованиях на ликвидаторах последствий аварии на Чернобыльской АЭС, погибших в первые месяцы после катастрофы, с помощью метода гистоавтографии была доказана инкорпорация "горячих" частиц в ткани легких [16]. Гипотезу о связи возникновения компактных лимфоидных инфильтратов с наличием пыли косвенно подтверждает тот факт, что у ликвидаторов в 4,3 раза чаще, чем в группе сравнения, наблюдали пылевые скопления в собственной пластинке слизистой оболочки по типу "татуировок".

Типичными изменениями в группе ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС было повышение числа сосудов собственной пластинки и пролиферации эндотелия — в 1,9 и 3,2 раза чаще, чем в группе сравнения, соответственно. Проллиферирующий эндотелий характеризовался повышением числа ki67-положительных клеток, а также клеток с экспрессией p53. При исследовании полутонких срезов и проведении трансмиссионной электронной микроскопии установлено, что в бронхо- и трансбронхиальных биоптатах ликвидаторов выявляются значительные изменения во всех структурных компонентах микрососудов. В большей степени при этом страдают эндотелиоциты, перициты, базальная мембрана; в меньшей степени — субэндотелиальная зона и перикапиллярные пространства. Наблюдалось эксцентричное утолщение стенок кровеносных капилляров, в эндотелиоцитах, базальной мембране и перицитах наблюдались признаки клазматоза и микроклазматоза, истончения и прерывистости базальной и люминальной поверхностей плазмалеммы, утолщения и разволокнения базальной мембраны, просветления гиалоплазмы с деструкцией органелл в эндотелиоцитах и перицитах.

Сходные изменения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС обнаружили и другие исследователи. Так, в ряде работ авторы обращают внимание на изменения легочных капилляров, связанные с радиационным повреждением сосудов [17]. Морфологически при этом определяются пролиферация эндотелиальных клеток и утолщение интимы сосудов и гипертрофия мышечного слоя. Ультроструктурные изменения гемомикрососудов, выявленные нами у ликвидаторов в целом аналогичны изменениям, описанным ранее у работников радиационного производства [18].

Был проведен ретроспективный сравнительный анализ изменений бронхиального эпителия у ликвидаторов в динамике: были оценены данные биопсий

за периоды с 1996 по 1999 гг. и с 2000 по 2004 гг. При этом у ликвидаторов аварии на ЧАЭС обнаружено достоверное повышение частоты встречаемости базально-клеточной пролиферации (64,9 % в 2000–2004 гг. по сравнению с 22 % в 1996–1999 гг.), а также частоты плоскоклеточной метаплазии с 22,0 % до 50,9 %. Обнаружена также тенденция к повышению частоты встречаемости дисплазий бронхиального эпителия. Иммуногистохимически выявлено усиление пролиферативной активности клеток эпителия: так, число ki67-положительных клеток увеличилось с $17,6 \pm 22,6$ до $32,7 \pm 17,6$ % за тот же период. Таким образом, результаты ретроспективного анализа свидетельствуют об усугублении выявленных изменений в стенке бронхов у ликвидаторов.

В доступной нам литературе мы не встретили исследований, касающихся состояния респираторных отделов легких у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. По нашему мнению, маркером ингаляционного поражения можно считать обнаружение макрофагов с пылевыми частицами в цитоплазме и отложение пыли в периваскулярных и перибронхиальных областях. Аналогичные изменения наблюдаются при пневмокониозах [19, 20]. Они подтверждают иммунологическую теорию формирования пневмокониозов, согласно которой, пылевая частица проявляет свое патогенное действие, только будучи фагоцитированной макрофагом. При этом фагоцитированная частица стимулирует макрофаги к выработке IL, запускается каскад клеточных реакций в виде активации Т-лимфоцитов и пролиферации фибробластов, усиливается продукция γ -глобулинов и их преципитация на коллагеновых волокнах, которые в избытке синтезируют активированные фибробласты, что приводит к формированию "пылевого" пневмофиброза.

В нашем исследовании у ликвидаторов обнаружен не только периваскулярный и перибронхиальный фиброз, но также и очаговый фиброз междольковых перегородок с огрубением эластического каркаса, а также отдельные очаги фиброза и ателектазов. Параллельно наблюдали гипертрофию респираторных бронхиол и очаговую пролиферацию альвеолоцитов II типа. Эти изменения могут быть как результатом воздействия пыли, так и следствием ишемизации легочной дольки, связанной с поражением легочных артериол, о чем свидетельствует мускуляризация артериол и наличие пристеночных тромбов у ряда пациентов. Последнее может косвенно свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции. Признаки микротромбоза, а также повреждения эндотелиоцитов обнаружены и при электронно-микроскопическом исследовании. Суммируя описанные изменения, можно сделать вывод о том, что у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС имеют место структурные изменения стенок сосудов гемомикроциркуляторного русла в собственной пластинке бронхов и респираторных отделах легких, что, возможно, усугубляет

дисрегенераторные процессы в эпителии бронхов и вносит свой вклад в развитие фиброзных изменений, наряду с механизмом развития "пылевого" фиброза. Развитие очаговых фиброзных изменений у этих пациентов также повышает риск развития периферического рака легкого.

Таким образом, на основании патогистологических изменений и учитывая особенности клинического течения заболевания у этих лиц, мы полагаем, что данные изменения следует расценивать как бронхопневмопатию ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, которая характеризуется развитием репаративных и дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия с повышением его пролиферативной активности и накоплением частоты мутаций в локусе 3p14, очаговыми фиброзными изменениями в легких, пролиферацией альвеолярного эпителия, отложением угольного пигмента в стенке бронхов, периваскулярно и перибронхиально, а также поражением сосудов микроциркуляторного русла системы бронхиальной и легочной артерий в виде их гиалиноза или мускуляризации в сочетании с пролиферацией эндотелиоцитов. Мы полагаем, что патогистологические изменения в бронхиальном дереве, а также в респираторных отделах легких связаны как с прямым повреждающим действием ингалированной пыли на эпителий дыхательных путей, так опосредованной активацией макрофагов и системы цитокинов, а также с поражением микрогемокрикулярного русла. Высокая частота пролиферативно-дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия, молекулярно-генетические особенности, очаговые фиброзные изменения в легких, усугубление этих процессов с течением времени свидетельствуют о том, что ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС имеют повышенный риск развития опухолевых заболеваний.

Литература

1. Татарский А. Р., Марачева А. В., Кирюхин А. В. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвующих в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 20–23.
2. Voon M.E., Kok L.P. Microwave cookbook of pathology. The art of microscopic visualization. Leiden; 1987.
3. Парамонова Н.Б. Морфологическая и молекулярно-биологическая характеристика дисрегенераторных изменений эпителия легкого человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
4. Сушко В.А. Состояние дыхательной системы. В кн.: Чернобыльская атомная электростанция — Славутич: медицинские аспекты. Киев: Высшая школа; 1996. 165–174.
5. Сегеда Т.П., Терещенко В.П., Сушко В.А. Структурные изменения слизистой оболочки бронхов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. В кн.: Экологическая антропология (ежегодник). Белоокая Т.В. (ред.). Минск: Белорусский комитет "Дзеці Чарнобыля"; 1996. 198–201.
6. Brambilla E., Brambilla C. p53 and lung cancer. Pathol. Biol. 1997; 45: 852–863.
7. Ponticciello A., Barra E., Gianni U. et al. p53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study. Eur. Respir. J. 2000; 15: 547–552.
8. Boers J., Ten Velde G., Thunnissen F. p53 in squamous metaplasia: a marker for risk of respiratory tract carcinoma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 411–416.
9. Gosney J., Peers J., Beesley C., Gradwell E. Pulmonary endocrine cell in antrocosilicotic lungs. Eur. Respir. J. 1997; 10: 388–391.
10. Day R., Lemaire S., Nadeau D. et al. Changes in autacoid and neuropeptide contents of lung cells in asbestos-induced pulmonary fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1987; 136: 906–915.
11. Bauchinger M. Health impact of large release of radionuclides. Cytogenetic effects as quantitative indicators of radiation exposure. Ciba Found. Symp. 1997; 203: 188–199.
12. Sevankaev A. Results of cytogenetic studies of the consequences of the Chernobyl accident. Radiat. Biol. Radioecol. 2000; 40: 589–595.
13. Awa A. Analysis of chromosome aberrations in atomic bomb survivors for dose assessment studies at the Radiation Effects Research Foundation from 1968 to 1993. Stem Cells 1997; 15 (suppl. 2.): 163–173.
14. Ilyinskikh N., Lyinskikh I., Ilyinskikh E. Chromosome breakage at sites of oncogenes in a population accidentally exposed to radioactive chemical pollution. Mutagenesis 1999; 14: 83–86.
15. Wiethege T., Junker K., Johnen G. et al. Pathologie und molekularbiologie bosartiger pulmonaler Tumoren. Pathologie 2000; 21: 404–423.
16. Власов П. А., Квачева Ю. В. Патология легких при острым радиационном поражении. В кн.: Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998: 65–75.
17. Терещенко В.П., Самусева Е.Г. О патоморфозе хронического бронхита у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 9-й: Сборник резюме. М.; 1990. XLIV.1.
18. Бархина Т., Али-Риза А., Самсонова М., Черняев А. Ультрараструктурные изменения и молекулярные аспекты изучения сосудов микроциркуляторного русла при некоторых видах патологии. Морфология 2002; 121: 19.
19. Величковский Б. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. Пульмонология 1995; 3: 6–16.
20. Лоцилов Ю. Патологическая анатомия и особенности морфогенеза пылевых заболеваний легких. Пульмонология 1998; 1: 74–76.

Поступила 07.07.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-091+613.633

Н.В.Лизогуб, Г.Л.Осипова, Т.П.Оспельникова, В.Б.Гервазиева

Влияние поликомпонентной вакцины иммуновак ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных atopической бронхиальной астмой

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава;
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН;
ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН

N.V.Lizogub, G.L.Osipova, T.P.Ospelnikova, V.B.Gervazieva

The influence of polyvalent vaccine Immunovac VP-4 on the inherent immunity in patients with atopic asthma

Summary

All the patients with mild to moderate atopic asthma (AA) involved to this study were found to have significant deficiency of interferon production. To stimulate the non-specific immunity we vaccinated 19 AA patients with polyvalent bacterial vaccine Immunovac VP-4. Other 14 patients were included in the control group. Statistical analysis was performed for 12 study group patients and 8 controls which had been observed for at least 6 months. Vaccinated patients tended to increase in lymphocyte alpha-interferon (INF) production and showed a reliable growth of lymphocyte gamma-INF production and serum gamma-INF level. They have reduced the rate of acute respiratory viral infection episodes and the rate and severity of AA exacerbations during epidemic outbreaks of viral respiratory infections.

Резюме

У всех обследованных больных с atopической бронхиальной астмой (АБА) средней и легкой степени тяжести был выявлен выраженный дефицит интерфероногенеза.

С целью стимуляции неспецифического иммунитета 19 больных АБА были вакцинированы поликомпонентной бактериальной вакциной иммуновак ВП-4. Контрольную группу составили 14 пациентов. Статистически был обработан материал 12 пациентов из основной группы и 8 пациентов из контрольной группы, у которых период наблюдения составил не менее 0,5 года. У вакцинированных пациентов в динамике была выявлена тенденция к повышению продукции альфа-интерферона (ИФН) лимфоцитами, достоверное повышение продукции гамма-ИФН лимфоцитами, уровня сывороточного гамма-ИФН, что повлияло на уменьшение частоты ОРВИ, а также на снижение частоты и тяжести обострений БА в период эпидемий вирусных инфекций.

Введение

Известно, что бронхиальная астма (БА) является генетически детерминированным заболеванием и обострения заболевания, как правило, связаны с действием различных факторов.

Так, в работах *S.D.Message, S.L.Johnston* [1, 2] показано, что вирусная инфекция является одним из главных триггеров в формировании одышки у младенцев и обострений БА как у детей, так и у взрослых.

Введение техники молекулярной биологии ПЦР (RT-PCR) дополнительно к культуральным и серологическим методам позволило определить связь вирусной инфекции с обострениями БА более чем в 80 % случаев у детей и в 50–55 % случаев у взрослых [3].

Основными факторами защиты организма человека от вирусной инфекции являются тканевые барьеры, элементы неспецифического и специфического иммунитета. При БА изначально страдают два последних звена.

В норме при первичном вирусном инфицировании развивается каскад следующих реакций. Интерфероны (ИФН) 1-го типа (альфа, бета, омега, тета),

продуцируемые эпителиальными клетками и лейкоцитами, достигают пика на 3 день после инфицирования, оказывают прямое противовирусное действие и приводят к активации НК-клеток. Повышению активности НК-клеток способствует также IL-2, высвобождаемый дендритными клетками после захвата ими антигена. НК-клетки, достигая пика на 4-й день, опознают и разрушают вирусинфицированные клетки, а также высвобождают цитокины, включая гамма-ИФН, которые активируют дополнительные воспалительные клетки в дыхательных путях, в частности, макрофаги [2]. Гамма-ИФН, кроме того, способствует развитию специфического иммунного ответа Th1 типа, что приводит к продукции противовирусных цитокинов, активации цитотоксических CD8+ лимфоцитов. При БА снижение интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов, недостаток необходимых для вирусного клиренса цитокинов Th1 приводит к персистенции вирусных стимулов и усилению воспаления, которым характеризуется астма [4, 5].

В этой связи представляют большой интерес препараты, способствующие стимуляции врожденного иммунитета. К таким препаратам относятся иммуномодуляторы микробного происхождения (ИМП).

Установлено, что система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высоко консервативных структурах микроорганизмов — бактериальных липополисахаридах, липотейхоевых кислотах, пептидогликанах, маннанах, бактериальных ДНК, двуспиральных РНК, глюканах, которые взаимодействуют с соответствующими им рецепторами врожденной иммунной системы. ИМП в своем составе содержат эти консервативные структуры микроорганизмов, поэтому они могут оказывать влияние на клетки врожденной иммунной системы: мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, полиморфноядерные лейкоциты, эпителиальные и дендритные клетки. Это влияние осуществляется, преимущественно, через сигнальные рецепторы, к которым относят так называемые *Toll-like* (TLR) рецепторы и NOD1-, NOD2-рецепторы. Результатом взаимодействия ИМП с соответствующими рецепторами является активация транскрипционного фактора NF-каппа-бета и индукция экспрессии большого количества генов, в частности, генов провоспалительных цитокинов. Иницируется синтез IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, ФНО-альфа, гамма-ИНФ, ГМКСФ, что повышает защитный барьер организма. Усиление активности Т-эффекторов и В-клеток по временным и количественным параметрам скорее свидетельствует об активации уже имеющихся зрелых антиген-специфических лимфоцитов, чем о формировании новых клонов [6]. К отечественным ИМП относится поликомпонентная вакцина иммуновак ВП-4, разработанная в ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова.

Целью нашей работы было оценить терапевтический эффект вакцины, интерферон-продуцирующую способность лейкоцитов и уровень IL-4, сывороточного гамма-ИНФ у больных с atopической БА легкой и средней степени тяжести на фоне вакцинации.

Материалы и методы

Пациенты

В нашем исследовании наблюдались 33 пациента с БА легкой и средней степени тяжести. После рандомизации основную группу, получающую иммуновак ВП-4, составили 19 пациентов, контрольную группу — 14 пациентов.

В данной статье проводится предварительная оценка результатов вакцинотерапии, поэтому материал 12 пациентов из основной группы (6 мужчин и 6 женщин) и 8 пациентов из контрольной группы (3 мужчины и 5 женщин), у которых период наблюдения составил не менее 0,5 года, был обработан статистически. Возраст пациентов в исследуемых группах составил 37 ± 20 лет.

В основной группе 4 человека получали ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в дозе 200–500 мкг / сут. (в пересчете на беклометазона дипропионат), 4 человека — кромоны и 4 человека только β_2 -агонисты по требованию. В контрольной группе 5 человек получали иГКС 200–600 мкг / сут. (в пересчете на беклометазона дипропионат), 1 пациент получал беклометазона дипропионат в дозе 1 000 мкг / сут. и 2 пациента β_2 -агонисты по требованию. Вакцинация проводилась пациентам только в фазе ремиссии.

Эффективность лечения оценивалась по частоте ОРВИ и частоте тяжести обострений БА за 0,5 года наблюдения, объему базисной лекарственной терапии.

Поликомпонентная вакцина иммуновак ВП-4

Вакцина изготовлена из антигенных комплексов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*. В препарате тестированы пептидогликаны, поверхностные антигены указанных микроорганизмов, липополисахариды грам-отрицательных бактерий, тейхоевая кислота стафилококка [7], что предполагает действие ВП-4 на клетки врожденного иммунитета, преимущественно, через TLR-2, TLR-4, NOD-1, NOD-2. Вакцину вводили трехкратно путем закапывания в нос и пяти-, восьмикратно подкожно.

Вакцина была предоставлена профессором Н.Б.Егоровой из НИИВС им. И.И.Мечникова.

Методы обследования

1. Исследование содержания общего и специфических IgE в сыворотке крови, которое определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории аллергодиагностики ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН.
2. Исследование микрометодом в цельной гепаринизированной крови показателей интерферонов статуса: циркулирующего интерферона; уровня продукции альфа-ИНФ лейкоцитами при стимуляции их вирусом болезни Ньюкасла по общепринятой методике; уровня продукции гамма-ИНФ лимфоцитами при индукции их митогеном — ФГА (*Disco*) в дозе 10 мкг / мл; уровня продукции спонтанного ИНФ *in vitro*. Титрование интерферона проводили в диплоидной культуре фибробластов человека М-19. В качестве тест-вируса использовали вирус энцефаломиокардита мышей. За единицу активности принимали величину обратную его разведению и обеспечивающую защиту 50 % клеток монослоя от цитопатогенного действия тест-вируса [8]. Постановку реакций осуществляли в лаборатории индукторов ИНФ ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН.
3. Исследование уровня сывороточного гамма-ИНФ и IL-4 методом ИФА с использованием тест-систем *ProCon* (г. Санкт-Петербург) — в выше названной лаборатории.

4. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили компьютерным спироанализатором (*Pneumoscreen, Erich Jaeger*, Германия). В качестве бронхолитика использовали селективный β_2 -агонист. Регистрировали следующие показатели: FEV₁, PEF, коэффициент прироста FEV₁ после приема β_2 -агониста.

Обследование проводилось до лечения и через 2,6 мес. после лечения.

Статистический анализ

Данные представлены как средние величины. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки различий заболеваемости в основной и контрольной группах использовали критерий Уайта.

Результаты

У всех пациентов подтвердили аллергию на основании кожных прик-тестов, исследования специфических IgE, общего сывороточного IgE.

У всех пациентов основной и контрольной групп отметили значительное снижение интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов: снижение продукции альфа-ИФН лейкоцитами соответствовало 1–3 степени недостаточности; снижение продукции гамма-ИФН соответствовало 2, 4-й степени недостаточности.

У 8 из 12 пациентов основной группы интерферогенез оценивали через 2 мес. после вакцинации и выявили тенденцию к повышению продукции альфа-ИФН лейкоцитами с $102,5 \pm 21,86$ Ед / мл до $405 \pm 142,7$ Ед / мл.

При динамическом исследовании через 0,5 года после вакцинации продукция лимфоцитами гамма-ИФН ($n = 12$) возросла с $11,92 \pm 1,95$ Ед / мл до $34,67 \pm 10,26$ Ед / мл (рисунок), что было статистически достоверно ($p = 0,04$).

Через 0,5 года после вакцинации в основной группе статистически достоверных изменений уровней сывороточного, спонтанного ИФН, продукции лейкоцитами альфа-ИФН, общего IgE не выявлено (табл. 1). У 8 из 12 пациентов основной группы оценивали уровень IL-4 до и через 0,5 года после вакцинации. До вакцинации уровень IL-4 составил $8,67 \pm 3,77$ пкг / мл, после вакцинации — $4,19 \pm 1,18$ пкг / мл (изменения статистически недостоверны).

Уровень сывороточного гамма-ИФН ($n = 8$) через 0,5 года после вакцинации статистически досто-

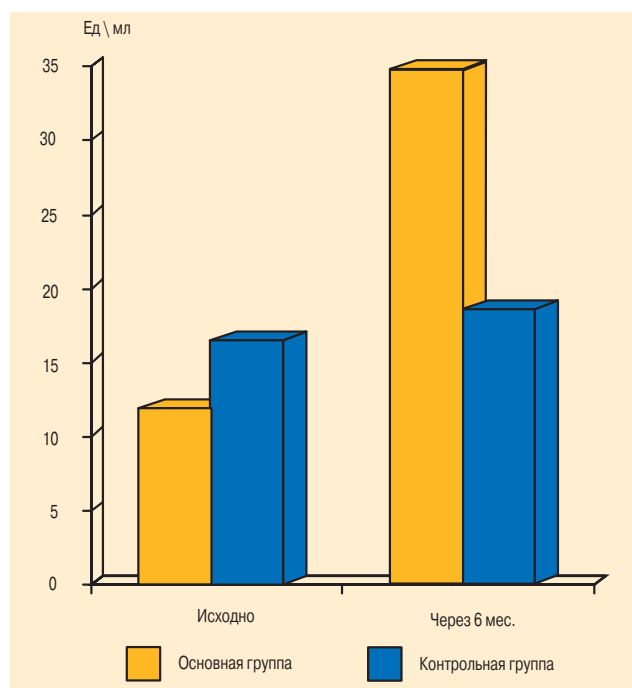


Рисунок. Продукция гамма-ИНФ лимфоцитами

верно возрос с $16,76 \pm 4,08$ пкг / мл до $40,77 \pm 6,38$ пкг / мл.

В контрольной группе ($n = 8$) через 0,5 года наблюдения выявили только статистически достоверное снижение уровня сывороточного ИФН. Значимых изменений интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов в этой группе не выявлено (табл. 2). В контрольной группе оценивались только исходные уровни сывороточных гамма-ИФН и IL-4. Они составили $46,38 \pm 5,28$ пкг / мл и $3,01$ пкг / мл, соответственно.

Корреляции между показателями ФВД и показателями интерферогенеза не отмечено. При оценке с помощью критерия Уайта выявлена меньшая заболеваемость ОРВИ и меньшая частота обострений БА в группе вакцинированных пациентов по сравнению с контрольной группой. Так, в основной группе в течение 0,5 года после вакцинации у 58 % пациентов не было ОРВИ, у 75 % не было обострений БА. В контрольной группе ОРВИ отсутствовали только у 12,5 % пациентов, обострений астмы не было у 25 % пациентов (табл. 3 и 4).

Обострения БА у 3 пациентов основной группы были легкой или средней степени тяжести, не требовали госпитализации. У 3 вакцинированных пациентов ввиду длительного отсутствия симптомов астмы

Таблица 1
Показатели интерфероновой статистики, общего IgE у больных БА, вакцинированных ВП-4 ($n = 12$)

	Сывороточный ИФН, Ед / мл	Альфа-ИФН, Ед / мл	Гамма-ИФН, Ед / мл	Спонтанный ИФН, Ед / мл	Общий IgE, кЕ / л
Исходно	$7,16 \pm 1,95$	$108,3 \pm 18,82$	$11,92 \pm 1,95$	$1,08 \pm 0,08$	$437 \pm 158,7$
Через 6 мес. после вакцинации	$7,75 \pm 2,36$	$163,3 \pm 34,63$	$34,67 \pm 10,3^*$	$1,25 \pm 0,13$	$485,8 \pm 167,5$

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели интерферонового статуса, общего IgE у больных контрольной группы (n = 8)

	Сывороточный ИФН, Ед / мл	Альфа-ИФН, Ед / мл	Гамма-ИФН, Ед / мл	Спонтанный ИФН, Ед / мл	Общий IgE, кЕ / л
Исходно	11,5 ± 3,39	122,5 ± 32,17	16,5 ± 3,66	1,12 ± 0,22	189,7 ± 67,48
Через 6 мес. наблюдения	1,5 ± 0,62*	135 ± 41,19	18,5 ± 2,26	0,87 ± 0,47	545,7 ± 368,1

Примечание: * — $p < 0,05$.

кромоны были отменены. У 2 из 19 пациентов вакцинация ВП-4 была прекращена из-за обострения БА.

Обсуждение и выводы

Анализируя полученные данные, мы отметили, что у всех больных БА легкой и средней степени тяжести в основной и контрольной группах сначала наблюдалось значительное снижение интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов. Такой дефицит интерфероногенеза, на наш взгляд, обуславливает сильную уязвимость этих пациентов по отношению к вирусным инфекциям и приводит к частым и затяжным обострениям БА на их фоне. В этой связи представляется актуальным использование иммунокорригирующей терапии с целью профилактики частых ОРВИ, развития бронхообструктивных процессов. В качестве возможных иммуномодуляторов у больных БА в последнее время рассматриваются ИМП.

В нашей работе был использован отечественный ИМП — поликомпонентная вакцина иммуновак ВП-4.

В отечественной литературе описано корригирующее влияние ВП-4 на численность и функциональную активность различных субпопуляций Т-лимфоцитов. После вакцинотерапии увеличивалось относительное количество CD3+ лимфоцитов (общие Т-лимфоциты), повышалось абсолютное количество CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (цитотоксических) лимфоцитов [9]. В другой работе, кроме того, было выявлено повышение уровня субпопуляции CD16 (натуральные киллеры) [10]. После вакцинации отмечалась тенденция к увеличению concentra-

ций IgA и IgM в сыворотке крови. Отмечено повышение продукции лейкоцитами альфа- и гамма-ИФН непосредственно после завершения курса лечения ВП-4 [9, 11].

Мы впервые провели исследование интерфероногенеза у вакцинированных больных в динамике. Через 2 мес. после вакцинации у 75 % пациентов основной группы выявили тенденцию к повышению продукции лейкоцитами альфа-ИФН, а через 0,5 года у всех вакцинированных пациентов статистически достоверно возросла продукция лимфоцитами гамма-ИФН.

Интерферон-продуцирующая способность лейкоцитов пациентов контрольной группы значимо не изменялась. Таким образом, мы отметили возрастание эффекторного потенциала клеток врожденного иммунитета у вакцинированных больных, что проявилось увеличением продукции ИНФ. Это, в свою очередь, повлияло на антивирусный потенциал пациентов.

В группе пациентов, вакцинированных ВП-4, получено достоверное снижение частоты заболеваемости ОРВИ и снижение частоты обострений БА по сравнению с контрольной группой.

Обострения БА на фоне вакцинации отмечались у 2 наших пациентов. Подобные обострения у больных БА при лечении ИМП ранее описаны в литературе и связываются с обострением персистирующей вирусной инфекции у таких пациентов [12].

Феномен персистирующей вирусной инфекции у пациентов с БА остается мало изученным и недостаточно клинически озвучен. Исследования в этой области позволили бы лучше понять механизмы ви-

Таблица 3

Оценка частоты обострений БА на фоне ОРВИ у пациентов основной и контрольной группы через 0,5 года наблюдения

	Число пациентов			
	всего	без обострений / %	с 1–2 обострениями / %	с 3–4 обострениями / %
Вакцинированные пациенты	12	9 / 74,9	3 / 24,9	0
Контрольная группа	8	2 / 25	6 / 75	0

Таблица 4

Оценка частоты ОРВИ у больных БА через 0,5 года наблюдения

	Число пациентов			
	всего	без обострений / %	с 1–2 обострениями / %	с 3–4 обострениями / %
Вакцинированные пациенты	12	7 / 58,3	4 / 33,3	1 / 8,3
Контрольная группа	8	1 / 12,5	5 / 62,5	2 / 25

русиндуцированных обострений БА, более целенаправленно проводить комплексное лечение с применением иммуномодуляторов у больных БА.

Литература

1. *Message S.D., Johnston S.L.* Viruses in asthma. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 29–43.
2. *Message S.D., Johnston S.L.* Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukocyte Biol.* 2004; 75: 5–17.
3. *Jacoby D.B.* Virus-induced asthma attacks. *J. A.M.A.* 2002; 287 (6): 755–761.
4. *Brooks G.D. et al.* Rhinovirus-induced interferon-gamma and airway responsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1091–1094.
5. *Papadopoulos N.G., Johnston S.L. et al.* A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002; 57: 328–332.
6. *Козлов И.Г.* Юбилейный сборник научных статей Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. М.; 2005. 6–18.
7. *Степушина М.А.* Эффект поликомпонентной бактериальной вакцины ВП-4 при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1996.
8. *Григорян С.С. и др.* Оценка интерферонового статуса по пробам цельной крови. *Вопр. вирусол.* 1988; 4: 433–436.
9. *Антонова Л.П., Маркова Т.П., Курбатова Е.А.* Применение ВП-4 комбинированным назально-подкожным методом в лечении больных бронхиальной астмой. *Журн. микробиол.* 2004; 6: 36–40.
10. *Егорова Н.Б. и др.* Итоги экспериментального и клинического изучения поликомпонентной вакцины из антигенов условно патогенных микроорганизмов. *Журн. микробиол.* 1997; 6: 96–101.
11. *Осипова Г.Л.* Оптимизация патогенетической терапии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
12. *Бербенцова Э.П.* Пособие по пульмонологии. М.; 1998.

Поступила 23.12.05

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-085.275.2-07:616-092-07

Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва;

2 – ГОУ ВПО Самарский Государственный Медицинский Университет Росздрава, г. Самара;

3 – Уральская Государственная Медицинская Академия, Медицинское объединение "Новая больница", г. Екатеринбург;

4 – Алтайский Краевой Пульмонологический Центр, г. Барнаул;

5 – Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск;

6 – Иркутский Институт Усовершенствования врачей, г. Иркутск

S.Avdeev, A.Zhestkov, I.Leshenko, T.Martinenko, L.Ogorodova, B.Cherniak

Nebulized budesonide in acute severe asthma: comparison with systemic corticosteroids. Multicentre randomized controlled trial

Summary

Preliminary findings suggest the inhaled corticosteroids to be alternative treatment to systemic steroids in adult patients with exacerbation of asthma. This paper presents results of POBEDA trial ("Pulmicort in Bronchial asthma Exacerbation: comparison to systemic steroids") comparing clinical efficacy and safety of nebulised budesonide or oral prednisolone in patients with severe asthma exacerbation. This was a multi-center, prospective randomized controlled study. Ninety-three patients with severe asthma exacerbation meeting inclusion and exclusion criteria were divided in 2 groups: 46 patients received nebulised budesonide 2 mg b.i.d. to q.i.d. and 47 patients received oral prednisolone 40 mg ones a day.

Dyspnea, wheezing, accessory respiratory muscles implication for breathing, and SpO₂ were assessed daily, lung function, arterial blood gases, blood electrolytes and glucose were measured previous to the study and in the 3rd and the 7th days. We also assessed complications of therapy. The primary end-point was FEV₁ dynamics for 7 days. The secondary end-points were gas exchange parameters, clinical features, and occurrence of side effects. The average dose of budesonide was 5.2 ± 1.6 mg / day.

The results have demonstrated that nebulised budesonide in severe asthma exacerbation can be adequate alternative for systemic steroids in term of functional status (spirometry and blood gases). Nebulised budesonide better improved clinical status (dyspnea, wheezing, implication of accessory respiratory muscles for breathing) compared to prednisolone. Risk of adverse effects occurrence was much lower for treatment with nebulised budesonide than for prednisolone therapy.

Резюме

Задачи: проведено рандомизированное контролируемое исследование по сравнению эффективности и безопасности небулизированного будесонида (БУД; *Pulmicort Respules*) и преднизолона *per os* (ПРЕД) у больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы (БА).

Методы: Критерии включения больных — тяжелое обострение БА (30 % < FEV₁ или PEF < 60 %), возраст 18–60 лет, без применения системных стероидов в течение 7 дней до начала исследования, отсутствие потребности в респираторной поддержке. В исследование были включены 93 больных БА (М / Ж = 34 / 59, средний возраст 45 ± 15 лет; FEV₁ 45 ± 12 %, SpO₂ 92 ± 3 %), больные были методом рандомизации разделены на 2 группы: терапия БУД 2 мг 2-4 р / с ($n = 46$) и терапия ПРЕД 40 мг / с ($n = 47$) в течение 7 дней. Все больные также получали β_2 -агонисты и кислород при необходимости.

Результаты: Терапия ингаляционным БУД и ПРЕД *per os* привела к сходным изменениям параметров ФВД (прирост FEV₁ через 7 дней $0,68 \pm 0,43$ л в группе БУД и $0,63 \pm 0,43$ л в группе ПРЕД) и оксигенации (прирост PaO₂ через 7 дней $5,8 \pm 11,1$ мм рт. ст. в группе БУД и $6,0 \pm 11,2$ мм рт. ст. в группе ПРЕД). У больных, принимавших БУД, наблюдалось более значимое уменьшение одышки (по шкале Борга) (2, 5 и 7-й дни: $p < 0,05$). Также у пациентов группы БУД наблюдалось более значительное снижение показателей выраженности свистящих хрипов и участия в дыхании вспомогательных мышц ($p < 0,05$ после 3-го дня). У больных, принимавших ПРЕД, достоверно чаще наблюдались побочные эффекты: гипергликемия (21,3 % vs 4,3 %, $p = 0,034$), повышение АД (25,5 % vs 6,5 %, $p = 0,027$), повышение аппетита (38,3 % vs 4,3 %, $p < 0,001$) и боли в эпигастрии (12,8 % vs 0 %, $p = 0,037$).

Выводы: Небулизированный будесонид имеет преимущество перед пероральным преднизолоном у больных с тяжелым обострением БА.

Введение

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются как препараты первой линии терапии обострений бронхиальной астмы (БА) [1]. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что использование системных ГКС у больных с обострением БА, в том числе, и с тяжелым обострением БА, приводит к бо-

лее быстрому разрешению бронхиальной обструкции [2, 3] и значительно снижает риск рецидивов обострения БА после выписки из стационара [4, 5].

Серьезными недостатками терапии системными стероидами является высокий риск развития побочных эффектов. Даже короткие, но частые курсы терапии системными ГКС у больных с БА могут при-

водить к развитию тяжелых миопатий и остеопороза [6–8]. По данным крупного ретроспективного исследования, у больных отделений интенсивной терапии системные стероиды повышают риск легочных инфекций и метаболических осложнений [9]. Кроме того, системные стероиды имеют относительно медленное начало действия — их эффект наступает не ранее, чем через 6–24 часа от начала терапии [3], в то же время получены результаты клинических исследований о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 3 часов) [10]. Достоверный противовоспалительный эффект ингаляционного будесонида наблюдается уже через 6 часов после назначения терапии: происходит снижение содержания числа эозинофилов в индуцированной мокроте и снижение бронхиальной гиперреактивности [11]. Также в настоящее время обсуждается быстрый негеномный эффект ингаляционных ГКС (иГКС) — их "прямое" сосудосуживающее действие на слизистую бронхов [12].

Предварительные данные говорят о том, что иГКС могут быть альтернативой системным ГКС у взрослых больных с обострением БА. В нескольких проведенных исследованиях показано, что эффективность иГКС, назначаемых при помощи дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) и спейсера [13] или небулайзера [14–16], не уступает системным стероидам, и даже может их превосходить по безопасности и скорости наступления терапевтического эффекта. Однако выполненные ранее исследования были либо нерандомизированными [16], либо включали небольшое число больных [15], либо имели короткий срок наблюдения [13], либо изучали эффекты очень высоких доз иГКС [14], что затрудняет включение схем ингаляционных стероидов в современные рекомендации ведения больных с обострением БА.

В настоящей статье представлены результаты исследования "ПульмикОрт при обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами" (ПОБЕДА), целью которого являлось сравнение клинической эффективности и безопасности небулизированного будесонида (Пульмикорт Суспензия ТМ, Astra-Zeneca) и преднизолона, назначаемого *per os*, у больных с тяжелым обострением БА.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с БА, наблюдавшиеся в 6 пульмонологических центрах Москвы, Самары, Екатеринбурга, Барнаула, Томска, Иркутска (см. приложение). Диагноз БА подтвержден данными анамнеза, клинической картины и функциональными методами диагностики [1]. Все пациенты отвечали следующим критериям:

- возраст: 18–60 лет;
- тяжелое обострение БА [1, 17]: пиковая скорость выдоха (PEF) или объем форсированного выдоха за 1-ю с (FEV_1) $< 60\%$ долж. (обязательный критерий) + 1 признак из следующих: диспноэ при разговоре; частота дыхания (ЧД) > 25 мин⁻¹; частота сердечных сокращений (ЧСС) > 110 мин⁻¹;

- получение от больного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения

- Больные с жизнеугрожающим обострением БА — наличие одного признака из следующих: PEF или $FEV_1 < 30\%$ долж., угнетение сознания, немое легкое, нестабильная гемодинамика (ЧСС < 50 мин⁻¹ или > 140 мин⁻¹), утомление дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови ($SpO_2 < 88\%$, $PaO_2 < 55$ мм рт. ст., $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст., $pH < 7,3$);
- пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), пневмотораксом, пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, пневмонией, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- пациенты, использовавшие небулизированные или парентеральные ГКС в течение последних 7 дней;
- пациенты, использовавшие системные ГКС *per os* в дозе 10 мг и более (в перерасчете на преднизолон) в течение последних 7 дней.

Перед началом исследования все больные подписывали информированное согласие.

Дизайн исследования

Исследование носило проспективный, рандомизированный контролируемый характер. Все больные, соответствовавшие всем критериям включения, были случайным методом (непрозрачные запечатанные конверты) разделены на 2 группы:

- 1) терапия небулизированным будесонидом (Пульмикорт Суспензия ТМ, Astra-Zeneca) 2,0 мг 2–4 раза в сут.;
- 2) терапия преднизолоном 40 мг *per os* 1 раз в сут.

Рандомизация больных проводилась в течение первых 12 часов от момента госпитализации пациентов в стационар. Длительность терапии во всех группах составляла, как минимум, 7 дней (рис. 1).

Начальная доза небулизированного будесонида составляла 2,0 мг $\times$ 2 раза в сут., при приросте PEF или FEV_1 через 1 сут. терапии менее 15 % по сравнению с исходными данными, доза будесонида увеличивалась до 2,0 мг $\times$ 3–4 раза в сут. Ингаляция будесонида проводилась при помощи струйных небулайзеров до полного осушения камеры небулайзера (*dry chamber*).

Преднизолон в дозе 40 мг больные принимали *per os* 1 раз в сут. (т. е. одномоментно 8 таблеток), после завтрака, в течение 7 дней. Далее дозу препарата уменьшали на 5 мг каждый день (т. е. 8-й день — 7 таблеток, 9-й день — 6 таблеток и т. д.) до полной отмены.

Стандартная терапия во всех группах включала ингаляционные β_2 -агонисты (сальбутамол 2,5 мг

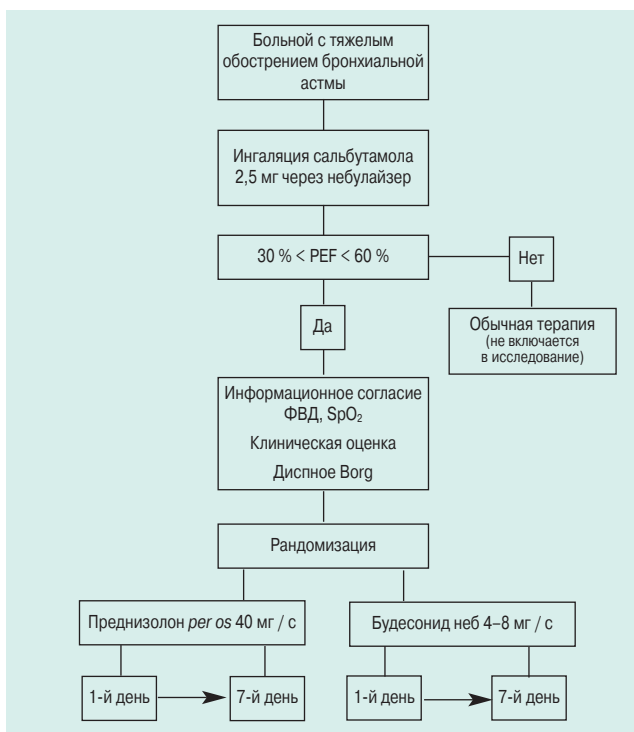


Рис. 1. Дизайн исследования

каждые 3–6 часов через небулайзер) и кислород (при SpO_2 менее 92 %). Также допускалась терапия ипратропиумом (в комбинации с β_2 -агонистами), антибиотиками (при наличии признаков бактериальной инфекции), инфузионная терапия (физиологический раствор, соли калия, магния) и препараты, необходимые для терапии сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС и др.).

Измерения

В ходе исследования проводилась оценка клинических показателей, включая одышку, выраженность свистящих хрипов и оценку участия в дыхании вспомогательной мускулатуры, пульсоксиметрия (ежедневно), параметров функции внешнего дыхания (ФВД), газов артериальной крови, электролитов и глюкозы крови (исходно, на 3-й и 7-й дни исследования). Оценка осложнений проводилась на каждом визите больных.

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток–объем" после ингаляции пути бронхолитика. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), FEV_1 , форсированный среднеэспираторный поток ($MEF_{25-75\%}$). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанные по формулам Европейского сообщества стали и угля [18]. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) осуществлялось при помощи пульс-оксиметров.

Газовый анализ артериальной крови проводился экспресс-методом на автоматических анализаторах, данное исследование проводилось только в 3 центрах ($n = 33$ больных).

Субъективный уровень одышки оценивался пациентом самостоятельно по шкале Борга (0–10 баллов) [19].

Выраженность свистящего дыхания (*wheezing*) оценивалась по 4-балльной шкале (0–3 балла): 0 = нет сухих свистящих хрипов; 1 = сухие свистящие хрипы слышны только при форсированном дыхании; 2 = сухие свистящие хрипы слышны при спокойном дыхании; 3 = сухие свистящие хрипы на фоне ослабленного дыхания или "немного легкого".

Оценка участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры проводилась по 6-балльной шкале (0–5 баллов): 0 = нет видимой тонической или фазной активности мышц шеи; 1 = мышцы шеи напряжены, но нет различий тонуса мышц во время фаз вдоха и выдоха; 2 = легкое сокращение мышц шеи во время дыхания; 3 = умеренная фазная активность мышц шеи во время дыхания, нет втяжения надключичных и межреберных промежутков; 4 = выраженная фазная активность мышц шеи во время дыхания, с втяжением надключичных и межреберных промежутков; 5 = выраженная фазная активность мышц шеи во время дыхания, парадоксальное дыхание (инспираторное втяжение передней брюшной стенки во время вдоха) [20].

Первичной конечной точкой исследования являлось изменение показателя FEV_1 в течение 7 дней терапии. В качестве вторичных конечных точек рассматривались изменения параметров газообмена, клинических показателей и развитие побочных эффектов.

Статистический анализ

Анализ эффективности методов терапии был основан на принципе *intention-to-treat*. Расчет требуемой выборки исследования: при условии $power (1-\beta) = 80\%$, $two\ sided\ significance\ level = 5\%$ и при условии $SD_{FEV_1} = 250$ мл [21], для выявления значимого клинического различия $FEV_1 = 150$ мл, необходимо включение 45 человек в каждую группу [22].

Все численные данные представлены как $mean \pm SD$. Для оценки различий одноименных показателей внутри групп был использован тест *ANOVA*. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи непарного *t*-критерия *Student* и критерия *Mann–Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica 6.0*.

Результаты

Пациенты

В исследование были включены 93 больных с тяжелым обострением БА, отвечавших всем критериям включения и исключения, из них 46 больных были

рандомизированы в группу небулизированного будесонида и 47 больных — в группу преднизолона. По своим исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям группы больных были сравнимы между собой (табл. 1). Большинство включенных больных имели в анамнезе астению (69,9 %), в стабильный период заболевания принимали ИГКС (66,7 %) и β_2 -агонисты короткого действия (76,3 %), около половины больных — β_2 -агонисты длительного действия (48,4 %). При поступлении в стационар у большинства больных были отмечены одышка при разговоре (76,3 %), та-

хипное (средняя ЧД 25 ± 3 мин⁻¹), выраженная бронхиальная обструкция (средние PEF и FEV₁ 44 ± 10 % и 45 ± 12 % соответственно) и умеренная гипоксемия (средняя SpO₂ 92 ± 3 %). Единственное различие между группами больных было отмечено по наличию артериальной гипертензии: данное сопутствующее заболевание достоверно чаще встречалось у больных группы преднизолона (табл. 1).

До завершения 7-дневного срока терапии из исследования было 5 больных: 2 больных из группы будесонида (1 больной — необходимость назначения системных ГКС, 1 больной — отказ от продолжения терапии) и 3 больных из группы преднизолона (1 больной — необходимость назначения более высоких доз системных ГКС, 1 больной — нарушение протокола исследования, 1 больной — перевод в другое отделение). У большинства больных (58,7 %), включенных в группу будесонида, доза ингаляционного препарата составила 4 мг / с, у 9 больных (19,8 %) доза будесонида была увеличена до 6 мг / с и у 8 больных (17,4 %) — до 8 мг / с, средняя доза ингаляционного будесонида составила $5,2 \pm 1,6$ мг / с.

Изменение функциональных параметров

У всех больных во время проведения исследования отмечалось достоверное и клинически значимое улучшение функциональных показателей (табл. 2). Показатель FEV₁ у больных, принимавших небулизированный будесонид, к 7-му дню терапии увеличился на $0,68 \pm 0,43$ л ($p < 0,001$), у больных, принимавших преднизолон — на $0,63 \pm 0,43$ л ($p < 0,001$), достоверных различий между группами отмечено не было (табл. 2). Прирост показателя FVC к концу исследования был также существенным: на $0,63 \pm 0,54$ л ($p < 0,001$) в группе будесонида и на $0,69 \pm 0,61$ л ($p < 0,001$) — в группе преднизолона, различий между группами не наблюдалось. Подобная динамика была характерна и для показателя MEF_{25-75%} (табл. 2).

В обеих группах больных к 7-му дню исследования наблюдался достоверный прирост показателя PaO₂: на $5,8 \pm 11,1$ мм рт. ст. ($p = 0,011$) в группе будесонида и на $6,0 \pm 11,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) в группе преднизолона (различия между группами недостоверно). Динамика другого показателя оксигенации — SpO₂ — была похожа: повышение к концу исследования на $1,9 \pm 2,6$ % у больных, принимавших будесонид, и на $2,4 \pm 2,4$ % — у больных, принимавших преднизолон (табл. 3). Достоверных изменений со стороны показателей PaCO₂ и pH отмечено не было (табл. 2).

Изменение клинических показателей

У всех больных в ходе терапии наблюдалось значительное уменьшение тахипное (в группе будесонида — на $7,2 \pm 2,9$ мин⁻¹, $p < 0,001$, в группе преднизолона — на $6,5 \pm 2,3$ мин⁻¹, $p < 0,001$) и тахикардии (в группе будесонида — на $29,0 \pm 16,3$ мин⁻¹, $p < 0,001$, и в группе преднизолона — на $23,5 \pm 18,0$ мин⁻¹,

Таблица 1
Характеристика пациентов с обострением БА

Характеристика больных	Группа будесонида (n = 46)	Группа преднизолона (n = 47)
Возраст, лет	42,46 ± 14,83	47,83 ± 14,95
Пол: М / Ж	15 / 31	19 / 28
ВМІ, кг / м ²	24,89 ± 5,16	25,99 ± 4,84
Астения, n / %	36 / 78,2	29 / 61,7
Длительность заболевания, лет	13,74 ± 8,11	13,81 ± 9,11
Курильщики, n / %	10 / 21,7	11 / 23,4
Стаж курения (пачко-лет)	2,52 ± 7,14	2,69 ± 8,68
Число обострений / год	3,92 ± 1,64	3,61 ± 1,52
Длительность обострения, часы	24,99 ± 43,54	28,51 ± 43,86
РЕF, % исходно	44,04 ± 11,09	43,36 ± 9,72
FEV ₁ , % исходно	45,96 ± 12,92	44,61 ± 12,07
SpO ₂ , %	92,04 ± 3,82	91,39 ± 3,68
ЧД, мин ⁻¹	25,16 ± 2,56	25,08 ± 2,49
ЧСС, мин ⁻¹	108,85 ± 12,27	103,50 ± 14,42
Эозинофилы крови, %	3,78 ± 3,61	2,81 ± 2,58
Одышка при разговоре, n / %	34 / 73,9	37 / 78,7
Ортопное, n / %	16 / 34,8	18 / 38,3
Обычная терапия (в стабильный период):		
Системные стероиды, n / %	4 / 8,7	6 / 12,8
Ингаляционные стероиды, n / %	29 / 63,0	33 / 70,2
Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, n / %	37 / 80,4	34 / 72,3
Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, n / %	21 / 45,7	24 / 51,1
Комбинированные препараты (иГКС / БАДД), n / %	10 / 21,7	13 / 27,7
Ингаляционный ипратропиум, n / %	16 / 34,8	12 / 25,5
Ингаляционный ипратропиум / β_2 -агонист, n / %	19 / 41,3	14 / 29,8
Теофиллины, n / %	17 / 37,0	11 / 23,4
Сопутствующие заболевания:		
Сахарный диабет, n / %	3 / 6,5	4 / 8,5
ИБС, n / %	6 / 13,0	8 / 17,0
Артериальная гипертензия*, n / %	9 / 19,6	20 / 42,6
Язвенная болезнь, n / %	6 / 13,0	7 / 14,9

Примечание: ВМІ — индекс массы тела, иГКС / БАДД — иГКС / β_2 -агонист длительного действия; * — $p = 0,03$.

Таблица 2
Изменение показателей ФВД и газового состава артериальной крови у больных с обострением БА на протяжении периода исследования

	Д ₁	Д ₃	Д ₇	p (ANOVA)
FEV ₁ , л, будесонид	1,40 ± 0,50	1,81 ± 0,62	2,08 ± 0,71	< 0,001
FEV ₁ , л, преднизолон	1,34 ± 0,56	1,62 ± 0,66	1,97 ± 0,78	< 0,001
FVC, л, будесонид	2,21 ± 0,80	2,57 ± 0,85	2,86 ± 0,82	< 0,001
FVC, л, преднизолон	2,15 ± 0,78	2,53 ± 0,86	2,83 ± 0,93	< 0,001
MEF _{25-75%} , л / с, будесонид	1,12 ± 0,83	1,38 ± 0,84	1,68 ± 0,99	< 0,001
MEF _{25-75%} , л / с, преднизолон	1,06 ± 0,94	1,23 ± 0,93	1,57 ± 1,03	< 0,001
PaO ₂ , мм рт. ст., будесонид	70,30 ± 12,55	72,84 ± 15,24	76,01 ± 14,05	0,011
PaO ₂ , мм рт. ст., преднизолон	69,23 ± 10,51	70,61 ± 11,55	75,20 ± 13,29	< 0,001
PaCO ₂ , мм рт. ст., будесонид	35,69 ± 4,02	36,64 ± 5,67	36,23 ± 3,68	NS
PaCO ₂ , мм рт. ст., преднизолон	37,22 ± 8,18	36,92 ± 6,80	37,06 ± 5,19	NS
pH, будесонид	7,42 ± 0,09	7,40 ± 0,09	7,41 ± 0,06	NS
pH, преднизолон	7,38 ± 0,22	7,43 ± 0,03	7,43 ± 0,03	NS

Примечание: NS — изменения недостоверны.

$p < 0,001$), достоверных межгрупповых различий обнаружено не было (табл. 3).

Начиная со 2-го дня исследования, между группами больных наблюдались достоверные различия по показателям артериального давления (АД): уровень систолического АД на протяжении всего исследования был существенно выше у больных, принимавших преднизолон (табл. 3). Уровень диастолического давления был также выше у больных группы преднизолона на 3-й и 7-й дни наблюдения (табл. 3).

Одышка, оцененная по шкале Борга, значительно уменьшилась к концу периода терапии в обеих группах больных (на $4,91 \pm 2,61$ балла в группе будесонида и на $4,43 \pm 1,95$ балла в группе преднизолона, для всех изменений $p < 0,001$), однако изменения одышки были более выражены у пациентов, принимавших будесонид, достоверные различия между группами по показателю одышки наблюдались начиная с 3-го дня исследования (рис. 2).

Активность вспомогательной мускулатуры также претерпела положительную динамику у всех больных: к 7-му дню исследования в группе будесонида участие в дыхании вспомогательных мышц шеи уменьшилось от $2,69 \pm 1,26$ до $0,24 \pm 0,43$ балла, в

группе преднизолона — от $3,03 \pm 1,21$ до $0,77 \pm 0,73$ балла, для всех изменений $p < 0,001$, причем более выраженная динамика была отмечена у пациентов, принимавших ингаляционный будесонид (различия между группами на 5-й день — $p = 0,014$ и на 7-й день — $p < 0,001$); (рис. 3).

У всех больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное уменьшение интенсивности свистящего дыхания (изменение показателя к концу исследования в группе будесонида: от $2,36 \pm 0,54$ до $0,53 \pm 0,56$ балла, $p < 0,001$, в группе преднизолона: от $2,44 \pm 0,61$ до $0,97 \pm 0,51$ балла, $p < 0,001$). Опять же у больных группы будесонида динамика данного показателя была более выражена: различия на 3, 5 и 7-й дни были статистически достоверными ($p = 0,014$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно; рис. 4).

Побочные эффекты терапии

Побочные эффекты, наблюдавшиеся во время исследования, представлены в табл. 4. Ингаляционная терапия будесонидом хорошо переносилась пациентами. Среди побочных эффектов в группе будесонида были отмечены: кашель после ингаляции, по-

Таблица 3
Изменение клинических показателей у больных с обострением БА на протяжении периода исследования

	Д ₁	Д ₂	Д ₃	Д ₅	Д ₇	p (ANOVA)
ЧД, мин-1, будесонид	25,10 ± 2,57	22,13 ± 2,68	20,15 ± 2,47	18,97 ± 2,37	17,92 ± 1,82	< 0,001
ЧД, мин-1, преднизолон	25,14 ± 2,63	22,14 ± 2,43	20,86 ± 2,24	19,54 ± 2,28	18,66 ± 2,35	< 0,001
ЧСС, мин-1, будесонид	108,23 ± 13,47	95,97 ± 14,05	89,67 ± 11,81	82,63 ± 8,85	79,53 ± 12,07	< 0,001
ЧСС, мин-1, преднизолон	103,86 ± 15,85	94,36 ± 14,43	91,14 ± 10,35	83,80 ± 8,17	80,49 ± 10,34	< 0,001
АДс, мм рт. ст., будесонид	130,26 ± 16,70	125,26 ± 13,57	123,72 ± 12,71	122,11 ± 11,19	120,39 ± 11,11	< 0,001
АДс, мм рт. ст., преднизолон	137,64 ± 21,23	132,56 ± 14,95*	130,56 ± 15,94*	128,57 ± 16,16*	126,57 ± 12,17*	0,005
АДд, мм рт. ст., будесонид	84,10 ± 10,25	81,03 ± 8,21	79,36 ± 6,99	78,42 ± 5,71	76,84 ± 6,52	< 0,001
АДд, мм рт. ст., преднизолон	87,42 ± 11,43	84,58 ± 9,66	84,03 ± 8,09**	80,14 ± 6,70	81,71 ± 7,57**	< 0,001
SrO ₂ , %, будесонид	92,21 ± 3,34	92,74 ± 3,38	93,44 ± 3,73	94,24 ± 2,73	94,61 ± 2,24	< 0,001
SrO ₂ , %, преднизолон	91,80 ± 3,55	92,72 ± 3,51	93,03 ± 4,00	93,79 ± 3,64	94,25 ± 3,92	< 0,001

Примечание: межгрупповое сравнение: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

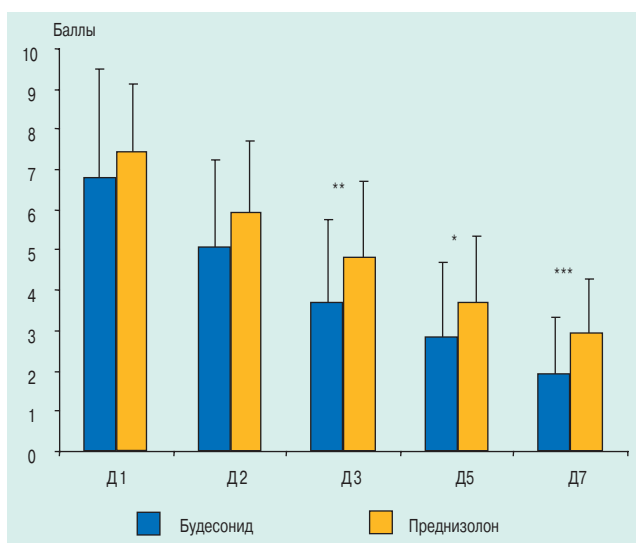


Рис. 2. Изменение одышки (шкала Борга) у больных с обострением БА

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

вышение АД, сухость во рту и др. У пациентов, принимавших таблетированный преднизолон, нежелательных реакций было больше. Чаще всего регистрировались: усиление аппетита, повышение АД, беспокойство и тревога, боли в эпигастрии, бессонница, изжога и др. При сравнении побочных эффектов между группами больных достоверное различие было обнаружено по развитию таких нежелательных явлений, как усиление аппетита, повышение АД, боли в эпигастрии и гипергликемия (табл. 4).

Исходные уровни глюкозы крови были сравнимы у пациентов обеих групп ($5,03 \pm 0,91$ ммоль / л и $5,19 \pm 1,13$ ммоль / л в группах будесонида и преднизолона, $p = NS$), в дальнейшем показатели гликемии были достоверно выше у больных, принимавших преднизолон (3-й день: $4,85 \pm 0,65$ ммоль / л и $5,27 \pm 1,25$ ммоль / л в группах будесонида и преднизолона, $p = 0,046$; 7-й день: $4,75 \pm 0,69$ ммоль / л и $5,44 \pm$

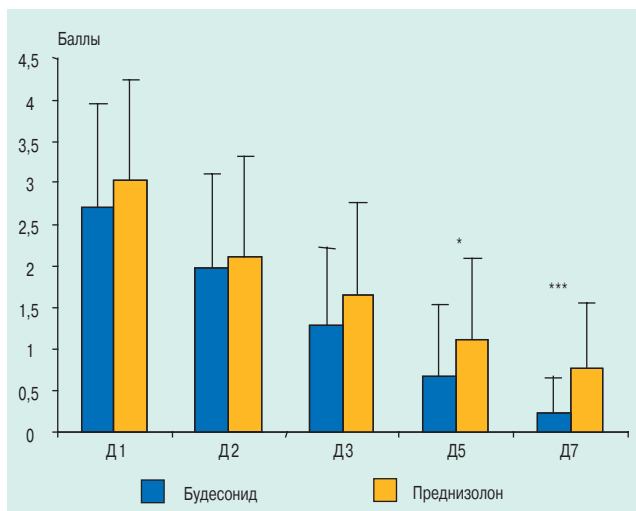


Рис. 3. Изменение участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры у больных с обострением БА

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

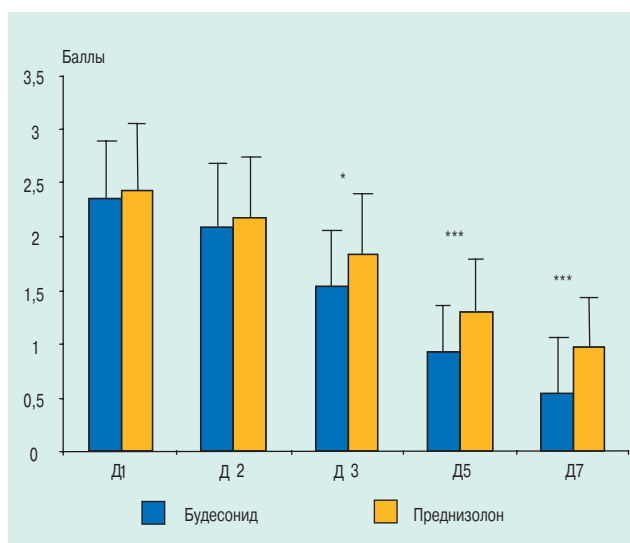


Рис. 4. Изменение выраженности свистящего дыхания у больных с обострением БА

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

$2,12$ ммоль / л в группах будесонида и преднизолона, $p = 0,038$).

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что у больных с тяжелым обострением БА терапия небулизированным будесонидом в средней дозе $5,2 \pm 1,6$ мг / с по своей эффективности не уступает терапии преднизолоном в дозе 40 мг *per os*, а по влиянию на клинические показатели даже превосходит ее, и, что особенно важно, является более безопасной терапией.

Таблица 4
Побочные эффекты терапии у больных с обострением БА на протяжении периода исследования

	Группа		p
	будесонида (n = 46); абс. / %	преднизолона (n = 47); абс. / %	
Слабость	1 / 2,2	4 / 8,5	0,371
Бессонница	1 / 2,2	5 / 10,6	0,215
Беспокойство, тревога	2 / 4,3	8 / 17,0	0,101
Боли в эпигастрии	–	6 / 12,8	0,037
Изжога	–	4 / 8,5	0,131
Боли в груди	–	1 / 2,1	0,991
Боли в суставах, костях	–	3 / 6,4	0,248
Повышение АД	3 / 6,5	12 / 25,5	0,027
Усиление аппетита	2 / 4,3	18 / 38,3	< 0,001
Тошнота	–	4 / 8,5	0,131
Жажда	–	4 / 8,5	0,131
Сухость во рту	2 / 4,3	1 / 2,1	0,985
Першение в горле	2 / 4,3	–	0,465
Кашель после ингаляции	4 / 8,7	–	0,120
Сухость кожи	–	1 / 2,1	0,991
Гипергликемия (глюкоза > 7 ммоль / л)	2 / 4,3	10 / 21,3	0,034

При хронической БА иГКС имеют значительное преимущество перед системными стероидами по соотношению эффективность / безопасность [23], поэтому возможность их использования у больных с обострением БА также представляет значительный интерес. Хорошая эффективность иГКС при обострении БА была показана в нескольких исследованиях.

В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 94 больного с тяжелым обострением БА, G.Rodrigo, C.Rodrigo [10] продемонстрировали, что ингаляционный флунизолид, назначаемый при помощи ДАИ и спейсера (доза 6 мг / час) уже в течение 3 часов приводит к достоверному улучшению функциональных показателей (PEF и FEV₁) и снижению частоты госпитализации больных в стационар на 30 %.

В открытом проспективном исследовании С.И.Овчаренко и соавт. [16] проводилось изучение эффективности и безопасности небулайзерной терапии будесонидом у 75 больных с обострением БА. Терапия небулизированным будесонидом в дозе от 2 до 8 мг / с приводила к улучшению клинических симптомов (на 5–7-й дни $p = 0,04$) и значительному улучшению функциональных параметров: приросту FEV₁ в 1,7–2,1 раза ($p < 0,05$) и приросту SpO₂ на 4,7 % ($p = 0,04$). Терапия небулизированным будесонидом не сопровождалась значимыми побочными эффектами, не было отмечено нарушений кальциевого обмена.

К настоящему времени выполнено три РКИ, в которых проводилось сравнение эффективности режимов ингаляционных и системных стероидов у взрослых больных с обострением БА.

Одним из первых РКИ было мультицентровое исследование С.А.Mitchell et al. [14], которое не было опубликовано (было представлено в виде доклада на конгрессе Европейского Респираторного Общества в 1995 г.). Авторы исследования провели сравнение эффективности 3 режимов терапии ГКС у 135 взрослых больных с тяжелым обострением БА (средняя PEF 245 ± 80 л / мин): больные в течение первых 24 часов получали либо 20 мг небулизированного будесонида, либо 30 мг преднизолона *per os*, либо 160 мг преднизолона *per os*. Согласно результатам данного исследования, все три схемы терапии стероидами оказались сравнимы по влиянию на функциональные показатели до и после приема бронхолитиков, т. е. ингаляционный будесонид по своей эффективности не уступал оральным стероидам. Однако в данном исследовании были использованы очень высокие дозы будесонида (20 мг / с), что потребовало проведения дальнейших исследований для определения оптимальных доз ингаляционного препарата.

Обнадешивающие данные о возможности использования небулайзерной терапии будесонидом были получены в РКИ T.W.Higenbottam et al. [15]. Больные с тяжелым обострением БА (исходный FEV₁ 1,29–1,42 л) были рандомизированы на две группы: терапия будесонидом 4 мг каждые 8 часов

в течение 48–72 часов и терапия преднизолоном 40 мг / с *per os*. К концу 2-х сут. терапии больные в двух группах имели сходный прирост показателей FEV₁ (0,45 л и 0,40 л, соответственно, $p = 0,87$). У больных группы ингаляционной терапии побочные реакции возникали реже, по сравнению с пациентами, получавшими системные стероиды. Недостатком данного исследования было очень малое число больных (13 пациентов).

И наконец, в еще одном недавно опубликованном исследовании проводилось сравнение ингаляционного флутиказона, назначаемого при помощи ДАИ и спейсера (средняя доза 3 000 мкг / час в течение 3 часов) и в/в гидрокортизона (500 мг) [13]. Больные, включенные в данное исследование, имели достаточно тяжелое обострение БА (средний FEV₁ 29,5 %). Терапия ингаляционным флутиказоном привела к более быстрому восстановлению показателей ФВД: к концу 3-го часа терапии FEV₁ увеличился в группе флутиказона от $0,90 \pm 0,34$ л до $2,44 \pm 0,78$ л, а в группе гидрокортизона — от $1,10 \pm 0,32$ л до $2,02 \pm 0,83$ л (различие между группами $p < 0,01$). Кроме того, большая доля больных в группе ингаляционной терапии достигла критериев выписки из отделения неотложной помощи: к 150-й мин исследования — 87 % больных в сравнении с 37 % больных в группе гидрокортизона ($p < 0,01$). По числу побочных реакций две группы больных не различались между собой. Основным недостатком настоящей работы явилась ее небольшая продолжительность (около 3 часов).

В нашем исследовании мы старались преодолеть ограничения предыдущих работ — наше исследование было рандомизированным контролируемым, включало довольно большую группу больных (более 90 пациентов) и имело большую продолжительность (7 дней). Средняя доза ингаляционного будесонида составила $5,2 \pm 1,6$ мг / с. По данным рандомизированного перекрестного исследования J.H.Toogood et al. [24], проводивших сравнение эквивалентности доз ингаляционного будесонида и орального преднизолона для равного снижения уровня кортизола плазмы соотношение доз небулизированного будесонида и таблетированного преднизолона для больных с БА составляет 1 к 7,6. Таким образом, небулизированный будесонид в дозе 4–8 мг / с биоэквивалентен преднизолону *per os* в дозе 30–60 мг / с, т. е. тем дозам системных ГКС, которые рекомендованы современными руководствами для терапии тяжелого обострения БА [1, 17].

Как и данные приведенных выше исследований, выполненное нами исследование показало высокую эффективность иГКС при тяжелом обострении БА. Системные и небулизированные стероиды оказались сравнимы по влиянию на показатели ФВД и газообмена, но приводили к более быстрому улучшению клинических симптомов — одышки, свистящих хрипов и работы вспомогательных мышц. Похожие результаты были получены в исследовании

Пульмикорт®

Суспензия®

(БУДЕСНИД)

- ✓ Эффективная альтернатива системным стероидам при лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ¹
- ✓ Высокий профиль безопасности²
- ✓ Единственный ингаляционный глюкокортистероид, зарегистрированный у детей с 6 месяцев³



Рекомендуемые дозы

	Взрослые	Дети (6 месяцев и старше)
Наибольшие дозы при обострении	1-2 мг/сут	0,25-0,5 мг/сут
Длительное лечение		
при поддерживающем лечении	0,5-4 мг/сут	0,25-2 мг/сут
лечение обострений	дозы могут быть увеличены	

В международных и Российских клинических исследованиях дозы Пульмикорта суспензии при лечении обострений составляли 4-8 мг в сутки у взрослых и 2 мг в сутки у детей⁴.
 Рекомендуемые дозы не зависят от массы тела.
 При достижении стабильного контроля необходимо снизить дозу до наименьшей эффективной.

Дозы Пульмикорта суспензии для небулизации:

Доза в мг	Объем суспензии Пульмикорта для небулизации 0,25 мг/мл	Объем суспензии Пульмикорта для небулизации 0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	-
0,50	2 мл	-
0,75	3 мл	-
1,00	4 мл	2 мл
1,50	-	3 мл
2,00	-	4 мл

*Необходимо добавить 0,9% NaCl до объема 2 мл

Краткая инструкция по применению

Состав
 1 мл препарата содержит в качестве активного компонента: будесонида 0,25 мг или 0,5 мг.
Показания к применению
 Препараты-аэрозоли, требующие поддерживающей терапии ГКС у хронической обструктивной болезни легких.
Противопоказания
 Повышенная чувствительность к будесониду, дети до 6 месяцев.
Способ применения и дозы
 Дозировка Пульмикорта суспензии для ингаляций подбирается индивидуально. Рекомендуется проводить терапию до минимально эффективной поддерживающей дозы, обеспечивающей оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы. Рекомендуется принимать препарат один или два раза в день. Дозы до 0,25-1 мг могут приниматься в один прием.
Рекомендуемые максимальные дозы:
 Взрослым/пожилым пациентам: 1-2 мг в сутки. Дети 6 месяцев и старше: 0,25-0,5 мг в сутки. При необходимости дозы могут быть увеличены до 1 мг в сутки.

Дозировка при поддерживающем лечении

Для взрослых/пожилых пациентов: принимать минимально эффективную поддерживающую дозу.
 Взрослым/пожилым пациентам: 0,5-4 мг в сутки (суммарная дневная доза).
 В случае тяжелых обострений дозы могут быть увеличены.
 Дети 6 месяцев и старше: 0,25-2 мг в сутки (суммарная дневная доза).
Побочные действия
 Больное раздражение горла, кашель, охриплость голоса.
 Кандидоз ротоглотки.
 Невыделения и замедления роста, психическая слабость, снижение массы, костный деминерал, катаракта, глаукома, гипотония, гипотензия.
 Параназальные симптомы, такие как повышенная нервная возбудимость, депрессия, нарушения поведения.
Форма выпуска
 Суспензия для ингаляций в контейнерах из ЛО-полиэтилена – содержит 2 мл суспензии. 5 контейнеров помещаются в контейнер из ламинированной фольги. В картонной коробе 4 контейнера.

Информация предназначена для медицинских специалистов: Перед назначением, покупкой, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению

1. Hershenson T et al. *BioDrugs* 2000; 14:247-254; Maltby et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:598-703
 2. Andrew M et al. *CHEST* 1998; 114: 1622-27
 3. Лекарственные препараты в России: справочник Веры, М.: АстраЗенекаСервис, 2006
 4. Цей А.Н. и др. 2002; Eilber et al 2001; Аджиев С.Н. и др. 2003; Maltby et al 1999; de Wit et al. 1999

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед 119992, Москва, ул. Тамара Фрунзе, д.11 стр. 2-5.
 Тел.: (495) 790-5590, факс: (495) 790-55-93 www.astrazeneca.ru

T.W.Higenbottam et al. [15]: при сходном влиянии на параметры ФВД небулизированный будесонид, по сравнению с системными стероидами, приводил к более выраженному уменьшению свистящих хрипов и одышки через 24 и 48 часов от начала терапии. Возможно, данные эффекты иГКС можно объяснить с позиции их "прямого" действия на слизистую бронхов.

Противовоспалительный эффект иГКС (снижение рекрутирования и активации воспалительных клеток в просвете дыхательных путей) требует продолжительной по времени лиганд-зависимой активации транскрипторных функций ГКС рецепторов. Но в отличие от системных стероидов, иГКС могут оказывать более быстрый клинический эффект за счет "прямого" негеномного действия на слизистую бронхов: сосудосуживающий эффект и снижение бронхиального кровотока; уменьшение экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях [12]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что ингаляционные стероиды (флутиказон и будесонид) приводят к дозо-зависимому уменьшению кровотока в сосудах слизистой бронхов в течение 30–60 мин после начала их ведения [25–27].

Кроме того, возможно, что быстрый положительный эффект иГКС может быть связан с восстановлением чувствительности β_2 -рецепторов к симпатомиметикам. Доказательством данной гипотезы могут служить результаты исследования *I.Aziz, B.J.Lipworth* [28], показавшими, что "блос" ингаляционного будесонида в дозе 1,6 мг уже в течение 2 часов приводит к восстановлению бронхопротективного эффекта β_2 -агонистов и восстановлению чувствительности β_2 -рецепторов у больных, принимавших β_2 -агонисты длительного действия.

Наше исследование показало, что при тяжелом обострении БА ингаляционные стероиды являются более безопасной альтернативой системным ГКС: риск развития побочных эффектов при их использовании был гораздо меньше по сравнению с системными стероидами. У больных, принимавших небулизированный будесонид, достоверно реже наблюдались такие нежелательные реакции, как усиление аппетита, повышение АД и боли в эпигастрии. Уровень глюкозы крови был также заметно ниже у пациентов группы будесонида. Мы не изучали влияние ГКС препаратов на традиционные суррогатные маркеры кортизол и остеокальцин, но такие исследования были проведены ранее. *A.M.Wilson et al.* [29] изучали системные эффекты небулизированного будесонида в дозах 1, 2 и 4 мг / сут. и орального преднизолона в дозах 5, 10 и 20 мг (длительность каждого режима 7 дней) в двойном слепом РКИ у 12 больных БА. Был выявлен дозо-зависимый эффект системных стероидов по влиянию на кортизол плазмы, остеокальцин и эозинофилы крови ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо), но данные показатели не изменились у больных, принимавших ингаляционный будесонид. Кроме того, уровень кортизола плазмы ниже

150 нмоль / л наблюдался у трети больных, принимавших преднизолон и лишь у одного больного — во время терапии будесонидом.

Таким образом, настоящее исследование показало, что использование небулизированного будесонида при тяжелом обострении БА является адекватной альтернативой системным стероидам. Терапия небулизированным будесонидом сравнима с системными стероидами по влиянию на функциональные параметры (спирометрия и газометрия), а по влиянию на клинические показатели (одышка, участие в дыхании вспомогательных мышц и выраженность свистящего дыхания) превосходит их. Кроме того, риск развития побочных эффектов при использовании небулайзерной терапии будесонидом гораздо меньше, чем при терапии системными стероидами.

Литература

1. GINA: Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO Workshop report: NIH publication No 02-3659. The 2005 report is available on www.ginasthma.com.
2. Rowe B.H., Keller J.L., Oxman A.D. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 1992; 10: 301–310.
3. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: An evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285–295.
4. Rowe B.H., Bota G.W., Fabris L. et al. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 1999; 281: 2119–2126.
5. Edmonds M.L., Camargo C.A. Jr., Brenner B.E., Rowe B.H. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: A Meta-analysis. *Chest* 2002; 121: 1798–1805.
6. Shee C.D. Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir. Med.* 1990; 84: 229–233.
7. Packe G.E., Douglas J.G., McDonald A.F. et al. Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* 1992; 47: 414–417.
8. Matsumoto H., Ishihara K., Hasegawa T. et al. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: A 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120: 1468–1473.
9. Rady M.Y., Johnson D.J., Patel B. et al. Corticosteroids influence the mortality and morbidity of acute critical illness. *Crit. Care* 2006; 10: R101 (doi: 10.1186/cc4971).
10. Rodrigo G., Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 698–703.
11. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 32–36.
12. McFadden E.R. Inhaled glucocorticoids and acute asthma: therapeutic breakthrough or nonspecific effect? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 677–678.
13. Rodrigo G.J. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1231–1236.

14. Mitchell C.A., Alpers J.H., Morton S.M. et al. Comparison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl. 19): 490s.
15. Higgenbottom T.W., Britton J., Lawrence D. et al. On behalf of the PulmicortT respules versus oral steroids: A prospective clinical trial in acute asthma (prospects): Adult study team. Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults. *BioDrugs* 2000; 247–254.
16. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2003; 6: 75–83.
17. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on Asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl. I): i1–i94.
18. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
19. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 1982; 14: 377–381.
20. Patrick W., Webster K., Ludwig L. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1005–1011.
21. Silverman R.A., Osborn H., Runge J. et al. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest.* 2002; 122: 489–497.
22. Campbell M.J., Julious S.A., Altman D.G. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *Br. Med. J.* 1995; 311: 1145–1148.
23. Pedersen S., O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl.39): 1–34.
24. Toogood J.H., Baskerville J., Jennings B. et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 688–700.
25. Kumar S.D., Brieve J.L., Danta I., Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 918–921.
26. Mendes E.S., Pereira A., Danta I. et al. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 989–993.
27. Horvath G., Wanner F. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 172–187.
28. Aziz I., Lipworth B.J. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses airway subsensitivity and β_2 -adrenoreceptor down-regulation after regular inhaled formoterol. *Chest* 1999; 115: 623–628.
29. Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114: 1022–1029.

Поступила 07.07.2006
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.248-085.234

Приложение

Список участников исследования:

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва: Авдеев С.Н., Батын С.З.

ГОУ ВПО Самарский Государственный Медицинский Университет Росздрава, г. Самара: Жестков А.В., Устинов М.С., Данилин А.В., Светлова Г.Н.

Уральская Государственная Медицинская Академия, Медицинское объединение "Новая больница", г. Екатеринбург: Лещенко И.В., Орлова Л.Н.

Иркутский Институт Усовершенствования врачей, г. Иркутск: Черняк Б.А., Иванов А.Ф.

Алтайский Краевой Пульмонологический Центр, г. Барнаул: Мартыненко Т.И., Параева О.С.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск: Огородова Л.М., Устюжанина Е.А., Селиванова П.А.
Статистическая обработка: Черняк А.В.

Возможности комбинированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом и беклометазона дипропионатом у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких

1 – ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава, г. Самара;

2 – ММУ Новокуйбышевская центральная городская больница, Самарская область;

3 – Центральная научно-исследовательская лаборатория ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Росздрава, г. Самара

E.A.Ovchinnikova, A.V.Zhestkov, V.V.Kosarev, L.V.Limareva

Combined inhaled therapy with tiotropium bromide and beclomethasone dipropionate in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Efficacy of tiotropium bromide (TB) and combination of TB and beclomethasone dipropionate (BDP) was studied in this comparative parallel-group trial in patients with stable severe (according to GOLD, 2003) chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The 1st group of patients ($n = 28$) received TB 18 µg daily, the 2nd group ($n = 30$) of patients were given BDP 1 500 µg daily, and the 3rd group of patients were treated with TB+BDP combination in the same doses. The 4th group ($n = 40$) was a comparative group, these patients used only short-acting bronchodilators in their ordinary ways. The efficacy of treatment was evaluated with severity of cough and dyspnea, sputum production, forced expiratory volume for 1 s (FEV₁), immunological parameters (serum interleukin-8 (IL-8) and myeloperoxidase (MP)), physical tolerance in 6-minute walk test (6-MWT), and quality of life (with Russian version of Saint-George Hospital Respiratory Questionnaire — SGRQ). This study was performed both in outpatient and inpatient settings. Efficacy criteria were significant improvement in COPD signs, bronchial obstruction, physical tolerance quality of life, and reduction of IL-8 level and MP activity compared both to the patients' baseline status and to the comparative group. High efficacy of the combined therapy of stable severe COPD has been demonstrated.

Резюме

В сравнительном исследовании в параллельных группах изучена эффективность тиотропия бромида (ТБ) и его комбинации с беклометазона дипропионатом (БДП) у больных тяжелой (*GOLD*, 2003) хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения. В 1-й группе ($n = 28$) пациенты получали ТБ в дозе 18 мкг в сут., во 2-й группе ($n = 30$) — БДП в дозе 1 500 мкг в сут., 3-я группа пациентов — комбинацию ТБ / БДП в тех же дозах. В группе сравнения (4-я группа, $n = 40$) больные продолжали прием только короткодействующих бронходилататоров в том же режиме, что и перед исследованием. Эффективность лечения в сравниваемых группах оценивалась с учетом выраженности одышки, кашля, продукции мокроты, динамики объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), иммунологических показателей (уровень IL-8, активность миелопероксидазы в сыворотке крови), толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой, 6-МШТ), показателей качества жизни (КЖ), определяемых с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" (*SGRQ*). Результаты исследования, проведенного в условиях амбулаторно-поликлинической практики, продемонстрировали высокую эффективность комбинированной терапии ТБ / БДП при лечении тяжелой ХОБЛ стабильного течения. Критериями эффективности лечения явились достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ и бронхиальной обструкции, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня IL-8 и активности миелопероксидазы (МП) в сыворотке крови, улучшение показателей КЖ больных по сравнению не только с исходными показателями, но и с показателями группы сравнения.

Введение

Среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) больные с тяжелым течением заболевания являются особой категорией в связи с тем, что с нарастанием тяжести течения заболевания добиться стабилизации состояния больных становится сложнее, требуются значительные усилия врача и пациента для предупреждения обострений, возникновения осложнений и улучшения качества жизни (КЖ) больных. Поиск и внедрение эффек-

тивных методов терапии этой группы больных на амбулаторно-поликлиническом этапе является важной задачей, решение которой снизит затраты ресурсов здравоохранения.

В настоящее время центральным звеном в лечении ХОБЛ является длительная бронходилатирующая терапия, позволяющая уменьшить выраженность симптомов болезни, снизить частоту и тяжесть обострений, повысить толерантность к физической

нагрузке и улучшить показатели качества жизни. Однако при тяжелом течении заболевания стандартная бронходилатирующая терапия часто является недостаточной для предотвращения обострений и снижения активности воспалительного процесса в дыхательных путях.

Среди бронходилататоров длительного действия тиотропия бромид (ТБ, Спирива, "*Boehringer Ingelheim*") является одним из наиболее эффективных препаратов, предложенных для терапии ХОБЛ. Это базисное средство для комбинированной терапии тяжелых стадий заболевания. К настоящему времени результаты многочисленных клинических исследований подтвердили, что помимо бронходилатирующего эффекта длительная терапия ТБ приводит к уменьшению легочной гиперинфляции, значительно уменьшает число, тяжесть и длительность обострений у больных ХОБЛ [1, 2]. Кроме того, обсуждается возможный противовоспалительный эффект препарата, связанный с его влиянием на М3-рецепторы воспалительных клеток [3].

Помимо бронходилатирующей терапии в лечении больных тяжелой ХОБЛ все чаще используются ингаляционные кортикостероиды (иГКС), которые рекомендуются в программе *GOLD* при стабильном течении ХОБЛ: "Добавление к бронхолитической терапии планового лечения иГКС может применяться для больных ХОБЛ со значимой клинической симптоматикой при объеме форсированного выдоха за 1-ю с ($\text{ОФВ}_1 < 50\%_{\text{долж.}}$; стадия III и IV — тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ) и при повторяющихся обострениях" (уровень доказательности А). Однако в программе *GOLD* отмечено, что перспективы для повышения эффективности иГКС при стабильной ХОБЛ отмечаются при их сочетанном применении с пролонгированными β_2 -агонистами.

На сегодняшний день опубликованы результаты исследований по изучению эффективности применения комбинации иГКС и пролонгированных β_2 -агонистов [4, 5]; однако возможности комбинированного применения антихолинергического препарата длительного действия — ТБ в сочетании с иГКС у больных тяжелой ХОБЛ остаются малоизученными.

В связи с этим цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности лечения больных тяжелой ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях с использованием комбинированной фармакотерапии ТБ и беклометазона дипропионата (БДП) с помощью клинических, иммунологических, функциональных показателей, нагрузочных тестов и параметров КЖ пациентов.

Материалы и методы

Обследованы 124 больных ХОБЛ тяжелой степени в стадии ремиссии, которые были включены в исследование в соответствии со следующими критериями: установленный диагноз "ХОБЛ", III стадия ХОБЛ

с функциональными показателями $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$, $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$; клинически стабильное состояние в течение последних 4 нед., возраст пациентов ≥ 40 лет, индекс курения ≥ 10 пачко-лет (в том числе для бывших курильщиков), прирост $\text{ОФВ}_1 < 12\%$ (и < 200 мл) по сравнению с исходным значением после ингаляции 400 мкг салбутамола.

В исследование не включались больные, регулярно принимающие системные кортикостероиды, пациенты с признаками декомпенсации легочного сердца, больные с декомпенсацией или обострением сопутствующих хронических заболеваний; пациенты, ранее принимавшие иГКС и ТБ.

После отбора и клинико-иммунологического обследования больные были рандомизированы на 4 группы: 1-й группе (28 больных) в течение 12 нед. проводилась фармакотерапия ТБ в дозе 18 мкг 1 раз в день, 2-й группе пациентов (30 человек) назначался ингаляционно БДП в суточной дозе 1 500 мкг, 3-й группе (26 человек) — ТБ в сочетании с БДП в дозе 1 500 мкг в сут. Пациенты 4-й группы (группа сравнения — 40 человек) принимали β_2 -агонисты короткого действия (салбутамола) в режиме по требованию. Пациенты основных групп в период наблюдения для купирования симптомов также могли использовать салбутамола.

Больных обследовали каждые 4 нед. в течение 3 мес. с определением выраженности клинических симптомов, функциональным исследованием легких, оценкой КЖ и проведением нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой. Кашель оценивался по 5-балльной системе, продукция мокроты по 4-балльной шкале. Для оценки степени выраженности одышки использовалась классификация одышки *Medical Research Council Grading System* (MRC) [6]. На каждом визите определяли среднюю потребность в короткодействующих бронхолитиках (число ингаляций в сут.).

Изучение вентиляционной функции легких проводили с помощью компьютерного пневмотахометра *Master Lab* (*Erich Jaeger*, Германия). Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [7]. Оценка спирометрических показателей проводилась по отношению к должным величинам в зависимости от возраста, роста и пола и выражалась в процентах.

Иммунологические методы исследования включали определение содержания иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке методом радиальной иммунодиффузии. Концентрацию IL-8 в сыворотке крови определяли "сэндвич"-вариантом метода твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов "Цитокин" (Россия).

Тест с 6-минутной ходьбой проводился в соответствии со стандартным протоколом [8]. Измерялось пройденное в течение 6 мин расстояние в метрах (6MWD) и сравнивалось с должным показателем.

Оценка КЖ проводилась с помощью специализированного "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" — *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). В качестве оценочных критериев использовались 4 обобщенных показателя: симптомы, активность, влияние, суммарная оценка. Суммированные показатели вопросника критериев КЖ были декодированы в 100-балльную шкалу. Более высокий балл соответствовал более тяжелому течению заболевания. Изменения показателя более чем на 4 балла считались минимально клинически значимыми.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0* с предварительным анализом закона распределения всех изучаемых параметров. Все численные данные представлены как *mean* $\pm$ *SD* (среднее значение $\pm$ среднее квадратическое отклонение). Достоверность различий показателей внутри одной группы определяли при помощи t-критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали метод Спирмена.

Результаты и обсуждение

До начала лечебного периода группы по выраженности клинических симптомов, потребности в β_2 -агонистах короткого действия, функциональным и иммунологическим показателям, результатам теста с 6-минутной ходьбой существенно не отличались (табл. 1).

Кашель и продукция мокроты отмечались у 96,0 % обследованных пациентов, из них у 87,9 % имелся кашель выраженностью 2 или 3 балла с продукцией мокроты от скудной до умеренной. Выраженность одышки II и III степени по шкале Флетчера отмечали 85,5 % больных, средняя потребность в короткодействующих бронходилататорах среди обследованных составила 5,1 ингаляции в сут.

Наблюдение за пациентами в процессе лечения с применением различных режимов фармакотерапии выявило различия между сравниваемыми группами (табл. 2).

В 1-й группе пациентов, принимающих ТБ, уже к 4-й нед. выявлено уменьшение выраженности одышки и снижение потребности в β_2 -агонистах, к 8-й нед. лечения отмечено достоверное уменьшение кашля, продукции мокроты, а также дальнейшее уменьшение потребности в бронходилататорах короткого действия и выраженности одышки. К 12-й нед. терапии зафиксирована наименьшая выраженность симптомов.

Таким образом, ТБ продемонстрировал отчетливое положительное влияние на респираторные симптомы у больных тяжелой ХОБЛ. Было отмечено повышение ОФВ₁ к 4-й нед. лечения на 9 %, к 8-й нед. лечения — на 17 %, к 12-й нед. терапии — на 19 % в сравнении с исходными данными. При проведении нагрузочного теста отмечено улучшение выполнения нагрузки в 1-й группе пациентов к 4-й нед. лечения на 14 %, к 8-й нед. терапии — на 20 %, к концу периода исследования пройденное расстояние увеличилось на 23 %. Среди иммунологических параметров у больных 1-й группы отмечено достоверное снижение активности миелопероксидазы и снижение концентрации IL-8 в сыворотке крови в 2 раза.

Во 2-й группе пациентов, получавших беклометазон, не отмечено достоверных различий между выраженностью кашля, продукцией мокроты и одышки до лечения и на фоне приема препарата, но к концу 12-й нед. лечения снизилась потребность в короткодействующих β_2 -агонистах ($p \leq 0,001$). Таким образом, было установлено, что применение беклометазона в течение 12 нед. способствовало уменьшению потребности в короткодействующих бронходилататорах, практически не влияя на респираторные симптомы. Тем не менее эта потребность значительно превышала частоту использования сальбутамола пациентами 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$).

При применении беклометазона в течение 12 нед. достоверных изменений показателей ФВД не было выявлено. Анализ результатов нагрузочного теста у больных 2-й группы определил отсутствие достоверной разницы пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой к 4-й и 8-й нед. терапии. Только к 12-й нед. регулярного лечения отмечена положительная динамика — пройденное расстояние воз-

Таблица 1
Исходная характеристика обследованных групп

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Кашель, баллы	2,2 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,6
Мокрота, баллы	1,8 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,5
Одышка, баллы	3,6 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 1,2	3,6 $\pm$ 1,3	3,3 $\pm$ 1,6
Потребность в β_2 -агонистах, инг. / сут.	5,3 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 1,6	5,0 $\pm$ 1,7	5,0 $\pm$ 1,5
ОФВ ₁ , %	40,7 $\pm$ 5,6	42,2 $\pm$ 4,8	43,1 $\pm$ 4,2	41,5 $\pm$ 5,4
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	64,1 $\pm$ 3,4	63,7 $\pm$ 4,1	64,7 $\pm$ 4,4	63,6 $\pm$ 4,2
Дистанция, 6-МШТ, м	105,2 $\pm$ 6,2	100,9 $\pm$ 9,3	104,1 $\pm$ 4,5	102,6 $\pm$ 7,1
IL-8, пкг / мл	64,5 $\pm$ 35,8	66,3 $\pm$ 18,9	63,5 $\pm$ 28,8	62,7 $\pm$ 35,0
Активность МП, %	60,6 $\pm$ 7,0	54,6 $\pm$ 13,2	60,2 $\pm$ 6,0	59,7 $\pm$ 6,2

Примечание: в сравнении между группами все значения $p > 0,05$.

Таблица 2

Динамика клинико-функциональных и иммунологических показателей на фоне лечения

Показатель	Группа	Исходно	4 нед.		8 нед.		12 нед.	
			$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p	$M \pm SD$	p
Кашель, баллы	1	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	0,14	1,6 ± 0,5	0,02	1,4 ± 0,3	0,04
	2	2,3 ± 0,5	2,1 ± 0,6	0,44	2,3 ± 0,4	1,0	2,2 ± 0,6	0,7
	3	2,6 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,04	1,5 ± 0,5	0,001	1,5 ± 0,4	0,001
	4	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,4	0,37	2,2 ± 0,6	1,0	2,3 ± 0,5	0,72
Продукция мокроты, баллы	1	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,28	1,0 ± 0,5	0,004	1,1 ± 0,4	0,01
	2	1,8 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,2	1,6 ± 0,5	0,37	1,6 ± 0,4	0,37
	3	1,7 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,03	0,9 ± 0,4	0,01	1,1 ± 0,3	0,001
	4	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,6	0,72	1,8 ± 0,4	0,72	1,9 ± 0,5	0,42
Одышка, баллы	1	3,6 ± 1,1	3,0 ± 0,9	0,037	2,8 ± 0,6	0,005	2,7 ± 0,7	0,002
	2	3,5 ± 1,2	3,6 ± 1,1	0,78	3,4 ± 1,3	0,61	3,5 ± 1,0	0,9
	3	3,6 ± 1,3	2,9 ± 1,0	0,014	2,8 ± 0,8	0,005	2,5 ± 0,6	0,001
	4	3,3 ± 1,6	3,7 ± 1,4	0,07	3,5 ± 1,5	0,37	3,4 ± 1,7	0,65
Потребность в β_2 -агонистах, инг. / сут.	1	5,3 ± 1,5	3,8 ± 1,3	0,007	2,5 ± 0,9	0,001	1,8 ± 0,9	0,001
	2	5,4 ± 1,6	5,0 ± 1,4	0,12	4,8 ± 1,6	0,25	4,1 ± 1,3	0,001
	3	5,0 ± 1,7	3,2 ± 1,2	0,018	3,0 ± 1,1	0,01	2,1 ± 0,8	0,001
	4	5,0 ± 1,5	4,6 ± 1,7	0,35	4,9 ± 1,8	0,78	4,8 ± 1,6	0,59
ОФВ ₁ , %	1	40,7 ± 5,6	44,4 ± 4,8	0,01	47,9 ± 5,5	0,01	48,6 ± 6,5	0,001
	2	42,2 ± 4,8	43,9 ± 5,2	0,19	43,4 ± 7,0	0,44	43,8 ± 6,4	0,27
	3	43,1 ± 4,2	50,3 ± 5,6	0,01	51,4 ± 6,2	0,01	53,6 ± 3,1	0,001
	4	41,5 ± 5,4	42,8 ± 4,8	0,25	42,3 ± 5,2	0,5	41,9 ± 6,9	0,28
IL-8, пкг / мл	1	64,5 ± 35,8	–	–	–	–	26,0 ± 27,9	0,01
	2	66,3 ± 18,9	–	–	–	–	66,3 ± 18,9	0,42
	3	63,5 ± 28,8	–	–	–	–	25,2 ± 7,6	0,001
	4	62,7 ± 35,0	–	–	–	–	65,9 ± 15,3	0,4
Активность МП, %	1	60,6 ± 7,0	–	–	–	–	52,6 ± 2,6	0,01
	2	54,6 ± 13,2	–	–	–	–	59,0 ± 9,5	0,22
	3	60,2 ± 6,0	–	–	–	–	52,7 ± 6,6	0,01
	4	59,7 ± 6,2	–	–	–	–	60,3 ± 7,8	0,75
Дистанция, 6-МШТ, м	1	105,2 ± 6,2	120,5 ± 6,4	0,001	127,3 ± 4,9	0,001	129,2 ± 7,2	0,001
	2	100,9 ± 9,3	99,8 ± 7,2	0,64	102,0 ± 8,0	0,37	113,8 ± 6,1	0,01
	3	104,1 ± 4,5	128,7 ± 8,2	0,001	131,4 ± 6,4	0,001	140,6 ± 9,5	0,001
	4	102,6 ± 7,1	103,7 ± 6,7	0,51	100,5 ± 6,7	0,15	104,2 ± 7,4	0,22

росло на 13 %. Среди изучаемых иммунологических параметров отмечена тенденция к снижению уровня IL-8 в сыворотке крови, хотя и не достигающая уровня статистически значимой.

В 3-й группе больных, принимающих комбинацию ТБ и БДП, уже к 4-й нед. лечения отмечено уменьшение выраженности всех изучаемых симптомов. Выявленное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода лечения и к 12-й нед. терапии кашель уменьшился в 1,7 раза, продукция мокроты в 1,6 раза, выраженность одышки в 1,4 раза, потребность в β_2 -агонистах в 1,5 раза. В этой группе были достоверно более высокие показатели ФВД по сравнению с 1-й и 2-й группами. Применение комбинации ТБ и БДП привело к повышению ОФВ₁ уже к 4-й нед. терапии на 16 %, в дальнейшем эффект препаратов нарастал: к 8-й нед. лечения прирост ОФВ₁ составлял 19 %, к 12-й нед. — 24 % от исходных значений.

Таким образом, было установлено, что применение комбинации ТБ и БДП дает более выраженный

бронходилатационный эффект по сравнению с монотерапией указанными препаратами. При проведении теста с 6-минутной ходьбой в 3-й группе больных через 4 нед. лечения результаты превышали исходные на 23 %, к 8-й нед. — на 26 %, дальнейший прием препаратов сопровождался повышением толерантности к нагрузкам. К концу исследования пройденное расстояние возросло на 36 % по сравнению с исходными данными. Уровень IL-8 в 1-й и 3-й группах снижался одинаково, отсутствует достоверная разница показателя IL-8 после лечения, в связи с этим можно сделать вывод о том, что это влияние обусловлено приемом ТБ.

Совершенно иная картина имела место в группе сравнения, 4-й группе больных, получающих только бронходилататоры короткого действия. Достоверных различий по динамике клинических симптомов, показателям ФВД, иммунологическим параметрам, результатам нагрузочного теста по сравнению с исходными значениями не определялось.

Таблица 3

Показатели качества жизни в процессе 12-недельной терапии, баллы

Группа наблюдения	Критерии КЖ	Исходно	4 нед.	8 нед.	12 нед.
1-я	симптомы	72 ± 3,8	66 ± 3,1*	61 ± 2,6*	58 ± 2,8*
	активность	64 ± 2,2	60 ± 1,8*	56 ± 1,5*	53 ± 1,6*
	влияние	58 ± 2,6	53 ± 2,3*	50 ± 2,0*	48 ± 2,1*
	суммарный балл	63 ± 3,1	57 ± 2,7*	51 ± 2,3*	50 ± 2,2*
2-я	симптомы	70 ± 3,1	68 ± 3,5	64 ± 2,9*	64 ± 2,6*
	активность	66 ± 1,8	65 ± 1,9	63 ± 2,0	60 ± 1,7*
	влияние	56 ± 2,3	54 ± 2,7	53 ± 2,1*	51 ± 2,5*
	суммарный балл	64 ± 2,7	62 ± 3,1	60 ± 2,6*	58 ± 2,4*
3-я	симптомы	71 ± 4,2	62 ± 3,5*	55 ± 3,7*	54 ± 3,9*
	активность	66 ± 2,5	58 ± 2,4*	54 ± 2,1*	49 ± 2,8*
	влияние	59 ± 2,1	52 ± 2,6*	47 ± 2,5*	44 ± 2,9*
	суммарный балл	63 ± 3,0	53 ± 2,8*	50 ± 2,6*	46 ± 3,1*
4-я	симптомы	71 ± 3,4	70 ± 4,0	72 ± 3,6	72 ± 3,4
	активность	65 ± 2,0	64 ± 1,9	64 ± 2,4	65 ± 2,6
	влияние	58 ± 2,2	59 ± 2,8	58 ± 1,7	59 ± 2,9
	суммарный балл	64 ± 2,9	65 ± 3,1	66 ± 3,0	65 ± 2,8

Примечание: * — статистически достоверные различия $p < 0,05$.

Влияние терапии на КЖ

Изучение КЖ до начала лечебного периода выявило значительное снижение КЖ по всем анализируемым параметрам. По шкале "симптомы" оценка составляла 71 балл, "активность" — 65 баллов, "влияние" — 54 балла, суммарная оценка — 63,5 балла из 100 возможных. Наши данные были сопоставимы с оценкой КЖ больных тяжелой ХОБЛ, полученной при проведении российского многоцентрового исследования ИКАР-ХОБЛ под руководством А.Г. Чучалина [8].

Проводимая терапия оказала существенное влияние на показатели КЖ больных (табл. 3).

Как следует из табл. 3, увеличение всех параметров КЖ при приеме ТБ (1-я группа) отмечено уже к 4-й нед. терапии, в дальнейшем положительное влияние проводимого лечения нарастало. К 12-й нед. терапии выявлено улучшение по шкалам "симптомы" на 14 баллов, "активность" — на 11 баллов, "влияние" — на 10 баллов, суммарный балл увеличился на 13. На фоне приема БДП (2-я группа) выявлена тенденция к увеличению параметров "симптомы", "влияние" и суммарного балла только к 8-й нед. терапии; к 12-й нед. отмечено улучшение по шкалам "симптомы" и "активность" — на 6 баллов, "влияние" — на 5 баллов, суммарный балл увеличился на 6.

Таким образом, длительный прием БДП способствует улучшению показателей КЖ у больных тяжелой ХОБЛ. Субъективная оценка влияния на течение болезни по всем шкалам КЖ изменяется в равной степени, однако динамика прироста достоверно меньше, чем в группе пациентов, получавших ТБ.

Применение комбинации ТБ и БДП (3-я группа), улучшало КЖ больных в большей степени, чем использование других изучаемых режимов терапии. Отмечено достоверное увеличение изучаемых параметров, которое последовательно нарастало при

проведении лечения. К 12-й нед. терапии показатели КЖ в сравнении с исходными значениями составили по шкалам "симптомы" и "активность" — 17 баллов, "влияние" — 15 баллов, суммарный балл возрос на 17. В группе сравнения значимых изменений параметров КЖ в течение 12 нед. терапии не отмечено.

Таким образом, использование комбинации ТБ и БДП оказывает более значимый эффект на все параметры КЖ, чем лечение каждым из препаратов в отдельности. Проведенные исследования показали, что современная медикаментозная терапия ХОБЛ позволяет управлять не только клиническими симптомами болезни, но и влиять на КЖ пациентов.

Выводы

1. Применение ТБ у больных тяжелой ХОБЛ в течение 12 нед. позволяет уменьшить клинические проявления болезни, улучшить функциональные показатели, снизить уровень провоспалительного IL-8 в сыворотке крови более, чем в 2 раза, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить показатели КЖ пациентов.
2. Применение БДП в течение 12 нед. способствует уменьшению потребности в короткодействующих бронходилататорах в сут. ($5,4 \pm 1,6$ до $4,1 \pm 1,3$), практически не влияя на выраженность респираторных симптомов и функциональные показатели, улучшает переносимость физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой на 13 % и при длительном приеме повышает общее КЖ (на 6 баллов).
3. Добавление к терапии ТБ ингаляционного БДП дает дополнительный положительный эффект в отношении уменьшения кашля и одышки, вызывает более выраженный бронходилатационный

эффект, повышение толерантности к физическим нагрузкам и улучшает показатели КЖ.

Литература

1. *Dusser D., Bravo V.L., Iacono P., on Behalf of the MIS-TRAL Study group.* Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (48): 513.
2. *Caramori G., Casolari P., Adcock I.M., et al.* Expression of M3-receptors in bronchi from COPD compared to normals and smokers subjects. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (48): 318.
4. *Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al.* Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
5. *Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al.* Efficacy and safety of budesonide/ formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
6. *Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
7. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; прил.: 1–92.
8. *Enright P.L., Sherill D.L.* Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
9. *Чучалин А.Г.* (ред.) Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Изд-во "Атмосфера" 2004.

Поступила 10.05.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.24-036.12-085.234

Изменение гипервосприимчивости бронхов у больных бронхиальной астмой под влиянием кромонов и ингаляционных глюкокортикостероидов

ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Росздрава

N.M.Ivanoglo, V.P.Sergeeva, V.A.Tipikin

Changes of bronchial hyperreactivity in asthma patients in treatment with cromones and inhaled corticosteroids

Summary

We compared bronchial hyperreactivity (BHR) patterns in patients with mild and moderate bronchial asthma (BA) under therapy with cromones or inhaled glucocorticosteroids (ICS). Twenty-three patients were involved in the study. They were divided into 2 groups: the 1-st group (13 mild BA patients: 10 males, 3 females, the mean age 35.9 ± 4.6 years) was treated with sodium nedocromil 8 μg daily; the 2-nd group (10 mild and moderate BA patients: 3 males, 7 females, the mean age 44.5 ± 4.2 years) was treated with budesonide 200 to 600 μg daily (mild BA) or 800 to 1 200 μg daily (moderate BA). There was no significant change of BHR in the 1-st group. BHS decreased in the 2nd group during 1 month of ICS therapy, and then maintained for 1 year (log PD₂₀ to histamine increased by $1.34 \pm 0.35 \mu\text{g}$ ($p < 0.05$) corresponding to increase in PD₂₀ by 2.6). These results validate ICS administration as the first-line medications in BA patients including those with mild BA.

Резюме

Проводилось сравнение показателей чувствительности бронхов у больных бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести при лечении кромонами и ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Обследованы 23 больных. Пациенты были распределены на две группы: 1-ю группу составили 13 больных (10 мужчин и 3 женщины, средний возраст $35,9 \pm 4,6$ года), страдающих БА легкого течения, которым был назначен недокромил натрия 8 мг / сут.; во 2-ю группу включены 10 больных (3 мужчины и 7 женщин, средний возраст $44,5 \pm 4,2$ года) с БА легкого и среднетяжелого течения, им проводили терапию иГКС — будесонидом в дозе 400–600 мкг / сут. при легком течении, 800–1 200 мкг / сут. при среднетяжелом течении БА.

В 1-й группе достоверного снижения гиперчувствительности бронхов (ГЧБ) не выявлено. При назначении иГКС снижение ГЧБ зафиксировано уже через 1 мес. от начала лечения и выявлялось при последующем динамическом наблюдении в течение года (увеличение показателя log PD₂₀ к гистамину на $1,34 \pm 0,35$ мкг, $p < 0,05$), что соответствует увеличению PD₂₀ к гистамину в 2,6 раза. Это обосновывает назначение иГКС в качестве препаратов первого ряда при лечении всех больных БА, включая легкое течение.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости БА. В основе патогенеза БА лежит хронический воспалительный процесс слизистой бронхов, проявляющийся эпизодами изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкции. Важным компонентом БА, определяющим нестабильность дыхательных путей, является гипервосприимчивость бронхов — их чрезмерная реакция на бронхоконстрикторы.

Основными базисными препаратами в лечении БА являются глюкокортикостероиды (ГКС). ГКС оказывают выраженный противовоспалительный эффект в бронхах и тем самым снижают их гипервосприимчивость.

Цель исследования

Сравнение показателей чувствительности бронхов у больных БА легкой и средней степени тяжести при лечении кромонами и ингаляционными ГКС (иГКС).

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". В нем участвовали 23 больных (13 мужчин и 10 женщин) с верифицированным диагнозом БА различного генеза, легкого и среднетяжелого течения. Все больные, включенные в исследование, не получали противовоспалительную терапию в течение длительного времени (3–12 мес.) и за месяц до обследования не переносили инфекцию верхних дыхательных путей. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 13 больных (10 мужчин и 3 женщины в возрасте 16–50 лет, средний возраст $35,9 \pm 4,6$ года), страдающих БА легкого течения. Симптомы БА в этой группе больных возникали периодически, чаще чем 1 раз в нед., но реже 1 раза в день, ночные — чаще 2 раз в мес.; в фазу ремиссии симптомы отсутствовали; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ≤ 80 % долж. [1];

Новое слово в небулайзерной терапии

Бенакорт® Будесонид

Первый отечественный ГКС для ингаляций с помощью небулайзера.
Раствор для ингаляций 0,25 мг / мл или 0,5 мг / мл будесонида.

Показания к применению

- Лечение обострений БА
- Базисная терапия БА любой степени тяжести
- Лечение ХОБЛ

Бенакорт® улучшает легочную функцию, снижает бронхиальную гиперреактивность, потребность в бронходилататорах.

Бенакорт® - альтернатива системным ГКС в лечении обострений БА.

Бенакорт® может использоваться с любым типом небулайзера.

Бенакорт® не оказывает системного воздействия в рекомендуемых дозах (в дозе до 4 мг/сут. не приводит к снижению кортизола крови).



Сальгим® Сальбутамол

Ингаляционный β_2 -адреномиметик селективный
Раствор для ингаляций 1 мг / мл сальбутамола

Показания к применению

- БА любой степени тяжести, в том числе и в стадии обострения
- ХОБЛ
- Другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией дыхательных путей

Сальгим® - "золотой стандарт" небулайзерной терапии обструктивного синдрома.

Сальгим® оказывает мощный бронхолитический эффект в первые минуты ингаляции.

Сальгим® может использоваться с любым типом небулайзера.

Сальгим® - высокая безопасность и селективность к β_2 -рецепторам.



Дополнительную информацию можно получить в компании "ПУЛЬМОМЕД"

119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 33, стр. 3, оф. 31-39

Тел/факс (495) 954-6550, 952-4922 www.pulmomed.ru

длительность заболевания составила в среднем $3,6 \pm 0,9$ года.

Во 2-ю группу включены 10 больных БА легкого и среднетяжелого течения (3 мужчин и 7 женщин в возрасте 29–65 лет, средний возраст $44,5 \pm 4,2$ года). У больных БА средней степени тяжести отмечались дневные симптомы ежедневно, ночные — чаще 1 раза в нед.; $60 \leq \text{ОФВ}_1 \leq 80$ %_{долж.} [1]; длительность заболевания составила в среднем $2,1 \pm 0,7$ года.

Всем больным проводили ингаляционный бронхопровокационный тест (БПТ) с гистамином при первичном осмотре и через 1, 3, 6 и 12 мес. от начала противовоспалительной терапии.

Абсолютными противопоказаниями к проведению теста являлись: тяжелая степень обструкции дыхательных путей ($\text{ОФВ}_1 < 50$ %_{долж.} или < 1 л), инфаркт миокарда или инсульт в течение последних 3 мес., аневризма аорты или церебральных сосудов, неконтролируемая артериальная гипертензия [2, 3].

За 48 часов до исследования отменяли ингаляции недокромила натрия, за 12 часов — ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия [3]. Обследование проводилось натошак в одни и те же утренние часы. При наличии у пациентов удовлетворительных показателей функции внешнего дыхания (ФВД; $\text{ОФВ}_1 > 60$ %_{долж.}) проводили гистаминовый провокационный тест. При этом использовались гистаминовые растворы, которые готовились из порошка гистамина дифосфата (*Sigma Chemical Company, USA*), в качестве растворителя применялся буферный фосфатно-солевой раствор (БФС) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (1993 г.) [2, 4, 5].

БПТ с гистамином проводили с использованием дозового метода (8-ступенчатый тест, резервуарная методика) по схеме (таблица), предложенной *D. Kohler* [4, 6, 7].

Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Pari Provocations Test II (Paul Ritzan Pari-Werk GmbH, Germany)* и поступали через клапанную коробку с загубником.

Первым ингалировали БФС раствор, затем растворы гистамина, начиная с концентрации 0,2 мг / мл. ОФВ_1 измеряли перед БПТ, через 30 и 90 с после каждой ингаляции. Тест прекращали при снижении

ОФВ_1 на 20 % и более от исходного значения. За исходное значение принимали наименьшее из измеренных, технически удовлетворительных значений ОФВ_1 через 30 и 90 с после ингаляции растворителя [2, 9, 4]. Процент падения ОФВ_1 при реакции на гистамин вычисляли по формуле:

$$\frac{\text{наименьшее после растворителя } \text{ОФВ}_1 - \text{наименьшее после теста } \text{ОФВ}_1}{\text{наименьшее после растворителя } \text{ОФВ}_1} \times 100$$

Результаты выражались значениями ПД_{20} (провокационная / кумулятивная доза гистамина в мкг, вызвавшая падение ОФВ_1 на 20 %) [2]. Для оценки выраженности восприимчивости дыхательных путей использовали градацию по степени тяжести:

ПД_{20} до 30 мкг — высокая;
30–120 мкг — средняя;
120–240 мкг — низкая степень ГЧБ;
240–480 мкг — пороговая величина.

Пациентам 1-й группы после исходного обследования назначен недокромил натрия (дозированный аэрозольный ингалятор Тайлед минт, *Aventis, Франция*) 8 мг / сут. в 2 ингаляции с интервалом в 12 часов.

Пациентам 2-й группы проводили терапию иГКС — будесонид в виде сухой пудры (Бенакорт циклохалер, ЗАО "Пульмомед", Россия) в дозе 40–600 мкг / сут. при легком течении и 800–1 200 мкг / сут. при среднетяжелом течении БА в 2 ингаляции с интервалом в 12 часов.

Исследование гипервосприимчивости бронхов повторяли через 1, 3, 6 и 12 мес. лечения. Для анализа изменения чувствительности бронхов данные были предварительно преобразованы как логарифм ПД_{20} . Достоверность изменений показателей логарифма ПД_{20} после регулярной терапии противовоспалительными средствами в сравнении с данными до лечения анализировали с помощью парного *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок в доверительном интервале более 95 %.

Результаты

В 1-й группе пациентов, получавших Тайлед минт, у 5 человек (38,5 %) через 3 мес. наметилась тенденция к снижению ГЧБ ($\log \text{ПД}_{20}$ к гистамину увеличился на $0,46 \pm 0,28$ мкг, $p > 0,05$), и в дальнейшем ГЧБ не

Таблица
Схема проведения БПТ с гистамином

Этап	Объемы аэрозоля (пакет), л	Концентрация гистамина, мг / мл	Индивидуальная доза гистамина, мг / мкг	Кумулятивная доза гистамина, мг
1	1	0,2	0,0019 / 1,9	0,019
2	2	0,2	0,0038 / 3,8	0,0057
3	4	0,2	0,0075 / 7,5	0,0132
4	8	0,2	0,015 / 15,0	0,0282
5	1	3,3	0,030 / 30,0	0,0582
6	2	3,3	0,060 / 60,0	0,1182
7	4	3,3	0,120 / 120,0	0,2382
8	8	3,3	0,240 / 240,0	0,4782

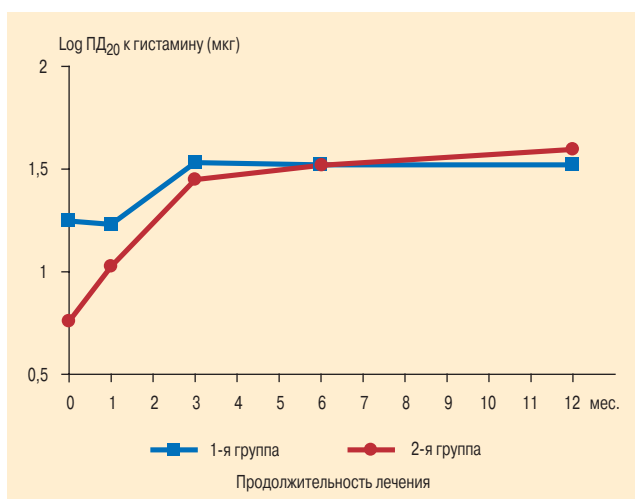


Рисунок. Изменения log PD₂₀ к гистамину у больных БА на фоне лечения Тайледом минтом (1-я группа) и Бенакорт (2-я группа) в течение 12 мес.

изменялась. У остальных 8 (61,5 %) пациентов этой группы ГЧБ не менялась в течение всего периода наблюдения (12 мес.). Исходное значение log PD₂₀ к гистамину составило 1,58 мкг, через 12 мес. — 1,59 мкг (рисунок).

Во 2-й группе пациентов, принимавших Бенакорт, у 9 человек (90 %) снижение ГЧБ зафиксировано уже через 1 мес. от начала лечения (увеличение log PD₂₀ к гистамину составило $0,61 \pm 0,27$ мкг, $p < 0,05$) и выявлялось при последующем динамическом наблюдении в течение года (рисунок). При обследовании через 12 мес. показатель log PD₂₀ к гистамину увеличился на $1,34 \pm 0,35$ мкг ($p < 0,05$), что соответствует увеличению PD₂₀ к гистамину в 2,6 раза.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало, что прием иГКС приводит к достоверному снижению ГЧБ у подавляющего числа больных БА уже на ранних (через 1 мес.) этапах лечения. Вместе с тем,

использование кромонов в качестве противовоспалительных средств не сопровождалось достоверным снижением ГЧБ в течение всего периода исследования. Это обосновывает назначение иГКС в качестве препаратов 1-го ряда при лечении всех больных БА, включая легкое течение.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера; 2002.
2. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; Прил.
3. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Гусева А.Ю. Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. Аллергология; 2002; 2: 21–26.
4. Коростовцев Д.С., Лукина О.Ф., Трусова О.В., Куличенко Т.В. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой: Пособие для врачей. М.; 2004.
5. Калманова Е.Н. Ингаляционные провокационные тесты в пульмонологической практике. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2004. 3 (14): 34–37.
6. Klin G., Kohler D., Bauer C.D. et al. Standardisation of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by a reservoir method. Practical guidelines — results of a working session on "Unspecific inhalation challenges". Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 647–653.
7. Kohler D. Problems of reproducibility of inhaled dose demonstrated for the Pari "Provocations test" device I. Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 659–669.
8. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E. et al. Lung volumes and ventilatory flows. Eur.Respir. J. 1993; 6: 4–40.
9. Lindemann H. Histamin challenge test in children. Pneumologie 1991; 45 (Sond.2): 695–699.
10. American Thoracic Society: Guidelines for bronchial inhalation challenges pharmacologic and antigenic agents. ATN News 1980; spring: 11–19.

Поступила 27.06.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-085.234-07:616.233-092

Оценка эффективности амиксина в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания

ФГУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Росздрава

R.G.Kovaleva, M.N.Kondakova, T.I.Vinogradova, L.A.Skvortsova, B.E.Knoring, I.Ya.Sakharova

Evaluation of Amixin efficacy in lung tuberculosis

Summary

The current epidemiologic setting for tuberculosis is characterized by increasing number of extended, destructive and drug-resistant forms and, on the other hand, by decreased human immune reactivity and reduced bactericidal activity of human macrophages. According to our results, imbalance between HCT-test results and IFN- γ was the most prominent in patients with severe intoxication, MBT-positive patients, in those with multisegmental injury and / or exudative type of tissue response. Amixin is a synthetic interferon inducer. Its use reliably increased efficacy of treatment in newly diagnosed patients with infiltrative lung tuberculosis and improved their immune status.

Резюме

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется ростом распространенных, деструктивных, лекарственно устойчивых форм заболевания на фоне снижения иммунологической реактивности организма, снижения бактерицидной способности макрофагов. Наиболее выражен дисбаланс показателей НСТ-теста и IFN- γ у больных с выраженным интоксикационным синдромом, бактериовыделителей при полисегментарной распространенности процесса и при экссудативном типе тканевой реакции. Обосновано использование амиксина — синтетического индуктора интерферона, что позволило достоверно повысить эффективность проводимой терапии больным с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, параллельно оптимизируя показатели иммунологического статуса у больных.

Особенностью эпидемиологической ситуации по туберкулезу легких в современных условиях является рост числа распространенных, деструктивных форм. Наиболее динамичная среди них — инфильтративная. Для этой формы характерно быстрое возникновение деструкции легочной ткани с последующим бактериовыделением, что и объясняет эпидемиологическую опасность данной категории больных [1]. Именно эффективность терапии впервые выявленных пациентов, в том числе с инфильтративным туберкулезом легких, будет определять формирование бациллярного ядра в ближайшие годы и, соответственно, эпидемиологическую ситуацию в РФ.

Одной из неустраняемых причин терапевтических неудач по праву считается лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), широкое распространение и продолжающийся рост которой отмечается повсеместно [2–4]. С целью повышения эффективности терапии возможным и необходимым является использование патогенетических средств [5–8]. Достижения иммунологии и фармакологии позволили внедрить в практику современные селективные иммунокорректоры. Немаловажными оказываются методы введения иммуноактивных препаратов, их переносимость, а также возможность их применения как в условиях клиники, так и дневных стационарах.

К группе иммуностропных средств, которые наиболее полно отвечают всем этим требованиям, отно-

сится и амиксин — синтетический индуктор интерферона. На современном этапе развития науки установлено, что IFN- γ является ключевым регулятором бактерицидности макрофагов. Бактерицидный потенциал клеток, реализуемый в том числе и посредством кислород-зависимого киллинга, одного из основных путей фагоцитоза, оценивается с помощью теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).

Цель исследования: изучение активности НСТ-теста и IFN- γ у больных инфильтративным туберкулезом легких, а также возможности иммунокоррекции путем включения в комплексную терапию амиксина.

Под наблюдением находились 90 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, в том числе с деструкцией легочной ткани — 52 человека (57,5 %), бактериовыделением — 40 человек (44,5 %). Согласно поставленной цели исследования сформированы 2 группы больных. Основная, 1-я, группа состояла из 50 пациентов, в комплексную терапию которых включали индуктор интерферона амиксин (курсовая доза 2,5 г в течение 36 дней: первые 2 дня по 0,25 г, затем — по 0,125 г через 48 ч). Контрольную, 2-ю, группу составили 40 больных, получавших только противотуберкулезные средства. Обсуждаемые группы репрезентативны как по клинической картине заболевания, так и по режимам проводимой химиотерапии. Клиническая эффективность использования амиксина оценива-

АМИКСИН

синтетический индуктор эндогенного интерферона

**Восстанавливает соотношение
Т-хелперы/Т-супрессоры**

Активирует фагоцитоз

**Стимулирует гуморальный
иммунный ответ**

**Обладает прямым
противовирусным действием**



Форма выпуска:
таблетки по 0,125 г
N6 и N10



**ЗАО "Мастерлек", 127473, г. Москва, 1-й Волконский пер., д. 11, стр. 2
Тел.: (095) 781-10-93, www.amixin.ru**

Регистрационные удостоверения № 000816/02-2002, № 000816/01

лась по общепринятым критериям (сроки купирования интоксикации, абациллирования, закрытия полостей распада).

Количественное определение в сыворотке крови свободного IFN- γ проводилось методом иммуноферментного анализа на мультискане фирмы *Labomed* (Финляндия) с набором фирмы *Human* (Германия). Бактерицидную способность циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов определяли в НСТ-тесте, отражающим кислород-зависимый метаболизм клеток.

Показатель спонтанного НСТ-теста, выявляющий интактные (покоящиеся, неактивированные) клетки и позволяющий оценить уровень базального окислительного метаболизма, регистрировали до лечения у 65 больных. У 55,4 % (36 человек) пациентов спонтанный НСТ-тест оказался выше значимого уровня ($N = 20-168$ у. е.), со средним значением $412,3 \pm 21,7$ у. е., у 44,6 % пациентов (29 человек) — в пределах нормы ($101,1 \pm 31,8$ у. е.).

Стимулированный НСТ-тест, характеризующий функциональные (резервные) возможности фагоцитирующих клеток, установлен ниже нормы ($N = 204-354$ у. е.) более чем у половины (51,4 %) пациентов со средним значением показателя $129,1 \pm 6,85$ у. е., у 20,9 % пациентов (14 человек) — выше нормы ($468,2 \pm 23,4$ у. е.). Референтные значения индуциро-

ванного НСТ-теста выявлены у 27,7 % (17 человек) больных и составили $252,3 \pm 21,6$ у. е.

Наиболее клинически значимым является индекс стимуляции, представляющий собой отношение стимулированного НСТ-теста к спонтанному ($N = 1,2-2,5$ у. е.). В нашем исследовании в 62,9 % случаев величина этого показателя оказалась ниже диагностического уровня ($0,83 \pm 0,03$ у. е.) у остальных 37,1 % случаев — сохранялась в пределах нормы $1,78 \pm 0,06$ у. е.

У пациентов с выраженной интоксикацией базальный уровень кислород-зависимого метаболизма определялся в 1,5 раза ($p < 0,05$) выше, чем у больных с умеренно-выраженной интоксикацией ($260,6 \pm 15,2$ у. е. против $169,3 \pm 13,3$ у. е.; табл. 1). Кроме того, при экссудативном и казеозно-некротическом типе воспаления спонтанная активность фагоцитирующих клеток составила $243,7 \pm 12,6$ у. е., что достоверно превышает показатели этого теста при продуктивном типе воспаления ($198,3 \pm 16,5$ у. е., $p < 0,05$).

Одновременно у больных с экссудативным типом воспаления значение индуцированного НСТ-теста было достоверно выше, чем у пациентов с продуктивным типом тканевой реакции ($222,9 \pm 239,36$ у. е. против $134,5 \pm 19,9$ у. е., $p < 0,05$).

Существенное повышение спонтанной активности НСТ-теста до максимальных величин ($833,5$ у. е.)

Таблица 1
Динамика НСТ-теста в процессе лечения

Клинические проявления		Спонтанный ($N = 20-168$ у. е.)		Индуцированный ($N = 204-354$ у. е.)		Индекс ($N = 1,2-2,5$ у. е.)	
		до	после	до	после	до	после
Основная группа ($n = 39$)							
Интоксикации симптом	незначительный	$273,8 \pm 15,3$	$121,8 \pm 13,6$	$197,9 \pm 15,8$	$266,2^{**} \pm 16,4$	$1,17 \pm 0,04$	$1,6 \pm 0,01$
	умеренный	$169,3 \pm 13,3$	$161,3 \pm 4,8$	$211,3 \pm 16,1$	$225,8 \pm 15,9$	$1,17 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,02$
	выраженный	$260,6^{*} \pm 15,2$	$147,1 \pm 15,1$	$211,9 \pm 16,3$	$261,9^{**} \pm 16,7$	$0,8 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,02$
Тип тканевой реакции	экссудативный	$246,5 \pm 16,5$	$142,5 \pm 13,8$	$222,9 \pm 23,9$	$263,9^{**} \pm 16,1$	$1,13 \pm 0,06$	$1,5 \pm 0,05$
	казеозно-некротический						
	продуктивный	$198,3 \pm 16,5$	$99,3 \pm 13,5$	$134,5 \pm 19,9$	$201,9^{*} \pm 16,8$	$1,17 \pm 0,04$	$1,9 \pm 0,03$
Распространение	1-2 сегмента	$292,8 \pm 16,1$	$122,2 \pm 15,4$	$215,8 \pm 13,5$	$225,6 \pm 23,9$	$1,13 \pm 0,02$	$1,6 \pm 0,08$
	лобиты	$213,6 \pm 24,7$	$145,6 \pm 22,8$	$210,5 \pm 15,8$	$188,9 \pm 15,4$	$0,95 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,05$
	полисегментное	$251,0 \pm 15,6$	$154,4 \pm 13,6$	$201,6 \pm 15,2$	$294,2 \pm 16,4$	$1,15 \pm 0,06$	$1,6 \pm 0,04$
Бактерио-выделители	МБТ (+)	$294,3 \pm 17,1$	$102,0 \pm 22,6$	$200,9 \pm 15,4$	$248,8 \pm 22,8$	$1,09 \pm 0,03$	$1,84^{**} \pm 0,06$
	МБТ (-)	$248,2 \pm 15,7$	$144,9 \pm 12,3$	$198,4 \pm 16,5$	$264,9 \pm 16,4$	$1,05 \pm 0,07$	$1,4 \pm 0,03$
Контрольная группа ($n = 26$)							
Интоксикации симптом	незначительный	$265,9 \pm 16,7$	$248,8 \pm 14,2$	$179,8 \pm 24,7$	$150,8 \pm 16,1$	$1,16 \pm 0,06$	$1,12 \pm 0,05$
	умеренный	$158,4 \pm 15,7$	$217,1 \pm 15,4$	$228,6 \pm 15,9$	$208,2 \pm 16,5$	$1,14 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,1$
	выраженный	$264,1 \pm 15,3$	$239,2 \pm 16,3$	$198,2 \pm 15,8$	$111,2 \pm 16,2$	$1,04 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,08$
Тип тканевой реакции	экссудативный						
	казеозно-некротический	$251,5 \pm 17,1$	$287,3 \pm 15,8$	$221,8 \pm 15,1$	$132,5 \pm 15,8$	$1,16 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,09$
	продуктивный	$217,6 \pm 15,4$	$229,1 \pm 16,1$	$163,2 \pm 15,6$	$206,5 \pm 16,2$	$1,15 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,08$
Распространение	1-2 сегмента	$278,3 \pm 24,9$	$292,1 \pm 17,5$	$196,9 \pm 16,8$	$185,8 \pm 15,4$	$0,98 \pm 0,06$	$1,03 \pm 0,05$
	лобиты	$225,5 \pm 16,1$	$311,0 \pm 16,9$	$223,5 \pm 16,3$	$191,5 \pm 16,6$	$0,94 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,06$
	полисегментное	$234,7 \pm 25,8$	$292,5 \pm 17,1$	$209,4 \pm 15,8$	$213,2 \pm 15,7$	$1,05 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,07$
Бактерио-выделители	МБТ (+)	$289,0 \pm 16,9$	$328,3 \pm 17,8$	$213,2 \pm 16,1$	$182,4 \pm 16,3$	$1,18 \pm 0,08$	$1,3 \pm 0,09$
	МБТ (-)	$245,6 \pm 25,9$	$274,6 \pm 16,4$	$225,7 \pm 16,6$	$237,8 \pm 16,1$	$1,07 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,09$

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверность различия показателей внутри группы; ** — $p < 0,05$ достоверность различия показателей между группами.

на фоне достоверного угнетения функциональной готовности фагоцитирующих клеток со средним уровнем $200,9 \pm 15,4$ у. е. выявлено среди бактериовыделителей, о чем свидетельствовали показатели индекса стимуляции — $1,09 \pm 0,03$ у. е. ($p < 0,05$).

Таким образом, исходно у больных инфильтративным туберкулезом легких более чем в половине случаев отмечено повышение спонтанного НСТ-теста на фоне снижения индуцированного НСТ-теста и индекса стимуляции, что говорит о частичном истощении бактерицидного потенциала нейтрофильных гранулоцитов. Наиболее выражены эти изменения у пациентов с симптомами интоксикации, с экссудативным и казеозно-некротическим типом воспаления и бактериовыделением. Однако высокий уровень спонтанного НСТ-теста с одновременным снижением активности стимулированного теста свидетельствуют о резервных возможностях фагоцитарного звена у больных инфильтративным туберкулезом легких. Полученные результаты согласуются с литературными данными и подтверждают целесообразность включения в комплексную терапию иммуноактивных препаратов.

До начала терапии показатели НСТ-теста по группам достоверно не различались.

В процессе лечения амиксином у трети больных произошло снижение базального уровня кислород-зависимого метаболизма до $152,0 \pm 12,6$ у. е. против $235,3 \pm 9,6$ у. е. ($p < 0,05$); у 15 пациентов (37,5 %) этот показатель оставался в пределах нормы — $148,6 \pm 11,3$ у. е.; у 9 человек (22,5 %) — параметры спонтанного НСТ-теста увеличились до $218,5 \pm 16,5$ у. е. В контрольной группе у 33,4 % пациентов базальный уровень не превышал норму, у 66,6 % — повысился до $272,6 \pm 15,3$ у. е. против $231,06 \pm 12,6$ у. е.

Как видно из табл. 1, наиболее выраженное снижение в основной группе определялось у бактериовыделителей — $102,0 \pm 22,6$ у. е. (при $294,3 \pm 17,1$ у. е. до лечения); у больных с экссудативным и продуктивным типом воспаления — соответственно, $142,5 \pm 13,8$ у. е. (при $243,7 \pm 16,5$ у. е. исходно) и $99,3 \pm$

$13,5$ у. е. (при $198,3 \pm 13,5$ исходно) на фоне клинико-рентгенологического улучшения.

Функциональная готовность нейтрофилов к осуществлению кислород-зависимого киллинга существенно нарастала в основной группе у половины больных против 33,5 % в контроле ($p < 0,05$). Коэффициент стимуляции после применения амиксина повысился у 15 % пациентов против 6,6 % — в контроле ($p < 0,05$).

Таким образом, параллельно с клинико-рентгенологическим улучшением течения специфического процесса отмечается снижение спонтанного и повышение индуцированного НСТ-теста и индекса стимуляции. Эти позитивные динамические изменения наиболее выражены в основной группе больных.

В качестве ключевого иммунологического маркера эффективности применения амиксина в комплексной терапии туберкулеза легких исследован IFN- γ (табл. 2). У всех пациентов до начала лечения отмечался пониженный уровень IFN- γ ($N \leq 5$ пг / мл). Наиболее низкое содержание IFN- γ имели больные с выраженным симптомом интоксикации ($2,26 \pm 0,42$ пг / мл), экссудативным и казеозно-некротическим типом тканевой реакции ($2,06 \pm 0,2$ пг / мл). У бактериовыделителей уровень IFN- γ выявлен ниже в полтора раза, чем у пациентов, не выделяющих МБТ: соответственно, $2,24 \pm 0,7$ пг / мл против $3,25 \pm 1,4$ пг / мл. До лечения концентрация IFN- γ в сыворотке крови существенно не отличалась в основной и контрольной группах ($3,24 \pm 0,4$ пг / мл и $3,52 \pm 1,1$ пг / мл, соответственно).

Таким образом, наиболее низкий уровень продукции IFN- γ зарегистрирован при более тяжелой форме заболевания, что вероятно, свидетельствует о большей степени повреждения иммунокомпетентных клеток у этих больных. Подавление способности клеток к синтезу IFN- γ снижает степень противотуберкулезной защиты, что ведет к более тяжелому течению болезни и к неблагоприятному исходу.

В процессе лечения содержание IFN- γ в сыворотке крови пациентов, которые получали амиксин,

Таблица 2
Динамика уровня IFN - γ у исследуемых больных через 1,5 мес. лечения ($n = 40$) ($M \pm m$)

	Клинические проявления								
	интоксикационный синдром			тип тканевой реакции		распространенность		бактериовыделение	
	незнач.	умерен.	выраж.	экссуд+каз-некрот.	продуктивный	1–2 сегм	полисегм + лобиты	МБТ (+)	МБТ (–)
Основная ($n = 20$)									
До лечения	$4,78^* \pm 0,3$	$2,53 \pm 1,3$	$2,26 \pm 0,42$	$2,06 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,3$	$2,24 \pm 0,7$	$3,25 \pm 1,4$
После курса амиксина	$5,7 \pm 0,4$	$4,8 \pm 1,1$	$6,9^{**} \pm 0,74$	$6,9 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,8$	$6,9 \pm 1,2$	$7,2^{**} \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,5$
Контрольная ($n = 20$)									
До лечения	$4,85 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,6$	$2,4 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,9$	$3,4 \pm 1,15$	$3,7 \pm 1,7$	$2,9 \pm 1,4$	$3,86 \pm 1,3$
Через 1,5 мес. лечения	$4,8 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,3$

Примечание: * – достоверность различия ($p < 0,05$) внутри группы; ** – достоверность различия ($p < 0,05$) между группами.

повысилось. Следует отметить существенное повышение уровня IFN- γ у больных с бактериовыделением и экссудативным типом тканевой реакции ($7,2 \pm 0,5$ пг / мл против $2,24 \pm 0,7$ пг / мл и $6,9 \pm 0,4$ пг / мл против $2,06 \pm 0,2$ пг / мл). В контрольной группе после 1,5-месячного курса лечения продукция IFN- γ практически не претерпела изменений и определялась со средним значением $4,6 \pm 0,4$ у. е. (исходно $3,52 \pm 1,1$ пг / мл).

Выводы

1. Установлена взаимосвязь клинического течения инфильтративного туберкулеза легких и уровня НСТ-теста и IFN- γ . Наиболее значимый дисбаланс этих показателей определяется у пациентов с выраженными симптомами интоксикации, экссудативным и казеозно-некротическим типом воспаления и бактериовыделением.

2. Включение в комплексное лечение инфильтративного туберкулеза легких амиксина позволяет осуществить иммунокоррекцию и повысить эффективность проводимых терапевтических мероприятий.

Литература

1. Иванова Л.А. Современные методы коррекции этиопатогенетической терапии деструктивных форм туберкулеза легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1995.
2. Иванова Л.А. Пробл. туб. 2003; 5: 14–16.
3. Краснов В.А. Пробл. туб. 2003; 2: 27–31.
4. Мишин В.А. Пробл. туб. 2002; 12: 18–19.
5. Мишин В.А. Пробл. туб. 2004; 8: 7–10.
6. Марьяндышев А.О. и др. Пробл. туб. 2005; 5: 19–22.
7. Нечаева О.Б. Пробл. туб. 2002; 9: 8–11.
8. Шилова М.В. Пробл. туб. 2005; 6: 3–10.

Поступила 28.06.06
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.2-002.5-085.33

Н.С. Антонов

Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России

НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

N.S. Antonov

Epidemiology of bronchopulmonary diseases

Одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед пульмонологией России, является проведение научно-обоснованных эпидемиологических исследований и разработка превентивных программ для обширных регионов нашей страны. Наиболее перспективным способом оценки реального состояния биосферы является использование космических средств для наблюдений за природной средой и оказываемым на нее антропогенным воздействием. Существующие в нашей стране космические средства наблюдения земной поверхности — пилотируемые орбитальные станции, автоматические спутники типа "Ресурс", "Космос" и другие дают богатый материал для решения многих вопросов охраны окружающей среды [1]. На основе полученной космической информации и разработанных научно-исследовательским Центром космической экологии методов цифровой интерактивной обработки этой информации были решены важнейшие проблемы, построены карты-схемы антропогенного загрязнения окружающей среды.

НИИ пульмонологии МЗ РФ в 1993—1998 гг. проводилось кооперативное исследование, объединившее врачей, экологов и специалистов по космической технике для решения вопроса о реализации медико-экологического проекта о восстановлении качества здоровья человека и окружающей среды.

В Центрально-европейской части России источниками фоновой загрязненности, в том числе трансграничного потока загрязнителей, оказались промышленные гиганты Тульской, Московской, Липецкой областей и Череповецкий комплекс (Вологодская область). На Средней Волге центр загрязнения атмосферы сформировался в Самарской области. Волжско-Камская и Уральская группа регионов образовали зону повышенного уровня промышленного загрязнения атмосферы с центром в Челябинской области. Именно промышленное воздействие определяло повышенное фоновое выпадение сульфатной серы и, в меньшей степени, нитратного азота в этом регионе. В Сибири наиболее значительным промышленным вкладчиком в фоновое загрязнение атмосферы являлась Кемеровская область и Норильский промузел. В нефтегазодобывающих районах Республики Коми и севера Тюменской области основные источники загрязнения атмосферы (ком-

рессорные станции на трубопроводах и факелы сжигаемого попутного газа) удалены от мест компактного проживания населения.

В качестве индикаторов состояния здоровья населения рассматриваемых промышленных городов были отобраны показатели респираторной заболеваемости и частоты возникновения злокачественных опухолей, а также относительная частота рождения детей с массой тела меньше 2,5 кг.

Результаты космического мониторинга позволили предположить, что доля новорожденных с пониженной массой тела (менее 2 500 г), увеличение удельного веса новообразований в общей заболеваемости, повышение смертности в некоторых городах и регионах напрямую связана со степенью ухудшения условий среды. Действительно, в некоторых городах Урала, Сибири и Дальнего Востока, характеризующихся высокими уровнями загрязнения среды, показатель новорожденных с пониженной массой тела составлял 6,8—11,3 %, т. е. в 3—5 раз выше, чем, например, в Центральной части страны. Повышение концентрации одного, двух, трех или четырех загрязнителей относительно базового (фоновой) уровня сопровождалось увеличением риска возникновения заболевания в среднем на 18—20 % для респираторных заболеваний и на 6—22 % для злокачественных опухолей. При рассмотрении комбинаций из нескольких загрязнителей показатель относительно риска возрастал в 6—8 раз [2].

Исследования, проведенные в различных регионах РФ, показали прямую зависимость между уровнем аллергологических заболеваний и состоянием окружающей среды. Ретроспективный анализ аллергозаболеваемости в городах расположения биохимических заводов показал, что имеется тесная связь вспышки бронхиальной астмы (БА) с пуском этих заводов: за последние 15 лет зарегистрированы эпидемии астмы в городах Кириши, Ангарск, Волгоград, в которых развита биотехнологическая индустрия.

Так, в г. Кириши функционирование белково-витаминного комплекса (БВК) привело к интенсивному росту заболеваемости взрослого населения БА (44,2 на 10 тыс. населения) и другими поражениями дыхательных путей, протекающих с астматическим компонентом. Эти заболевания возникли спустя 4 мес.

после ввода в строй предприятия БВК и клинически проявлялись в виде астматического бронхита или БА с развитием приступов удушья, которым, как правило, предшествовал сухой мучительный кашель, ощущение сухости, першения или жжения в носоглотке, потливость или перенесенное острое респираторное заболевание. Реже приступы удушья возникали на фоне полного благополучия. Подъем заболеваемости по своему характеру не отличался от вспышек, свойственных инфекционным заболеваниям.

Анализ аллергозаболеваемости в г. Кириши до и после пуска БВК показал, что резкие подъемы удельного веса БА регистрировались в те годы, когда отмечались грубые нарушения эксплуатации завода, отсутствие или плохая работа очистных сооружений. Все это приводило к выбросам в атмосферу белка паприна, обладающего высокой сенсибилизирующей активностью. По мере совершенствования технологии производства БВК и очистительных сооружений заболеваемость БА снизилась и с 1981 г. достигла уровня 1,0 — 0,4 на 10 тыс. населения, сопоставимого с таковым до пуска БВК.

Другая вспышка бронхолегочных заболеваний среди населения случилась в октябре 1988 г. в г. Ангарске в период неблагоприятной экологической обстановки. Заболеваемость БА в г. Ангарске среди взрослых увеличилась в тот период в 4,5 раза (33,0 на 10 тыс. жителей), среди детей — в 1,6 раза (17,0 на 10 тыс.). Число хронических фарингитов, тонзиллитов, ларинготрахеитов у детей за этот же период возросло в 7,3 раза, бронхитов — в 8 раз.

Высокий уровень заболеваемости органов дыхания с временной утратой трудоспособности был зафиксирован именно на предприятиях БВК и превышал аналогичные показатели в 1,5 раза. У лиц с производственным стажем выше 10 лет заболеваемость увеличивалась в 10 раз.

Эти исследования продемонстрировали выраженную сенсибилизирующую активность продуктов микробиологического синтеза, которые, не вызывая иммунодепрессивного эффекта при нарушении природоохранных мер, способны приводить к эпидемическим вспышкам аллергических заболеваний, характеризующихся тяжелым течением, развитием осложнений, приводящим к длительной утрате трудоспособности и даже к летальным исходам.

При оценке заболеваемости органов дыхания необходимо учитывать ее зависимость от географического положения территорий. Чем севернее расположена территория, тем больше должны быть распространены болезни органов дыхания. Непосредственное влияние низких температур на верхние дыхательные пути и бронхолегочную систему проявляется у вновь прибывших жителей Северных регионов уже через 3—5 лет развитием, так называемой, полярной одышки, связанной с гипертензией малого круга кровообращения [3].

Проведенные исследования показали, что продолжительность заболеваний органов дыхания у жи-

телей Крайнего Севера и Заполярья до момента смерти в два раза короче, чем у жителей Европейской части страны.

Чем восточнее располагается регион, где климат континентальный, тем выше в нем заболеваемость органов дыхания: от 206,8 до 303,0 на 1 тыс. населения. Однако уже частично в Северо-Западном регионе, но еще более заметно в Центральном регионе, эта закономерность нарушается. Так в г. Санкт-Петербурге зарегистрированный уровень заболеваемости — 220,6, в Ленинградской области — 201,1 на 1 тыс. жителей. В то же время, Московская область, находящаяся значительно южнее Ленинградской, более подвержена болезням органов дыхания (244,3). Москва также имеет более высокий уровень этих заболеваний (256,39), чем г. Санкт-Петербург (220,60). Из этого следует, что к природно-климатическому фактору риска заболеть на отдельных территориях могут добавляться и другие, главным из которых является загрязнение атмосферного воздуха.

Предварительно проведенные работы в регионах, находящихся в критической экологической ситуации, которыми стали г. Москва и г. Санкт-Петербург, обнаружили максимальные зоны антропогенного загрязнения в промышленных районах этих городов и вдоль транспортных магистралей.

В качестве источника информации о распространенности хронических заболеваний воздухоносных путей были использованы официальные данные МЗСР РФ.

Космическая экологическая карта г. Москвы определяла основные объекты антропогенного загрязнения — заводы ЗИЛ, "Серп и Молот", "Дороховский химический комбинат", транспортные магистрали. Практически вся Москва покрыта аэрозольной антропогенной дымкой. По результатам проведенного исследования были выделены три ранговые категории распространенности заболеваний органов дыхания:

- 1) не превышающая средний уровень по г. Москве;
- 2) превышающая многолетний уровень более чем на 10 % (умеренно повышенная);
- 3) превышающая средний многолетний уровень более чем на 10 %.

Сравнение зон крайнего экологического неблагополучия с районами с максимальной распространенностью заболеваний органов дыхания показало их почти полную идентичность. Из этого факта были сделаны следующие выводы:

1. Экогенез поражений респираторной системы у населения г. Москвы в значительной степени связан с антропогенным загрязнением атмосферы города.
2. Развитие хронических заболеваний органов дыхания зависит от непосредственного влияния аэрозоля, поллютантов и малых газовых компонентов атмосферы. Кроме этого, возможно опосредованное влияние через развитие острых инфекций дыхательных путей.

3. Проведенные контрольные исследования в зоне критической ситуации выявили крайне высокие показатели распространенности заболеваний органов дыхания, значительно превышающие официальные данные МЗ России.

С целью обследования населения, выявления истинной частоты распространенности обструктивных нарушений дыхательных путей, формирования групп риска среди населения в районах с неблагоприятной экологической обстановкой была создана программа "Пульмобиль".

Пульмобиль представляет собой подвижную лабораторию, с помощью которой может проводиться оперативная и активная диагностическая и профилактическая работа по охране здоровья населения. Важная эпидемиологическая и народнохозяйственная роль подобных программ была доказана на практике за рубежом (Германия, Нидерланды, Австрия, Бразилия, Филиппины). Подвижная лаборатория "Пульмобиль" имеет оснащение, позволяющее качественно, быстро и в полном объеме провести скрининг легочной функции в соответствии с европейскими стандартами.

Одним из районов г. Москвы, находящихся в критической экологической ситуации, стал крупнейший в России металлургический гигант ЗИЛ, где впервые нами была апробирована программа "Пульмобиль". В течение 3 лет сотрудниками института пульмонологии проводились эпидемиологические исследования по распространенности заболеваний респираторного тракта у рабочих и служащих, иммунологический статус, санитарно-гигиеническая характеристика рабочих мест и окружающей территории. Основными компонентами, характеризующими состав воздуха, были: кремнийсодержащая пыль, повышенные температура и влажность, тепловое излучение, степень воздействия которых напрямую связана с производственным стажем (табл. 1).

Анализ частоты выявления обструктивного синдрома в ходе поэтапного выполнения программы обследования у рабочих и служащих этих промышленных предприятий в зависимости от возраста и стажа работы в условиях профессиональной вредности свидетельствовал о высокой степени их корреляции и о снижении удельного веса практически здоровых людей.

Таблица 1

Вредные факторы металлургического производства

	Максимально допустимая концентрация (мг / м³)	Концентрация на рабочем месте (мг / м³)
Кремниевая пыль	2	3 – 29
Формальдегид	0,5	2,2 – 5,5
Свинец	0,01	0,64 – 0,85
Абразивная пыль	6	0,9 – 21,5
Стержневая смесь	17 – 36	32 – 146
Формовочная смесь	6	10,2 – 42,8
Бентонид	2	2,8 – 70,8
Огнеупорная смесь	2	62

Таблица 2

Возникновение симптомов бронхолегочных заболеваний у рабочих "пылевых" профессий

Концентрация на рабочем месте, мг / м³	Стаж работы, годы		
	возникновение симптомов	зона трансформации в болезнь	заболевание
10–12,5	5,7 ± 2,2	8,3 ± 1,9	10,8 ± 2,4
3,7–7,5	7,3 ± 4,1	9,7 ± 3,0	13,4 ± 1,8
8,7–24,3	5,4 ± 1,8	7,8 ± 2,3	9,7 ± 1,6
2,7–10,5	12,7 ± 2,8	14,6 ± 3,5	18,7 ± 4,8

Результаты собственных исследований, подвергшиеся математической обработке, позволили обозначить в качестве рабочей схемы предположительные сроки перехода первичных признаков легочной патологии в собственно болезнь (табл. 2).

Проведенные специалистами НИИ пульмонологии эпидемиологические исследования выявили ранние признаки патологии дыхательных путей у 30 % рабочих и служащих, что в 2 раза превышало данные официальной статистики. У 12,3 % обследованных, ранее считавших себя здоровыми, впервые выявлены хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 13 % обследованных — БА, у 14% обследованных — гиперреактивность бронхов.

При иммунологическом обследовании было установлено, что иммунный статус рабочих металлургического производства отличался от такового в группе сравнения резким снижением абсолютного числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Факторы гуморального иммунитета были подвержены изменениям в меньшей степени: достоверно была снижена концентрация IgM, повышалась концентрация IgA и IgE, свидетельствующие о длительном воздействии аллергенов.

Таким образом, комплексный анализ показателей иммунитета у рабочих и служащих металлургического производственного предприятия с клинико-функциональными проявлениями заболевания и аллергическими поражениями позволил выявить как ранние признаки патологии респираторного тракта, так и признаки хронизации инфекционного процесса (патологии ЛОР-органов, ОРВИ).

Следующий этап работы по программе "Пульмобиль" проводился в одном из крупнейших промышленных регионов России — Поволжском, с учетом крайне неудовлетворительного состояния экологической и санитарно-гигиенической обстановки в нем.

Службой санитарно-эпидемиологического надзора было выявлено: средние за год концентрации формальдегида достигали в 1997 г. уровня 2,3–6 предельно допустимых концентраций (ПДК); диоксида азота — 1,3–2,3 ПДК; пыли — 1,3–2 ПДК. Среднегодовые концентрации аммиака составили 1,5–2,5 ПДК; хлористого водорода и фенола — 1–1,5 ПДК. Загазованность атмосферы фтористым водородом отмечалась на уровне 1,5–2,2 ПДК; бенз(а)пиреном — 1–3 ПДК; сероуглеродом — 2,6 ПДК.

Опасными источниками атмосферного загрязнения являлись промышленные предприятия энергетики, химии, нефтехимии. Значительную долю в загрязнение воздуха вносил транспорт — 30 %. Ежегодно в атмосферу отдельных городов этого региона выбрасывалось 800 тыс. тонн вредных веществ только стационарными источниками и около 200 тыс. тонн — неорганизованными источниками. Состав выбросов: твердые вещества (дым, пыль и др.) — 75 тыс. тонн; газообразные и жидкие — 739 тыс. тонн, в том числе сернистый ангидрид — 170,4; окись углерода — 143,2; окислы азота — 8,4; углеводороды — 105,4; летучие органические соединения — 133,4; прочие — 9,3 тыс. тонн.

С помощью подвижной лаборатории "Пульмобил" были обследованы около 63 тыс. жителей 8 областей Поволжского региона и был создан банк данных. Получены следующие результаты: у 12,5 % всех обследованных (7 896) диагностировано нарушение вентилиационной функции легких по обструктивному типу той или иной степени тяжести. В то время как 6,9 % лиц знали, что они страдают заболеванием дыхательных путей и проходили медицинское лечение; в 5,6 % случаев этот диагноз был поставлен впервые. Обращает внимание, что многие пациенты до обследования ничего не знали о своем заболевании дыхательных путей, недооценивали его, либо вследствие недостатка информации не придавали значения явным симптомам болезни (хронический кашель, мокрота, затрудненное дыхание за счет обструкции).

Было установлено, что в молодом возрасте заболеваниям более подвержены женщины, в то время как в зрелом — большая предрасположенность к заболеваниям легких у мужчин. Успех бронхолитической терапии у курящих мужчин и женщин ниже, чем у некурящих, а по изменениям особо чувствительных параметров конечного потока выдоха (MEF_{75}) вообще не достигается. Медикаментозная терапия теряет смысл при продолжении курения.

При изучении эпидемиологии различных заболеваний в одной из областей Поволжья установлено, что наряду с ухудшением экологической обстановки отмечен закономерный рост большинства острых и хронических заболеваний. Достаточно привести данные детской смертности в отдельно взятых городах: от 17,0 до 29,7 на 1 тыс. родившихся в 1996 г. При сравнении показателей распространенности бронхолегочных заболеваний у 660 детей в наиболее экологически неблагоприятных районах (близ транспортных и железнодорожных магистралей) с данными медицинской статистики получены следующие результаты: при острых заболеваниях ошибочная диагностика была отмечена в 27,6 % случаев, поздняя диагностика — в 12,5 %, в период формирования хронических обструктивных заболеваний ошибки в диагностике составили 63 %, в период развернутой клинической картины — 29 %, среди случаев врожденной патологии бронхов и лег-

ких в 89 % случаев наблюдалось ошибочное представление о болезни.

Анализируя полученные результаты и имеющиеся официальные данные, мы предприняли попытку применить поправочные коэффициенты к статистическим данным по обращаемости с учетом качества диагностики для выявления достоверных показателей распространенности заболеваний органов дыхания.

Для БА поправочный коэффициент составил 2,9; для хронического бронхита — 3,8, т. е. применительно к статистическим данным по области ориентировочное количество больных БА должно составить 92,4 на 10 тыс. жителей, а для хронического бронхита — 516,8 на 10 тыс. жителей в отличие от имеющихся 30,8 и 136, соответственно. Поправочный экологический коэффициент для особо неблагоприятных районов по предварительным расчетам составил 3,1 (для лиц старшего, пожилого возраста и детей) по сравнению со средними показателями.

Для уточнения роли факторов, способствующих возникновению и развитию хронических обструктивных заболеваний легких, проведено изучение их информативности у больных и здоровых с помощью математических расчетов.

Наиболее высокая информативность выявлена у следующих предрасполагающих факторов: наследственный (3,06), врожденная патология органов дыхания (2,95), сниженная резистентность организма к инфекции по данным анамнеза без конкретизации дефекта иммунной системы (2,05), поливалентная аллергия (3,8), возраст (мужчины от 19 до 25 лет — 1,05; от 54 до 60 лет — 1,09; женщины от 23 до 28 лет — 1,25; от 44 до 50 лет — 1,96); неблагоприятные экологические условия района (1,1) и жилья (1,96).

В результате проведенных исследований наряду с ухудшением экологической обстановки выявлен достоверный рост острых и хронических заболеваний вообще, а респираторной системы в первую очередь, т. е. патологию органов дыхания можно считать показателем экологического неблагополучия.

Другим аспектом экологической пульмонологии являлось изучение распространенности и структуры заболеваний органов дыхания среди ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и влияния на них факторов риска, основными из которых были длительность и выраженность радиационного воздействия.

Период ликвидации последствий аварии, который начался во второй половине мая 1986 г., характеризовался загрязнением приземной атмосферы, обусловленным вторичным пылеобразованием в результате естественных процессов ветрового подъема и деятельностью людей на загрязненных территориях. Таким образом, значительный контингент людей, прежде всего лица, участвующие в ликвидации последствий аварии, подверглись, наряду с воздействием внешнего излучения, поражению ингаляционными радионуклидами. Поступление ингаляционных радионуклидов подтверждалось обнаружением "го-

рячих" частиц в легочной ткани лиц, погибших в течение первого года после участия в ликвидации аварии на ЧАЭС.

Программа эпидемиологического обследования ликвидаторов последствий аварии и группы контроля включала: анкетирование по вопроснику Европейского сообщества угля и стали (версия 1987 г.) на выявление респираторных симптомов с дополнительно разработанным блоком вопросов о состоянии здоровья во время пребывания или работы на Чернобыльской станции, направленных на исследование закономерностей и особенностей развития патологии органов дыхания у бывших участников ликвидации Чернобыльской катастрофы; исследование функции внешнего дыхания (ФВД) по Европейским стандартам; консультацию специалиста-пульмонолога; отбор группы углубленного обследования и наблюдения с последующим стационарным лечением; статистическую обработку материала.

Наиболее важным в настоящем исследовании представлялся анализ результатов анкетирования группы ликвидаторов по специальному дополнительному блоку вопросов, который позволил установить конкретные сроки пребывания и место производимых работ на ЧАЭС, а также выявить частоту встречаемости симптомов острого ингаляционного поражения органов дыхания во время нахождения в зоне ЧАЭС и закономерность возникновения и распространенности бронхолегочных заболеваний в течение времени, прошедшего с момента аварии.

Обследуемые ликвидаторы аварии подверглись радиационному воздействию во время работ на ЧАЭС, преимущественно, за счет длительной ингаляции "Чернобыльского" аэрозоля.

Этот факт может быть подтвержден и тем, что только 38,6 % ликвидаторов использовали средства индивидуальной защиты (респираторы — 27,1 %, спецодежда — 13,7 %), но даже среди них 17,6 % ликвидаторов пользовались указанными средствами крайне нерегулярно.

Во время пребывания в зоне Чернобыльской АЭС жалобы на состояние здоровья, а точнее на состояние органов дыхания, предъявляли 66,7 % опрошенных ликвидаторов. При целенаправленном анкетировании было установлено, что наиболее часто у ликвидаторов аварии возникал сухой кашель — 58,3 %, першение и боли в горле 62,4 %, осиплость голоса — 43,9 %. Признаки острого ингаляционного поражения органов дыхания купировались самостоятельно после эвакуации из зоны ЧАЭС у 53 % ликвидаторов, предъявлявших жалобы во время пребывания на станции. У 13,7 % ликвидаторов эти симптомы сохранялись и в дальнейшем, и именно эта часть обследуемых непосредственно связывает возникновение заболевания органов дыхания с пребыванием в зоне ЧАЭС.

Возникновение постоянного кашля после участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС отмечают 39,3 % обследуемых, появление одышки — 28,2 %.

Таблица 3

Время возникновения постоянного кашля и одышки у ликвидаторов после демобилизации из зоны ЧАЭС

Время возникновения	Кашель, %	Одышка, %
С 1986 по 1988 гг.	39,5	24,1
С 1989 по 1991 гг.	40,7	48,3
С 1992 по 1994 гг.	19,8	27,6

Изучение момента возникновения основных симптомов заболеваний органов дыхания, а именно кашля и одышки, показало, что основной пик заболеваемости среди ликвидаторов пришелся на 1989—1990 гг., т. е. спустя 3—4 года с момента пребывания на ЧАЭС. Для этой категории обследуемых характерно сначала возникновение кашля с мокротой, а затем через короткое время, в среднем через 1 год, присоединение одышки при физической нагрузке (табл. 3).

Руководствуясь функциональными критериями обструкции бронхиального дерева у 16,6 % ликвидаторов аварии и 9,8 % обследованных из группы контроля, выявлено уменьшение скорости выдоха за 1-ю с (FEV_1) ниже 80 % от нормы. Обращал на себя внимание тот факт, что у большинства обследованных показатель FEV_1 находился в диапазоне 75—65 % долж. величин. Основным клиническим проявлением, сопутствующим функциональным изменениям, был кашель с отделением мокроты, развившийся примерно через 4 года после окончания аварийных работ. Интересно отметить, что для этой же категории лиц, по данным опроса, были характерны часто рецидивирующие, затяжные и вялотекущие респираторно-вирусные инфекции.

Ранняя диагностика и уточнение степени функциональных нарушений респираторной системы с помощью комплекса взаимодополняющих диагностических признаков (данные анамнеза, клинические симптомы, функциональные исследования), являются неотъемлемой частью любого исследования. Не всегда, однако, анализ функциональных показателей может обнаружить отклонения от нормальных значений там, где, казалось бы, они должны быть. В частности, среди ликвидаторов последствий аварии было выявлено 109 (33,3 %) человек, у которых при отсутствии изменений ФВД имелись жалобы на затруднение дыхания, свисты и хрипы в груди, приступы удушья на раздражающий агент, аллергические заболевания или реакции в анамнезе, в группе контроля таких было 35 (29,6 %). При выполнении провокационного теста с метахолином снижение FEV_1 на 20 % и более регистрировалось у 18,8 % обследованных ликвидаторов и ни у одного человека из группы контроля.

Эпидемиологические исследования по выявлению заболеваний бронхолегочной системы позволяют значительно улучшить качество диагностики и раннего выявления заболеваний, что приводит к повышению качества профилактических программ

направленных на улучшение качества жизни больных. Создание медико-экологических карт, выявляющих зоны критического уровня антропогенного загрязнения и районы высокого распространения заболеваний органов дыхания, положило начало качественно новому направлению медико-экологических исследований на основе научно-обоснованной зависимости состояния здоровья человека и окружающей среды. Проведенные исследования убедительно показали, что заболевания респираторной системы можно считать индикатором экологического неблагополучия.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
2. Феибах М. (ред.) Окружающая среда и здоровье населения России: Атлас. М.: ПАИМС; 1995. 53–59.
3. Беляков В.Д. Методические основы медико-экологического районирования. В кн.: Региональные проблемы здоровья населения России. М.: 1993. 6–12.
4. Chuchalin A.G., Novikov Y.K. Eco-epidemiological monitoring of towns with the use of space satellite technology. Allergy Clin. Immunol. News 1992; 4 (1): 7–10.

Поступила 07.07.06
© Антонов Н.С., 2006
УДК 616.233/24-036.22

Т.Л.Пашкова, А.В.Аверьянов

Диагностика и варианты течения хронического кашля

НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

T.L.Pashkova, A.V.Averyanov

Diagnosis and course of chronic cough

Кашель является распространенным симптомом заболеваний органов дыхания и 5-й по частоте причиной обращения к врачу [1]. Однако несмотря на столь важное место в семиотике внутренних болезней знания врачей о причинах, особенностях, подходах к диагностике и дифференциальному лечению кашля далеко не совершенны. В настоящее время известно, что кашель часто ассоциируется с патологией органов дыхания, однако он может встречаться как симптом при целом ряде заболеваний, разнообразных по своему патогенезу и месту поражения. В частности, кашель встречается при патологии ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, сердечно-легочных нарушений, метаболических расстройствах, а также при диффузных заболеваниях соединительной ткани и при приеме лекарств (табл. 1). В физиологическом плане кашель — это защитный рефлекс, который направлен на удаление из дыхательных путей избыточного секрета, раздражителей и частиц поллютантов. Он представляет собой быстрый сильный выдох, в результате которого трахеобронхиальная трубка очищается от слизи и инородных тел. Кашель — сложный рефлекс, состоит из 5 компонентов: 1) кашлевые рецепторы; 2) афферентные нервы; 3) кашлевой центр; 4) эфферентные нервы; 5) дыхательные мышцы. Кашлевые рецепторы расположены между клетками эпителия преимущественно в задней стенке глотки, гортани, трахеи, области карины (зоны разделения крупных и долевых бронхов, бронхиальных шпор). Выделяют 2 типа кашлевых рецепторов — раздражающие рецепторы (расположены проксимально и возбуждаются под действием экзогенных раздражителей — механических, химических, термических) и С-волокна (расположены дистально и возбуждаются под влиянием

эндогенных раздражителей — медиаторы воспаления). Афферентные нервы — это чувствительные окончания *n. vagus*, *n. trigeminus*, *n. glossopharyngeus*, *n. phrenicus*. Кашлевой центр расположен в продолговатом мозгу (*Medulla oblongata*, *Pons*). Эфферентные нервы — *n. vagus*, *n. phrenicus*, *n. intercostalis*, *n. lumbalis*, *n. trigeminus*, *n. facialis*, *n. hypoglossus*. Дыхательные мышцы — диафрагма, интеркостальные мышцы, мышцы живота, мышцы гортани, трахеи, бронхов, вспомогательные дыхательные мышцы.

Выделяют 3 фазы кашлевого рефлекса: инспираторная фаза, компрессионная фаза, экспираторная фаза. В зависимости от длительности кашлевого анамнеза выделяют острый, подострый и хронический кашель. Острым кашлем принято считать кашель продолжительностью не более 3 нед., хроническим — длящийся более 8 нед. [2].

Кашель длительностью более 3 нед. и резистентный к обычной терапии, служит показанием к углубленному обследованию. Врачу, ведущему пациента, жалобой которого является кашель, необходимо ответить на вопрос, почему возник кашель, и какова его причина, связан кашель с бронхо-легочной патологией или обусловлен внелегочными причинами. Программа исследования пациента с синдромом кашля строится с учетом 2 возможных ситуаций:

- 1) кашель с установленным диагнозом;
- 2) кашель с неустановленным диагнозом.

В данной статье пойдет речь о методах диагностики хронического кашля с неизвестной причиной его возникновения.

В программе диагностического поиска важно предусмотреть клиническое деление кашля на сухой и продуктивный, что очень удобно с практической точки зрения, т. к. уже при сборе анамнеза позволя-

Таблица 1
Основные заболевания, проявляющиеся кашлем

Кашель	Острый	Хронический
Продуктивный	Острый бронхит, пневмония	Хронический бронхит, бронхоэктазы, бронхиальная астма (кроме КВА), туберкулез легких, рак легких, муковисцидоз, застойная левожелудочковая недостаточность и др.
Непродуктивный	Респираторные инфекции ВДП, аллергический ринит, острый синусит, тромбоз легочной артерии, сердечная астма, сухой плеврит, наружный отит, пневмоторакс, аспирация инородных тел, перикардиты	Кашлевой вариант бронхиальной астмы, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, хронические воспалительные процессы в носоглотке (риниты, синуситы), интерстициальные заболевания легких, прием антагонистов АПФ, невротический кашель, объемные процессы средостения, коклюш

ет выбрать соответствующее направление. Особенно сложна диагностика, в случае хронического сухого кашля. В США у 23 % больных, обращающихся к врачу по поводу хронического непродуктивного кашля, его причина не была установлена, и пациенты продолжали жить с кашлем, используя симптоматические и противокашлевые средства. Прежде чем перейти непосредственно к методам диагностики кашля целесообразно привести группу наиболее часто встречающихся заболеваний, проявляющихся хроническим кашлем (табл. 1).

Для успешного ведения больных с хроническим непродуктивным кашлем необходимо иметь доступный диагностический алгоритм.

Уже при сборе анамнеза и анализа картины кашля, можно предположить его происхождение. В ходе беседы с больным важно узнать, с чем связано наличие кашля, в какое время суток возникает, чем провоцируется, носит персистирующий или пароксизмальный характер. Физикальный осмотр проводится по общим правилам, однако особенное внимание должно быть обращено на зону носо- и ротоглотки с обязательным проведением передней и задней риноскопии и фарингоскопии.

В перечень диагностических тестов при хроническом кашле включается рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, спирометрия с бронходилататором, скарификационные аллергопробы, в случае отрицательной пробы с бронходилататором проводится провокационный тест с метахолином или гистамином. В случае отрицательных результатов всех вышеперечисленных диагностических тестов проводится эзофагогастроскопия, эзофагоманометрия, включая проксимальный и дистальный 24-часовой мониторинг рН, а при подозрении на наличие трахеобронхиальной дискинезии показана бронхоскопия и использование методов лучевой диагностики.

Далее мы приводим основные варианты хронического непродуктивного кашля и их дифференциальные признаки (табл. 2).

В табл. 2 отражены основные варианты хронического непродуктивного кашля и их дифференциальные признаки. Наиболее частыми причинами хронического сухого кашля является кашлевой вариант бронхиальной астмы (КВА), воспалительные гиперсекреторные процессы в носоглотке (*drip syndrome*) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, охватывающая в совокупности 80 % случаев кашля [1, 3, 4]. Доминирующим клиническим симптомом КВА, в отличие от типичной клинической картины бронхиальной астмы (БА) с одышкой, свистящими хрипами и продуктивным кашлем и их комбинациями, является непродуктивный кашель. Кашель, как правило, устойчив к терапии β_2 -агонистами, теофилинам, противокашлевыми и отхаркивающими препаратами. Показатели спирометрии чаще всего не отклоняются от нормы. Пробы с бронхолитиками не дают достоверного прироста объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и ПСВ. Не случайно КВА считается наиболее трудной для диагностики формой БА. В такой ситуации первостепенное значение приобретает провокационный тест с метахолином, являющийся положительным у 80–92 % пациентов КВА и суточная пикфлоуметрия, позволяющая выявить значимые колебания ПСВ. Аллергологическое тестирование с традиционными аллергенами также имеет диагностическую ценность, однако чувствительность этого метода при КВА не превышает 50 %.

Воспалительные гиперсекреторные заболевания носоглотки (ВГЗН) — это группа заболеваний, объединенных общим патогенетическим звеном, т. е. образованием воспалительного секрета в задних отделах полости носа и стеканием его по задней стенке глотки. Присутствие патологического отделяемого в глотке приводит к раздражению ирритантных рецеп-

Таблица 2
Основные варианты хронического непродуктивного кашля и их дифференциальные признаки

Причина	Характеристика кашля	Диагностические признаки
Кашлевой вариант бронхиальной астмы	интенсивный частый кашель; серии кашлевых толчков чередуются с отдельными кашлевыми эпизодами; стереотипный кашель днем и ночью	провоцируется холодным воздухом, резкими запахами, респираторной инфекцией; атопия; положительный тест с метахолином и гистамином
Воспаление носоглотки	умеренный силы кашель 2-3 кашлевых толчка с паузами	усиливается ночью в положении на спине; ощущение присутствия секрета в глотке; при риноскопии слизистое или гнойные выделения в носовых ходах и на задней стенке носоглотки
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	отдельные кашлевые толчки умеренной интенсивности	усиливается ночью; изжога, сухость в горле; эндоскопически признаки эзофагита; эффект от антисекреторной и антацидной терапии
Невротический кашель	гулкий, громкий кашель только в дневное время	молодые женщины и дети; усиление в присутствии посторонних и волнении; ощущение щекотания в яремной ямке
Коклюш	приступообразный кашель с внезапным началом и окончанием днем и ночью	в окружении страдающих подобным кашлем или коклюшем; зимний кашель; серологическое подтверждение
Прием антагонистов АПФ	средней частоты низкотональные кашлевые толчки	в зрелом и пожилом возрасте; при артериальной гипертензии; начало кашля через 1–2 нед. с момента приема антагонистов АПФ
Трахеобронхиальная дискинезия	пароксизмальный, битональный или бухающий, приступообразный кашель, зависит от уровня поражения трахеи и крупных бронхов	обусловлен слабостью эластического каркаса трахеи и крупных бронхов, ведущих к пролабированию их стенок при выдохе и при кашле; инициируется быстрой ходьбой, резким вставанием, изменением положения тела

торов и вызывает кашель. Главными болезнями данного круга являются аллергический вазомоторный ринит, а также хронический синусит. Диагностическими тестами для подтверждения ВГЗН являются визуальный осмотр и инструментальное исследование носо- и ротоглотки с обнаружением полнокровия или атрофии слизистой полости носа со скоплением секрета в носовых ходах и на задней стенке глотки.

ГЭРБ — третья ведущая причина (10–21 %) хронического непродуктивного кашля у взрослых. Механизм индуцирования кашля сводится, с одной стороны, к раздражению желудочным соком окончаний блуждающего нерва в нижней трети пищевода с последующим переключением импульсов на проводящие пути к кашлевому центру. С другой стороны, при ГЭРБ имеет место микроаспирация кислой среды с химической стимуляцией кашлевых зон. Характерно, что традиционные индукторы кашля, как-то респираторная инфекция, холодный воздух, табачный дым, физическая нагрузка не оказывают на него влияние. Для диагностики ГЭРБ используется эзофагоскопия — выявление гиперемии, отека или эрозивно-язвенных дефектов слизистой дистальных отделов пищевода, а также проведение суточного мониторирования pH пищевода. Достоверными признаками рефлюкса считается снижение pH пищевода ниже 4 (норма pH 5,5–7) не менее 50 эпизодов в сут. или суммарно более 1 часа.

Внимания заслуживает и невротический кашель как вариант хронического непродуктивного кашля. Он имеет настолько яркую картину, что может быть распознан сразу, будучи услышанным. Чаще болеют молодые женщины и дети дошкольного возраста. Кашель гулкий, "лающий", напоминает гусиное гоготанье, во время сна кашля нет, по характеру взрывной, возникает преимущественно в присутствии других лиц.

Около 10 % пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (каптоприл, эналаприл) имеют сухой кашель в качестве побочного эффекта. Учитывая широкое назначение этих препаратов в кардиологической практике, всегда следует интересоваться у больных с кашлем лекарственным анамнезом. Механизм возникновения кашля от ингибиторов АПФ неизвестен, однако обсуждается значение брадикинина как возможного индуктора кашля, т. к. АПФ участвует в инактивации брадикинина.

В последние годы стало известно, что непродуктивный кашель может встречаться и при эозинофильном бронхите (ЭБ), приблизительно в 10 % случаев. До настоящего времени ведется дискуссия, является ли ЭБ, самостоятельной нозологической формой или это субклиническая стадия БА. Морфологическим субстратом ЭБ, как и при БА, является эозинофильное воспаление слизистой оболочки бронхов. Однако из-за отсутствия экспекторации доказать присутствие эозинофилов в бронхиальном дереве возможно лишь путем получения индуцированной мокроты или при бронхиальном лаваже (БАЛ). Клинически ЭБ проявляется длительным сухим или малопродуктивным кашлем небольшой или умеренной интенсивности без очевидной связи с факторами внешней среды. Диагностическими критериями ЭБ является эозинофилия индуцированной мокроты (> 3 %) или БАЛ (> 1 %) при условии нормальных значений спирометрии и отрицательных бронхопровокационных тестов (ср.: КВА).

Для констатации самого симптома кашля и изменения частоты кашля используются различные методы. Они делятся на субъективные и объективные.

К субъективным методам относятся визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и балльная оценка кашля (БОК).

ВАШ относится к психофизиологическим методам измерения кашля. Данная шкала представляет собой отрезок прямой линии, длиной 10 см, с описательными фазами на конечных точках. Один сантиметр оценивается одним баллом.

0	10
нет кашля	выраженный кашель, резко снижена физическая активность

Пациент ставит отметку, соответствующую степени его субъективного восприятия кашля. Эта шкала является аналогом шкалы Борга при субъективной оценке степени одышки. Преимуществом этого метода является его простота, приемлемость и удобство для регистрации динамики кашля в процессе лечения. Недостатком — невозможность сравнения субъективных ощущений различных пациентов. Помимо ВАШ, используются шкала БОК, зарегистрированы 4- и 6-балльные шкалы оценки кашля. Наиболее приемлемой является 6-балльная шкала (*J.V.Hsu et al.* [5]), основанная на количестве и выраженности кашлевых толчков в дневное и

Таблица 3
Оценка дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале

Дневной кашель		Ночной кашель	
0	нет кашля	0	нет кашля
1	единичные кашлевые толчки	1	кашель, не прерывающий сон
2	редкий кашель в течение дня	2	кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз
3	частый кашель, не влияющий на дневную активность	3	кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз
4	частый кашель, снижающий дневную активность из-за кашля	4	частое прерывание сна
5	тяжелый кашель, при котором невозможна дневная активность	5	кашель, не дающий возможности заснуть

ночное время и их влияние на дневную активность и сон (табл. 3).

При сравнении перечисленных субъективных методов наибольшую коррелятивную связь с объективными показателями фиксировала шкала БОК, а наименьшую — ВАШ [6].

Объективные методы диагностики кашля

Для объективизации восприятия кашля используются три главных группы методик, основанные на механическом подсчете кашлевых толчков, ведении пациентом кашлевого дневника и мониторингирование кашля портативными записывающими устройствами. Подсчет кашлевых толчков медицинским персоналом применяется, как правило, для оценки кашлевого порога при проведении кашлевого провокационного теста. Заполнение кашлевого дневника проводится самим пациентом обычно с целью оценки противокашлевого эффекта проводимого лечения. К группе мониторингирования кашля портативными записывающими устройствами относятся следующие методы [7].

1. Магнитофонная запись кашлевых толчков.

Одним из наиболее ранних методов верификации кашля использовали магнитофонную запись кашлевых толчков.

При магнитофонной записи кашлевых толчков используют микрофон (частота 80–12 000 Hz), соединенный с персональным компьютером через конвертер. Одним из вариантов упрощенной записи кашлевых звуков в палате является запись через кимограф, т. е. особым образом сконструированной кровати, приходящей в движение от кашлевых толчков с последующей механической расшифровкой. Этот упрощенный метод имеет недостатки, поскольку может регистрировать сходные по акустике явления в качестве кашля.

2. Холтеровское мониторингирование.

Холтеровское мониторингирование рассчитано на использование адаптированного холтеровского монитора с датчиком дыхания для суточной регистрации кашля. Данный метод (холтер) с использованием высокочастотных звуковых фильтров позволяет до минимума снизить ошибку в регистрации кашлевых толчков.

3. Метод абдоминальной электромиографии и пневмографии при полисомнографическом исследовании.

Этот метод наиболее достоверен и объективен, но требует дорогостоящий аппаратуры.

4. Туссография.

Поэтому существенным прогрессом и наиболее достоверным методом объективизации кашля является туссография. Принцип записи основан на одновременной регистрации звукового феномена кашля

микрофоном и сокращения мышц передней брюшной стенки и диафрагмы эпигастральным датчиком (электромиографическим или акселерометром). Запись может производиться от 8 до 24 часов, в зависимости от программного обеспечения в амбулаторных условиях, и позволяет оценить количество кашлевых толчков и их распределение во времени и по акустическим характеристикам судить о диагнозе [1, 8, 9]. В России подобный прибор был сконструирован в ОКБА г. Воронежа на базе Воронежской медицинской академии и получил название туссографа. Полученная графическая запись результатов мониторингирования кашля называется туссограммой, а сам метод — туссографией.

Еще одно перспективное направление, связанное с объективизацией чувствительности кашлевых рецепторов, — это использование провокационных тестов.

Провокационные тесты в диагностики хронического кашля нашли свое отражение как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Измерение восприимчивости кашлевых рецепторов может дать ценную информацию об уровне расположения кашлевых рецепторов. Чаще всего в качестве провоцирующего кашель агента используют экстракт жгучего перца (капсаицин), лимонную кислоту или гипотонический раствор хлорида натрия. Считается, что лимонная кислота раздражает быстро адаптирующиеся ирритантные рецепторы, локализованные в ВДП и гортани. Поэтому тест с лимонной кислотой отражает гиперчувствительность кашлевого рефлекса, индуцированного из этих зон (при ОРВИ, ГЭРБ) [6]. Капсаицин воздействует на С-волокна, расположенные в более дистальных отделах воздушных путей (ВП), и его применение показано при таких заболеваниях как хронический бронхит (ХБ) и БА [10].

Техника провокационного кашлевого теста аналогична определению бронхиальной гипервосприимчивости. Кашлевой порог (КП) рассчитывается по минимальной дозе, способной вызвать 2 или 5 кашлевых толчков (КТ). В норме КП для вызывания 2 КТ составляет 10 мкМ, а 5 КТ — 30 мкМ капсаицина [11, 12]. Уменьшение КП ниже 10 мкМ наблюдается при респираторных вирусных инфекциях, воспалительных заболеваниях воздушных путей (ХБ, БА), приеме ингибиторов АПФ и большинства других состояниях, вызывающих хронический кашель, за исключением — воспалительных заболеваний носоглотки. Доказана высокая корреляция между уровнем воспаления в бронхиальном дереве и возрастанием чувствительности кашлевых рецепто-

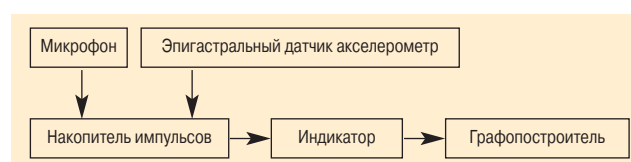


Рис. 1. Схема устройства туссографа

ров [1]. Таким образом, кашлевой порог может служить диагностическим маркером воспаления ВП, может быть использован априори для определения уровня расположения кашлевых рецепторов и для контроля эффективности терапии. Наиболее перспективно использование ПТ в научных целях при апробации противокашлевых препаратов.

Итак, сухой кашель является серьезной клинической проблемой, требующий от врача не только знаний, но также настойчивости и последовательности от симптома к диагнозу.

В обзоре были представлены наиболее частые по патогенезу случаи хронического кашля. Современные подходы и функциональные методы диагностики кашля позволяют установить истинную причину кашля.

В заключение приводим диагностический алгоритм при кашле, который позволит практическому врачу правильно построить диагностику хронического кашля неясной этиологии (рис. 2).

Литература

1. Аверьянов А.В., Пашкова Т.Л. Туссография — метод мониторингирования кашля. Пульмонология 1998; 2: 38–40.
2. Аверьянов А.В. Методологические подходы к диагностике и терапии хронического кашля. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
3. Провоторов В.М., Прищепов Ю.Л., Шайдарова В.А. и др. Клинико-диагностическое значение качественных показателей кашля при неспецифических заболеваниях легких. Тер. арх. 1993; 4: 60–65.
4. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель, (патофизиология, клиническая интерпретации, лечение). Рязань; 2000.
5. A.CCP Consensus panel on managing cough as a defence mechanism and as a symptom. Chest 1998; 114 (suppl.): 133–181.
6. Chang A.B., Newman R.G., Carlin J.B. et al. Subjective scoring of cough in children: parent-completed and child-completed diary cards vs an objective method. Eur. Respir. J. 1998; 11: 462–466.
7. Chondry N.B., Fuller R.W. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. Eur. Respir. J. 1992; 5: 296–300.
8. Hsu J.V., Stone R.V. et al. Coughing frequency in patients with persis-tent cough; assessment using a 24 hour ambulatory recorder. Eur. Respir J. 1994; 7: 1246–1253.
9. Fuller R.W. Pharmacology of inhaled capsaicin in humans. Respir. Med. 1991; 85: 31–34.
10. Connell F., Thomas V. E., Pride N. B. et al. Capsaicin cough sensitivity descreas with successful treatmet of chronic cough. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 374–380.
11. O'Connel E.J., Li J.T. Chronic cough., Immun. Allergy Clin. N. Am. 1996; Febr.: 1–16.
12. Piirila P., Sovijary A.R. Differences in acoustic and dynamic characteristics of spontaneous cough in pulmonary diseases. Chest 1989; 96: 46–53.
13. Irvin R.S., Curley F.J., French C.L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, components of the diagnostic evaluatio, and outcome of specifick therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 640–647.
14. McGarvey L.P.A., Heaney L.G. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. Thorax 1998; 53: 738–743.

Поступила 07.07.06
© Пашкова Т.Л., Аверьянов А.В., 2006
УДК 616.24-008.41-036.12

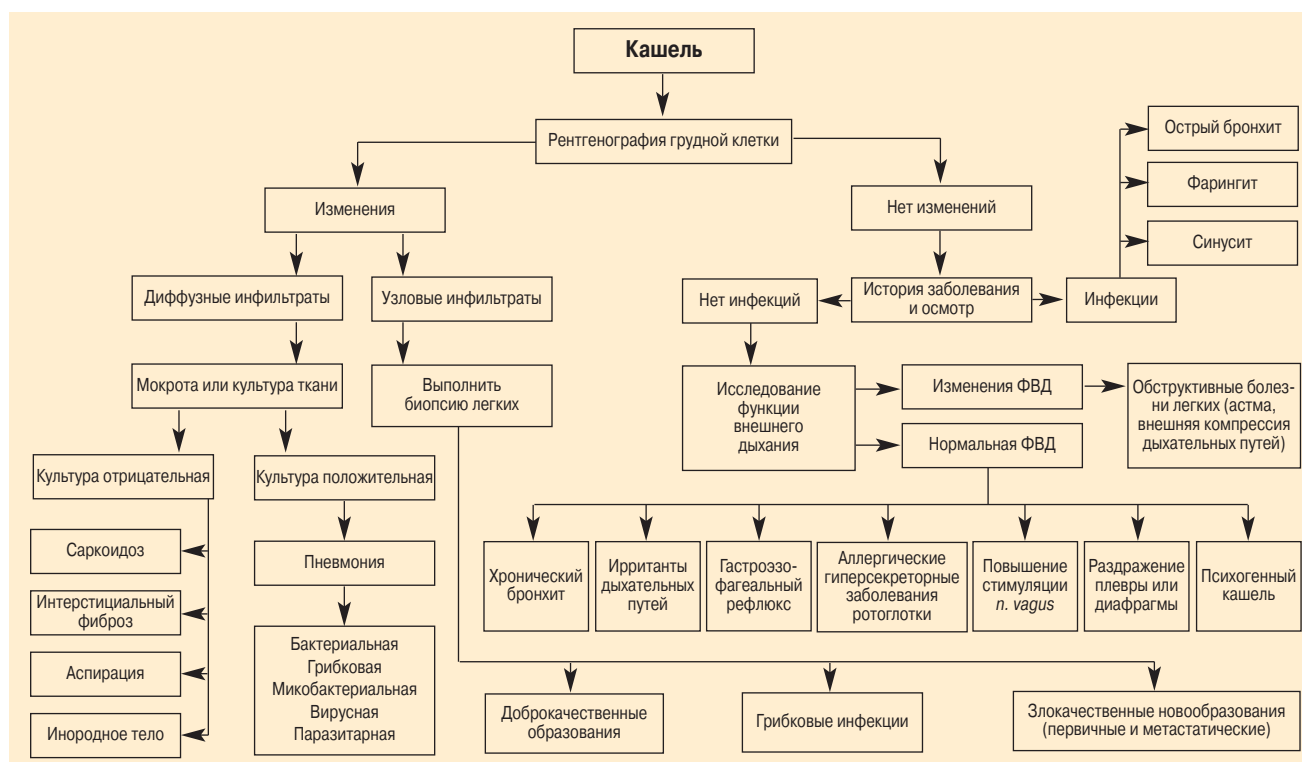


Рис. 2 Диагностический алгоритм при кашле

Методологические аспекты оценки влияния качества атмосферного воздуха на формирование болезней органов дыхания у населения (обзор литературы)

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

T.N.Bilichenko

Evaluation methodology of atmospheric air influence on occurrence of respiratory disease in population (review)

Актуальной задачей профилактической медицины на современном этапе является системная оценка явлений и факторов в многокомпонентной системе "Среда обитания — здоровье населения" [1]. Согласно данным ВОЗ состояние здоровья населения на 50 % определяется образом жизни. На среду обитания (атмосферный воздух (АВ), вода, почва, пищевые продукты) отводится около 20 %, с наследственностью связывается 20 % и 10 % зависит от качества медико-санитарной помощи. Окружающая среда в комплексе с биологическими и поведенческими характеристиками человека (возраст, пол, социально-экономическое положение, образ жизни и т. д.) оказывает влияние на характер и степень тяжести ответной реакции организма на воздействие вредных факторов [2].

В настоящее время в мире насчитывается более 300 городов с населением больше 1 миллиона человек. Эти города в процессе своей жизнедеятельности выделяют в АВ большое количество оксидов углерода, азота и серы, аммиака, фенолов, углеводородов, различного дыма и многих других вредных веществ [3]. Существует зависимость между размером города и концентрацией загрязнителей. Однако и малые города, развивающиеся на базе промышленности и шахт, также могут быть очень загрязненными. Концентрация многих токсических продуктов в АВ сельской местности в среднем в 10 раз выше, чем над океаном, а в городской — в 150 раз выше. Применение химических удобрений и особенно различных пестицидов в сельском хозяйстве все более загрязняет окружающую среду. В ряде исследований была показана прямая связь между степенью суммарного антропогенного загрязнения территории и распространенностью заболеваний органов дыхания среди населения [4, 5].

С начала 1950-х годов после знаменитого эпизода Лондонского смога, сопровождавшегося увеличением смертности населения, большое количество исследователей и государственных учреждений сосредоточили свое внимание на изучении влияния загрязнения АВ на здоровье людей [6, 7]. Выделяют

два основных типа загрязнения АВ: Лондонский и Лос-Анжелеский тип [5]. В реальной жизни в атмосфере города всегда имеется смесь химических загрязнителей от промышленных источников и автотранспорта. Органические и неорганические загрязнители могут оказывать суммарный эффект на здоровье, оценка которого может представлять определенную проблему [8, 9]. Наиболее значимыми по эффекту на здоровье человека являются двуокись серы (SO_2), взвешенные частицы (ВЧ) и "зимний смог", оксиды азота (NO_x), фотооксиданты и "летний смог" (включая озон), окись углерода (СО) и летучие органические соединения (ЛОС). В жилых помещениях потенциальный риск для здоровья создают продукты горения, среди которых древесный и табачный дым и NO_x , раздражающие вещества, радон, ЛОС, биологические организмы и аллергены. Вещества окружающей среды жилых помещений могут быть гораздо опаснее загрязнения АВ [10]. В связи с этим, для предупреждения неблагоприятного действия химических веществ на здоровье людей данные оценки эффектов длительного воздействия примесей АВ в городах и внутри жилищ могут оказаться исключительно перспективными [5].

В соответствии с рекомендацией ВОЗ (1978) ожидаемая частота нежелательных эффектов, возникающая от заданного воздействия загрязнителя, определяется термином "риск". Расчет риска затрагивает вопрос оценки потенциальной связи между экспозицией загрязнителя воздушной среды и определенным действием на органы дыхания [1, 11]. Действие острое и продолжительное требуют различных временных периодов от экспозиции до проявления эффекта. Для оценки кратковременного воздействия загрязнителей воздуха наиболее приемлемо использование персонального мониторинга. Эпидемиологическое доказательство связей между загрязнением окружающей воздушной среды и действием на органы дыхания можно получить на основании перекрестных исследований, используя или исследование случай-контроль, или когортный дизайн с различного рода оценкой продолжительной экспозиции. Но

доказательство причинности можно получить только из продленных исследований.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [12] для определения уровня риска развития определенного заболевания внутри популяции может быть использована связь между экспозицией и развитием заболевания. При этом необходимо оценивать как связь между кумулятивной дозой загрязнителя и числом заболевших лиц, так и между кумулятивной дозой и тяжестью течения заболевания. Теоретически это приводит к определению пороговой дозы, ниже которой не наблюдается никакого действия на здоровье [13].

Оценка концентраций примесей АВ осуществляется на стационарных станциях мониторинга и предполагает, что эти данные репрезентативны для территорий, на которых проживают люди в момент исследования. Однако в реальной жизни это грубое приблизительное определение, поскольку люди находятся малую часть своего времени вне помещения [12].

Оценка потенциальной связи между экспозицией загрязнителя воздушной среды и определенным действием на органы дыхания проводится на основании расчета риска. Токсикометрия также органически связана с оценкой риска, ибо сам риск есть мера частоты (вероятности) токсических эффектов в зависимости от дозы (концентрации) веществ в окружающей среде [14].

Существенное значение для реализации эффекта имеют химические и физические характеристики загрязнителей, а также индивидуальные переменные человека, такие как чувствительность, сохранение, выделение и метаболизм. В настоящее время используется более 50 тыс. химических веществ. Каждое из них может быть токсичным в зависимости от величины экспозиции, дозы полученной органом наиболее чувствительным к этому веществу, и биологического ответа на воздействие. Имеются доказательства о необходимости защиты организма человека более чем от 180 веществ [15]. В России разработаны предельно допустимые концентрации 589 веществ, загрязняющих АВ [16], и список приоритетных компонентов загрязнения атмосферы в конкретных условиях (1997 г.). В тоже время, используя класс опасности, установленный для вещества в эксперименте по общему токсическому действию, невозможно вообще количественно характеризовать опасность химического загрязнения для здоровья населения в отношении развития неспецифических (общих токсических) эффектов [17]. Так, например, официально зерновая пыль является веществом 3-го класса опасности (ПДК, 1998), но в соответствии с результатами эпидемиологических исследований [18] ее можно отнести также к веществам 1-го класса по влиянию на заболеваемость органов дыхания и 4-го класса — по развитию изменений иммунитета. Поскольку с ростом загрязнения воздуха возрастает опасность неблагоприятного воздей-

ствия на людей, в основу градации этого загрязнения положен характер зависимости неблагоприятных эффектов от его уровня. Многочисленные экспериментальные и эпидемиологические данные свидетельствуют, что зависимость доза — эффект при воздействии примесей АВ может носить линейный и нелинейный характер. Весьма часто она выражается экспонентой, когда с каждым последующим удвоением концентраций неблагоприятный эффект возрастает на определенную величину [19]. При прочих равных условиях это неспецифическое влияние проявляется приростом общей заболеваемости на 20 %, и заболеваемости органов дыхания — на 25 %. В табл. 1 представлены загрязнители АВ, обладающие односторонним действием на органы дыхания. В случае многокомпонентного загрязнения предлагается рассчитывать коэффициент комбинированного действия (Кк.д.). Кк.д. представляет собой суммарную концентрацию веществ в смеси, выраженную в долях от их ПДК при изолированном действии, т. е. в биологически активных уровнях: $\text{Кк.д.} = C_1 / \text{ПДК}_1 + C_2 / \text{ПДК}_2 + \dots + C_n / \text{ПДК}_n$. Если Кк.д. = 1, то смесь действует по типу аддитивному (токсичность веществ остается неизменной), если Кк.д. < 1, то комбинированное действие смеси проявляется по типу более, чем аддитивному (токсичность веществ возрастает), если Кк.д. > 1, то комбинированное действие смеси проявляется по типу менее, чем аддитивному (токсичность веществ уменьшается по сравнению с таковой при изолированном действии).

Таким образом, гигиенические требования к качеству АВ в случае комбинированного действия примесей будут соблюдены тогда, когда концентрация (С) каждого вещества в смеси будет изменена по сравнению с ПДК того же вещества при его изолированном действии пропорционально отношению Кк.д. к числу веществ в смеси (N): $C_i = (\text{Кк.д.} / N) \text{ПДК}_i$. При комбинированном действии по типу C_i равной корню квадратному из N величина C_i каждого вещества снижается несколько меньше, чем при суммации, и больше, чем при независимом действии [16, 20]. В РФ отсутствует единое методическое руководство по экологической эпидемиологии [21]. В связи с этим рекомендуется руководствоваться действующими инструктивно-методическими документами соответствующих министерств и ведомств РФ.

Основными ориентировочными медико-демографическими показателями здоровья населения для оценки экологического состояния территории считаются смертность, медико-генетические показатели, изменение заболеваемости детей и взрослых, онкологические заболевания и специфические заболевания. На ухудшение экологической ситуации могут указывать изменение структуры и увеличение смертности в 1,3 раза и более и, в том числе, увеличение младенческой смертности в возрасте до 1 года и детской смертности в возрасте 1–4 года. Медико-генетические показатели — это увеличение частоты

врожденных пороков развития новорожденного в 1,3 раза и более. В заболеваемости детей и взрослых признаком неблагополучия может быть увеличение распространенности отдельных нозологических форм в определенных возрастных группах и изменение структуры заболеваемости (в 1,5 раз и более). Онкологические заболевания — это увеличение отдельных форм злокачественных новообразований у детей в 1,5 раза и более и специфических заболеваний, которые могут быть связаны с характером загрязнения территории. К дополнительным показателям относят увеличение нарушений репродуктивной функции женщин: осложнение беременности и родов, неудовлетворительное состояние доношенных новорожденных (в 1,5 раза и более). Другим показателем является отставание средней продолжительности жизни мужчин и женщин от аналогичных показателей на контрольных территориях при рождении, в возрасте 15 лет, 35 лет и 65 лет. Увеличение доли детей с отклонениями физического развития при их оценке по региональному стандарту семи- и десятилетней давности на 30 % и более, доли детей с отклонениями психического развития — на 10 % и более также необходимо принимать во внимание для оценки экологической ситуации. Важным показателем является наличие генетических нарушений, таких как нарушения в клетках человека (хромосомные aberrации, разрывы ДНК и др.). Превышение уровня суммарных мутагенных воздействий в пробах воздуха, воды и других компонентах среды в сочетании с показателем генетических нарушений у человека в 3 раза и более может указывать на наличие чрезвычайной экологической ситуации.

В наибольшей степени загрязнение АВ сказывается на показателях здоровья в урбанизированных центрах, в частности в городах с развитой металлургической, перерабатывающей и угольной промышленностью [22]. В общей сумме загрязнителей АВ неспецифические загрязнители составляют свыше 95 %. Это такие, как ВЧ, SO₂, H₂S, CO, сажа, NO₂. К специфическим загрязнителям относятся фтор,

фенол, металлы и другие. В зависимости от возраста меняется порог воздействия атмосферных загрязнений на население. По сравнению с населением 20–39 лет, дети от 3 до 6 лет в 3,3 раза более чувствительны, а взрослое население старше 60 лет — в 1,6 раза [2]. Опасность для здоровья населения загрязнений АВ обусловлена объективным действием следующих факторов.

Во-первых, разнообразием загрязнений. В промышленном районе может быть несколько тысяч химических веществ, комбинированное действие которых может приводить к усилению вызываемых ими токсических эффектов.

Во-вторых, возможностью массированного воздействия, т. е. акт дыхания является непрерывным, и человек за сут. вдыхает до 20 тыс. л воздуха.

В-третьих, непосредственным доступом загрязнителей во внутреннюю среду организма через легкие, которые имеют общую поверхность около 100 м². Воздух при дыхании входит почти в непосредственный контакт с кровью, в которой растворяется почти все, что присутствует в воздухе, и минуя защитный барьер печени, поступает в большой круг кровообращения.

В-четвертых, трудностью защиты от ксенобиотиков. Человек вынужден дышать загрязненным воздухом, и загрязнитель действует на все группы населения круглосуточно.

Потенциальная возможность возникновения вредных для здоровья эффектов при действии источника риска определяется термином "опасность" [1]. В отечественной токсикологии различают 4 класса опасности веществ: 1 — чрезвычайно опасные, 2 — высокоопасные, 3 — умеренно опасные, 4 — малоопасные. К основным загрязняющим веществам, вызывающим особую тревогу ВОЗ [12], относятся: SO₂, CO, NO₂, O₃, ВЧ (PM₁₀, PM_{2,5}), Pb, Cd.

Сера (S) в АВ существует преимущественно в виде трех соединений: газообразных оксида серы (IV) (SO₂) и сероводорода (H₂S) и аэрозолей сульфатов. Основным природным источником S в АВ является

Таблица 1
Влияние примесей АВ на органы дыхания

Загрязнитель (класс опасности)	Результат действия на органы дыхания	Механизмы действия
Двуокись серы (SO ₂) (3) и кислотные аэрозоли	бронхоспазм, снижение мукоцилиарного клиренса, повышение чувствительности воздушных путей, нарушение диффузионной способности легких	раздражение холинэргических рецепторов, тучных клеток, секреторных клеток и снижение pH секрета, повреждение клеток эпителия и эндотелия
PM ₁₀ (2)	депонирование инертных частиц, нарушение легочной функции	нейтрофильное воспаление
Ароматические углеводороды (2)	мутагенное и канцерогенное действие	повреждение ДНК клетки
Окислы азота (NO _x) (2–3)	повышение неспецифической и специфической бронхальной реактивности	повреждение легочной ткани, ухудшение мукоцилиарной функции, выделение провоспалительных цитокинов
Озон (O ₃) (1)	снижение показателей форсированного выдоха, затруднение форсированного вдоха, повышение неспецифической бронхальной реактивности	воспаление слизистой носа и бронхоальвеолярного пространства с увеличением эозинофилов, нейтрофилов и провоспалительных цитокинов
Оксид углерода (CO) (4)	гипоксия тканей	образование карбоксигемоглобина
Формальдегид (Фд) (2)	раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, носа, горла и кожу	источник гидропероксидного радикала

H_2S . В результате реакций с O_3 , атомарным и молекулярным O_2 , особенно в присутствии аэрозольных частиц, H_2S быстро окисляется до SO_2 . Среднее время жизни H_2S в атмосфере 2 сут.; средняя концентрация над континентальной территорией — $0,25 \text{ мкг} / \text{м}^3$. В приземной атмосфере континентальных внутренних районов в летнее время концентрация H_2S изменяется от 10 до $100 \text{ нг} / \text{м}^3$.

Концентрация оксида серы (SO_2) в восточных и центральных районах США и в ряде государств Центральной Европы в летний период составляет в среднем $10\text{--}14 \text{ мкг} / \text{м}^3$. Наиболее низкие концентрации были зарегистрированы в районах Кавказа и озера Байкал — менее $0,1 \text{ мкг} / \text{м}^3$. В АВ все реакции с SO_2 приводят к образованию аэрозолей сульфатов — это основной механизм выведения SO_2 из атмосферы. Время жизни SO_2 в атмосфере 4 сут., концентрации его могут колебаться от $0,02$ до $15,0 \text{ мкг} / \text{м}^3$. SO_2 совместно с NO_x и другими ингредиентами при взаимодействии с водяными каплями облаков и выпадающего дождя образуют кислоты, соли кислот, что приводит к образованию кислотных дождей с $\text{pH} < 4,5$. Они оказывают прямое и косвенное вредное влияние на биоту, почву и водоемы [23]. SO_2 является раздражающим газом, который может вызвать спазм бронхов, особенно при физической нагрузке или у больных бронхиальной астмой (БА).

Кроме того, этот газ способствует нарушению мукоцилиарного клиренса [24] и усилению бронхоспастического эффекта, вызываемого O_3 и холодным сухим воздухом [6, 7]. Эффект обусловлен раздражением холинэргических рецепторов и повышением активности тучных клеток, то есть нервным и воспалительным механизмами. Серная кислота в атмосфере сорбируется на ультрамелких частицах оксидов металлов [25]. Такие частицы могут проникать глубже в легкие и вызывать значительные физиологические, биохимические и морфологические изменения в критических зонах легкого с повреждением эпителиальных и эндотелиальных клеток и нарушением диффузионной способности легких.

Взвешенные частицы (ВЧ) и "зимний смог" представляют собой мелкие частицы, включающие неорганический пепел, кислые сульфаты или нитраты, дым (содержащий полициклические ароматические углеводороды), мелкую пыль, остатки Pb и асбеста, которые остаются взвешенными в течение часов или дней, особенно в зимнее время. Часть ВЧ представлена фракцией с аэродинамическим диаметром равным или менее 10 микрон (PM_{10}). Депонирование этих частиц в органах дыхания приводит к развитию воспаления [26]. Реакция нейтрофилов после поступления инертных частиц в нижние отделы органов дыхания у здоровых людей отмечается уже через 48 часов. Загрязнение АВ PM_{10} до $100 \text{ мкг} / \text{м}^3$ в течение 3 мес. наблюдения у курильщиков (К) с нарушениями функции дыхания по обструктивному типу легкой и средней степени вызывает снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1) в

среднем на 2 % [27]. Кислотные аэрозоли (КА) формируются из смеси частиц и SO_2 в присутствии серной кислоты, сульфатов и, возможно, нитратов, и оказывают бронхоспастический эффект.

Ароматические углеводороды (АУ) включают большую группу органических компонентов, химическая структура которых состоит из двух и более бензиновых колец. Представитель полициклических АУ — бенз(а)пирен. Он обладает иммунотоксичностью, генотоксичностью, канцерогенностью, репродуктивной токсичностью, атерогенностью и не имеет безопасного уровня экспозиции [12]. Источниками его является автомобильный транспорт и предприятия энергетики.

Оксиды азота (NO_x) образуются в результате горения ископаемого топлива, топлива автомобилей, в производстве азотной и серной кислоты, бактериального разложения силосного материала, при эксплуатации домашних бытовых приборов, газовых плит, курении. Естественные фоновые концентрации над континентами $0,4\text{--}9,4 \text{ мкг} / \text{м}^3$ для NO_2 и $0,0\text{--}7,4 \text{ мкг} / \text{м}^3$ для NO . В зоне дыхания около газовых плит концентрация NO_x может достигать $2\,000 \text{ мкг} / \text{м}^3$ [28]. Динамика концентраций NO_x в городском воздухе в течение суток тесно связана с интенсивностью движения транспорта и солнечного излучения. С 6 до 8 часов утра концентрации первичного загрязнителя NO возрастают. Восход солнца влечет за собой накопление в атмосфере NO_2 вследствие фотохимического окисления NO . NO_x являются серьезными атмосферными загрязнителями в связи с их высокой токсичностью и неблагоприятными изменениями в организме. Роль NO в комплексе NO_x достаточно велика, ибо время его "жизни" в свободном состоянии весьма продолжительно [29]. В цепь сложных фотохимических реакций вовлекаются O_3 и УВ, поставляемые транспортом. В последнем случае в АВ накапливаются пероксиды, которые при неблагоприятных метеорологических условиях вызывают фотохимические ожоги [30].

NO_2 является предшественником фотохимического смога. При контакте NO_x с влажной поверхностью легких образуются HNO_3 и HNO_2 , поражающие альвеолярную ткань, что приводит к отеку легких и сложным рефлекторным расстройствам. При отравлении NO_x в крови образуются нитраты и нитриты. Действуя непосредственно на артерии, они вызывают расширение сосудов и снижение кровяного давления. Попадая в кровь, нитриты превращают оксигемоглобин в метгемоглобин. Повреждение эритроцитов приводит к появлению метгемоглобина в моче и к гипоксии.

У человека раздражение в зеве появляется при концентрации $120 \text{ мкг} / \text{м}^3$ (в пересчете на NO_2), кашель — при $200 \text{ мкг} / \text{м}^3$. При многочасовом воздействии переносимы концентрации не выше $70 \text{ мкг} / \text{м}^3$. При кратковременном воздействии считаются опасными $200\text{--}300 \text{ мкг} / \text{м}^3$. Концентрация $150 \text{ мкг} / \text{м}^3$ в течение 4 мин вызывает ощущение удушающего

запах, кашель, раздражение глотки. При вдыхании концентрации $90 \text{ мкг} / \text{м}^3$ в течение 15 мин ощущается выраженный неприятный запах, раздражение глотки, позывы на кашель, слюноотделение, при $20 \text{ мг} / \text{м}^3$ — легкий запах, $10 \text{ мкг} / \text{м}^3$ — чуть заметный запах, при $3 \text{ мг} / \text{м}^3$ — никаких явлений. При уровне экспозиции NO_2 $560 \text{ мкг} / \text{м}^3$ отмечается снижение легочной функции. У больных БА была обнаружена прямая корреляционная зависимость между тяжелыми приступами удушья и уровнем NO_2 и низкая обратная корреляция с температурой воздуха [31].

Фотооксиданты и "летний смог" образуются в воздушных массах содержащих первичные загрязнители (NO_x , углеводороды) под действием фотохимических реакций и представляют собой смесь активных химических веществ, таких как O_3 , пероксиацетилнитрат и перекись водорода (H_2O_2). В обычном состоянии кислород существует в виде двухатомной молекулы (O_2). При высоких давлениях он образует в небольших количествах молекулы O_4 , в тихом электрическом разряде — молекулы O_3 , которые являются чрезвычайно сильным окислителем и относятся к веществам 1-го класса опасности, оказывают резко выраженное раздражающее действие на верхние дыхательные пути, бронхи, вызывая их спазм. Поражение легких носит характер респираторного стресса. Развиваются множественные геморрагии и отек. Повреждения локализуются в бронхиолах и в местах перехода проводящих дыхательных путей в респираторные отделы. При длительной ингаляции могут развиваться опухоли легких. O_3 изменяет активность ряда ферментов эритроцитов, действует на SH-группы их оболочек, в результате чего снижается осмотическая резистентность эритроцитов. При интоксикации O_3 нарушаются баланс биогенных аминов в организме, хромосомный аппарат лимфоцитов, метаболические процессы в печени, отмечается поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, снижается устойчивость к инфекции. Механизм действия O_3 определяется его свойствами сильного окислителя, образованием свободных радикалов и перекисным окислением липидов. Токсичность O_3 обусловлена образованием промежуточных продуктов, озонидов и гидропероксидов, которые действуя на эритроциты, увеличивают содержание в них метгемоглобина, снижают уровень SH-групп, активность Г-6-ФДГ, холинэстераз [32].

В европейских странах концентрации O_3 выше в пригородных и сельских зонах, чем в центре города. Фотохимическое загрязнение в концентрации $0,2 \text{ мг} / \text{м}^3$ и более преимущественно ассоциируется с раздражением глаз и небольшими изменениями легочной функции, особенно у детей или лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом. O_3 вызывает воспалительные изменения в слизистой носа и бронхоальвеолярного пространства, что подтверждается увеличением в промывной жидкости эозинофилов, нейтрофилов и провоспалительных цитокинов [33]. Уже при этой концентрации отмечается

снижение парциального давления кислорода в артериальной крови и повышение сопротивления бронхов. Как у здоровых, так и у больных БА O_3 вызывает кашель, одышку, боль в груди, снижение показателей форсированного выдоха, затруднение форсированного вдоха и повышение неспецифической бронхальной реактивности [34, 35]. Индивидуальная чувствительность к O_3 отличается большими колебаниями, кривая доза-ответ имеет нелинейный вид, пороговый эффект отсутствует. При повторной экспозиции низкими концентрациями O_3 наступает быстрая адаптация [36–38]. Физическая нагрузка и длительность воздействия существенно увеличивают ответную реакцию, у больных БА при этом повышается и чувствительность к ингалируемым аллергенам. У здоровых лиц экспозиция O_3 ведет к увеличению БР на гистамин и метахолин, но неизвестно, сохраняются ли эти изменения после окончания действия O_3 . Исследования распространенности БА и атопических заболеваний при продолжительной экспозиции O_3 единичные и недостаточны для окончательного заключения [39]. При хроническом действии O_3 в концентрациях $1\text{--}3 \text{ мг} / \text{м}^3$ у бортпроводников сверхзвуковых самолетов во время полета отмечается раздражение глаз, верхних дыхательных путей, сухой кашель, одышка, боли в грудной клетке при глубоком вдохе, головные боли, носовые кровотечения, гипотония. Увеличение числа ОРВИ отмечается уже при концентрации выше $0,12 \text{ мг} / \text{м}^3$. ПДКс.с. O_3 в атмосферном воздухе в нашей стране составляет $0,03 \text{ мг} / \text{м}^3$, ПДКм.р. — $0,16 \text{ мг} / \text{м}^3$. В США принят пороговый уровень O_3 $0,12 \text{ мг} / \text{м}^3$, а максимальная допустимая однократная — концентрация $0,24 \text{ мг} / \text{м}^3$. Агентством по охране окружающей среды США установлены уровни O_3 , при которых необходимо применение защитных мер: $0,2 \text{ мг} / \text{м}^3$ —стораживающий, $0,8 \text{ мг} / \text{м}^3$ —предостерегающий, $1,0 \text{ мг} / \text{м}^3$ — чрезвычайный, при $1,2 \text{ мг} / \text{м}^3$ — наносящий значительный ущерб [40].

В фотохимических реакциях кроме O_3 образуются альдегиды, одним из представителей которых является формальдегид (Фд). Альдегиды образуются в результате неполного окисления углеводородов и входят в состав фотооксидантного смога. Эти вещества оказывают раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, носа, горла и кожу. Запах Фд ощущается при его концентрации $0,060\text{--}0,065 \text{ ppm}$, а раздражающий эффект в зависимости от точки приложения появляется при концентрации от $0,01$ до $0,9 \text{ ppm}$. Фд является важным источником гидропероксидного радикала, который может окислять NO в NO_2 и играть важную роль в образовании кислотного смога [41].

Оксид углерода (CO) является продуктом горения органических материалов в присутствии качественного недостаточного количества O_2 . Содержание CO в выхлопных газах двигателей может достигать 12% . При работе двигателя на малых оборотах, торможении или ускорении концентрация этого газа в $2,5\text{--}4$

раза выше, чем на перегоне. Увеличение концентрации СО определяется на 500 м вдоль магистрали и 150 м — поперек, вглубь жилых построек. Средние концентрации СО на магистральных улицах составляют 6–57 мг / м³, максимальные — 170–230 мг / м³. В тоннелях концентрации этого вещества достигают 290–600 мг / м³, а в выбросах из многоэтажных гаражей могут достигать 2 000 мг / м³. Самоочищение воздуха магистральных улиц от выбросов автотранспорта происходит при скорости ветра выше 3 м / с. Средняя длительность пребывания СО в атмосфере достигает 2 мес. Воздушным потоком СО поднимается в стратосферу, где окисляется до СО₂, а также взаимодействует с гидроксильными радикалами с образованием Фд и участвует в реакции восстановления ННО₃ до NO₂. СО поглощается почвенными грибами, микроорганизмами, растениями, окисляя его до СО₂ [42].

При горении в кухне кубатурой 16 м³ 3 газовых горелок в течение 2 часов, концентрация СО увеличивается в 11 раз, достигая 37–40 мг / м³. При этом содержание карбоксигемоглобина (СОНб) крови здоровых людей увеличивается в 2 раза [43]. В присутствии СОНб количество оксигемоглобина в крови уменьшается, что ведет к гипоксии тканей. СО соединяется с цитохромом и цитохромоксидазой, угнетает активность тирозиназы и сукцинатдегидрогеназы в печени, сердце, мозге. При небольшой экспозиции СО прежде всего страдает нервная система и головной мозг с нарушением функции и обмороком, миокард — с нарушением ритма сердца, и другие мышцы. При повышении концентрации СО в альвеолярном воздухе на каждые 5,6 ppm содержание СОНб в крови увеличивается на 1 %. При ряде острых отравлений смерть наступала при относительно невысоком содержании СОНб — 45–55 % и явлениях молочно-кислого ацидоза. Хроническое отравление СО может развиваться без аноксемии. СО влияет на углеводный обмен, нарушает фосфорный обмен, водно-солевой обмен с гиперкалиемией, азотистый обмен, липидный обмен с повышением содержания липидов в плазме и усиленным отложением холестерина в стенках сосудов, вызывает трофические расстройства кожи. При этом, прежде всего страдают органы чувств, особенно зрение. Снижение цветовой и световой чувствительности глаз отмечается уже при концентрации 6 мг / м³ в течение 25 мин. Женщины более устойчивы к токсическому действию СО, чем мужчины. В среднем "нормальный" уровень СОНб в крови человека составляет 5–6 %. При концентрации его 10–15 % можно предполагать хроническое отравление. Выведение СО происходит, главным образом, через дыхательные пути: 60–70 % выделяется человеком в течение 1 часа и в дальнейшем выделение продолжается 3–4 часа. При хроническом отравлении содержание СО крови остается повышенным длительное время, и выделение его из организма в этих случаях растянуто. Острые отравления у беременных проте-

кают тяжелее, чем у небеременных. Внутритрунная гибель плода, ранняя постнатальная смертность достигают 65 %. Нарушения развития плода и новорожденных, уродства, задержка психомоторного развития у детей наблюдаются в 10–20 % случаев [44, 45].

СО входит в состав сигаретного дыма. В табачном дыме содержится 0,5–1,0 % СО и у курильщиков концентрация СОНб в крови может увеличиваться до 10–15 %, между тем как у некурящих содержание СОНб в крови составляет 1–2 %. Беременность у курящих женщин протекает тяжелее, чем у некурящих, а новорожденные дети весят меньше, предрасположены к развитию сердечно-сосудистой патологии. Это связано с врожденной повышенной чувствительностью к повреждающему действию табака и с истончением стенки коронарных артерий. Увеличение СОНб в крови снижает диффузию СО из альвеол в капилляры [46]. Кроме того, связь СО с Нб очень сильная и количество его для контакта со свежими порциями СО уменьшается. При содержании СОНб в крови 10 % человек отмечает одышку при напряженной мышечной работе, 20 % — одышку при умеренной работе и слабую головную боль, 30 % — заметную головную боль, легкую утомляемость, раздражительность, расстройство суждений, далее симптомы асфиксии нарастают.

Свинец (Pb) является высокотоксичным химическим веществом. Средняя годовая концентрация (Сг.с.) его в АВ не должна превышать 0,5 мкг / м³. Токсичность Pb проявляется в процессе взаимодействия с различными ферментами, в связи с чем практически все органы можно считать органами-мишенями. Доказано его действие на кроветворную систему, нервную систему, почки, репродуктивные органы, сердечно-сосудистую систему, иммунную систему, печень, эндокринную систему, желудочно-кишечный тракт [47, 12]. Вне помещений Pb присутствует в АВ в форме частиц с аэродинамическим диаметром менее 1 мкм. Количество его в составе органических соединений не превышает 10 %. Источниками Pb являются свинцовые руды, каменный уголь, этилированный бензин, краски, питьевая вода, поступающая по оцинкованным трубам.

Кадмий (Cd) поступает в организм человека через органы дыхания с частицами диаметром 0,1–10 мкм и с пищей. Основным источником Cd является цветная металлургия. В промышленных районах его концентрация в АВ в 50 раз выше, чем в сельских. Cd относится к веществам 1 класса опасности и обладает канцерогенным эффектом, Сг.с. Cd составляет 5 нг / м³ в год. Табачный дым содержит высокие концентрации Cd. При выкуривании 1 пачки сигарет в организм поступает около 1 мкг Cd. Другие соединения этого металла, поступающие с вдыхаемым воздухом, усваиваются на 10–40 %. Если с воздухом в организм человека поступает 0,26 мкг Cd, то из пищеварительного тракта — в 10–12 раз больше [47, 12]. В организме человека нет системы, направленной на выведение этого металла, поэтому период его

полувыведения составляет 25 лет с накоплением в печени и почках. В экологически чистых районах у некурящих лиц ежедневное поступление Cd составляет 6 мкг в сут., а на загрязненной местности у курильщиков — 115 мкг в сут.

Взвешенные частицы: источники, распределение и концентрации их в АВ и органах дыхания человека.

Размер частицы выражается с точки зрения их аэродинамического диаметра, определяемого как диаметр единицы плотности сферы, которая имеет ту же самую устойчивую скорость. Различие между фракцией PM10 и общим количеством ВЧ не существенно, но образование их и физиология процесса поступления в органы дыхания указывают на важность для правильной оценки выделения этой фракции взвешенных частиц [48].

Частицы с массой 10 $\mu\text{к}$ и менее существуют в атмосфере в бимодальном диапазоне с пиками возникающими между 0,1–1,0 $\mu\text{к}$ и 2–10 $\mu\text{к}$. Третий диапазон частиц диаметром менее 0,1 $\mu\text{к}$ известен как "ультрамелкая форма" или "Aitken nuclei mode". Они являются продуктом гомогенной ядернизации сверхнасыщенных паров (SO_2 , NH_3 , NO_x и продуктов горения). В связи с физической мобильностью, обусловленной Броуновским диффузионным движением, эти частицы находятся в атмосфере короткое время.

Размер 0,1–1,0 $\mu\text{к}$ известен как "накопительная форма" или "мелкая форма". Они формируются коагуляцией частиц "сверхмелкой формы" через газовой-частичковый конверсионный процесс известный как гетерогенная ядернизация, и конденсацией газов в предшественники частиц в аккумуляционной форме. В промышленных странах большинство их представляют сульфаты (SO_4^{2-}), нитраты (NO_3^-), аммоний (NH_4^+), элементарный и органический углерод. В дополнение они содержат разнообразные следы металлов, формирующиеся в процессе сгорания. Маркерами промышленных источников выбросов являются S и определенные металлы, такие как ванадий, никель, селен. Кроме того, в этой фракции частиц можно обнаружить такие металлы, как свинец, кадмий, медь, цинк. Сульфаты, нитраты и аммоний являются продуктами газовой-частичковой конверсии SO_2 , NO_x и аммиака (NH_3). В ней могут быть представлены также грибы, бактерии, пыльца, дрожжи, вирусы. Мелкие частицы слишком малы, чтобы осесть под тяжестью, и слишком велики, чтобы коагулировать в большие частицы. Поэтому они могут сохраняться в атмосфере в течение дней и недель и переноситься на большие дистанции от сотен до тысяч километров. В этом размере существуют частицы табачного дыма и частицы, образующиеся в результате атмосферных реакций (например, фотохимический смог). Они образуются в результате сгорания угля, масла, газа, дизельного топлива, древесины. Кроме того, эти частицы образуются в результате атмосферной трансформации продуктов

NO_x , SO_2 и органических веществ, включая биологические. Концентрация спор в приземном воздухе достигает максимума в период с июля по сентябрь и в это время концентрация спор грибов в атмосфере в несколько раз превышает концентрацию пыльцы. В конце июля концентрация спор разных групп может достигать 4 тыс. штук в м^3 . Многие грибные споры являются сильными аллергенами, например альтернария, кладоспориум, ганоидерма и некоторые виды базидио- и аскоспор. У 20 % пациентов с симптомами сенной лихорадки эти проявления, помимо прочего, связаны с грибными спорами, а в 3–6 % случаев — исключительно с ними [49].

Формирование частиц крупных размеров происходит в результате ресуспендирования пыли. Эта пыль состоит из частиц почвы, пепла, оксидов кремния, алюминия, магния, титана, железа, CaCO_3 , NaCl , морской соли. В нее входят также частицы пыльцы, спор грибов, частей растений. В атмосфере они сохраняются минуты и часы, и могут переноситься на расстояние от одного до десятков километров. Наиболее важный фактор в передвижении больших частиц из нижних слоев атмосферы (тропосферы) — гравитационное осаждение. Частицы размером 1–20 мкм при окончательном осаждении подчиняются закону Стокса и скорость зависит от плотности частицы, силы тяжести, диаметра частицы и кинематической скорости воздуха.

Процесс осаждения частиц в органах дыхания во многом зависит от их размера, формы, плотности и реактивности, которые и определяют, как частицы будут транспортироваться, а также реагировать в респираторном тракте человека. Местоположение частицы в органах дыхания находится в зависимости от ее аэродинамического диаметра и других факторов. Большинство частиц диаметром более 10 мкм и около 60–80 % частиц 5–10 микрон осаждаются в районе носоглотки. Частицы большего диаметра попадают под действие сил инерции и центрифугирования. Очень малые частицы (менее 0,1 мкм) проникают и депонируются глубоко в легких силами диффузии. Предположительный уровень депонирования частиц различного размера показан в табл. 2. Частицы диаметром менее 2,5 мкм вдыхаются глубоко в легкие и могут представлять большую опас-

Таблица 2
Проникновение в респираторную систему частиц различного диаметра (US EPA National Ambient Air Quality Standard)

Размер частиц (микрон)	Проникновение в респираторную систему
≥ 11	не проникают
7–11	носовые ходы
4,7–7	глотка
3,3–4,7	трахея и бронхи первого порядка
2,1–3,3	бронхи второго порядка
1,1–2,1	терминальные бронхи
0,65–1,1	бронхиолы
0,43–0,65	альвеолы

ность, чем сравнимая по массе концентрация более крупных частиц. Они обходят защитные механизмы респираторной системы, такие как реснички, и способны разнести относительно высокие концентрации потенциально вредных веществ, являясь причиной тяжелого повреждения на клеточном уровне.

Рассеивание в воздухе от одного стационарного источника подчиняется модели Гауса и позволяет оценить концентрацию загрязнителей на расстоянии до 30 км [48]. Для расчетов распространения сульфатов, нитратов и O_3 были разработаны и другие системы анализа, учитывающие конверсионную скорость. Для очень маленьких частиц, захваченных между грунтом и без инверсии, концентрация, осредненная для всех возможных направлений ветра, будет снижаться как $1/r$. Население внутри территории между радиусом r и $r + dr$ от источника будет $2\pi r \times dr$. Если действие на человека пропорционально концентрации, то суммарный эффект для населения на радиусе r будет пропорционален этим двум факторам и независим от радиуса. Для частиц, которые не имеют химической активности в атмосфере, депонирование является функцией размера частиц. Минимальное планируемое осаждение по отношению к размеру частицы — 0,5 мкм. Ниже 2,5 мкм скорость осаждения составляет около 0,1 см/с, а измеренные значения колеблются между 0,1 и 1 см/с. Если частицы захватываются на высоте 2 000 м в атмосфере, то при скорости осаждения 0,1 см/с время их жизни составляет 200 дней. При обычном устойчивом ветре 7 м/с частицы могут распространяться на 13 000 км. При этом концентрация будет снижаться со скоростью, обратно пропорциональной средней частоте выпадения дождей.

Оценка риска повреждения органов дыхания под действием загрязнения АВ

Последние 20 лет усилия ученых были направлены на определение пороговых уровней загрязнителей, ниже которых не отмечаются вредные эффекты [7, 50]. Совершенствование методик исследования привело к тому, что неблагоприятные эффекты стали выявляться при концентрациях примесей более низких, чем предполагалось ранее. Некоторые исследователи стали выявлять линейные зависимости, пропорциональные связи экспозиция-ответ, без пороговых концентраций. *D. Dockery, A. Pope* [51] провели метаанализ данных исследований об эффектах, возникающих у населения при острой экспозиции ВЧ (от 1 до 5 дней) и хронической экспозиции (1 год и более). Наиболее неблагоприятный эффект был связан с PM_{10} . Острая экспозиция ВЧ с повышением концентрации PM_{10} на 10 мг/м³ влекла за собой рост общей смертности на 1 %, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — на 1,4 % и смертности от болезней органов дыхания — на 3,4 % (острое действие). При этом количество госпитализаций в легочное отделение увеличилось примерно на 0,8 % и обращение в скорую помощь — на 1,0 %, а

для больных БА — на 1,9 % и 3,4 %, соответственно. В периоды загрязнения АВ больные БА отмечали увеличение приступов астмы и на 3,0 % раз чаще пользовались лекарствами, расширяющими бронхи.

В исследовании среди населения 53 городов США на основании анкетного метода и осмотра врача было установлено, что после стандартизации по возрасту, полу и курению сигарет среднегодовые концентрации ВЧ в АВ были ассоциированы с повышенным риском хронического бронхита (ХБ; $OR = 1,07$; 95 % CI 1,02–1,12) [52]. Среди лиц НК повышение риска ХБ определяется уже с концентрации 10 мкг/м³ с зависящим от дозы возрастанием риска при увеличении экспозиции.

Исследование *G. Ciappi, C.A. Perucci* [53] показало, что в индустриальной части города дети чаще имели кашель и мокроту ($OR = 1,5$), ринит ($OR = 1,7$), переносили пневмонию ($OR = 1,7$) и респираторные инфекции ($OR = 1,4$), чем сверстники в сельской местности. Загрязнение АВ не влияло на распространенность атопии, и частота положительной кожной реактивности была одинаковой у детей промышленной (22 %) и сельской территорий (20,2 %). В тоже время атопия и загрязнение воздуха имели аддитивный эффект в отношении БА и ОРВИ в раннем возрасте с индексом синергизма (ИС) 1,04 и 1,27, соответственно; а также кашля и мокроты (ИС = 1,59), ринита (ИС = 3,01) и пневмонии (ИС = 2,75).

E. Karpatova et al. [54] провели исследование среди 200 детей 3–7 лет на двух территориях Братиславы с разными климатическими характеристиками и концентрацией NO_2 , SO_2 , ВЧ. Было показано, что концентрация примесей АВ не оказывала влияния на частоту ОРВИ, но при повышении уровней этих трех загрязняющих веществ отмечалось увеличение числа тяжелых форм заболеваний. Число новых случаев ОРВИ было связано с месяцем года, температурой АВ и влажностью.

Несмотря на многочисленные исследования по оценке влияния загрязнения АВ на здоровье людей, пока никому не удалось четко установить причинную связь между ними. Вероятно, это можно будет сделать только в результате дальнейшего накопления научных данных, полученных при популяционных и когортных исследованиях.

Литература

1. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуццillo Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. М.: Эдиториал УРСС; 1999.
2. Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П. Экология человека. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2001.
3. Безуглая Э.Ю. Загрязнение атмосферы городов. В кн.: Фешбах М. (ред.) Окружающая среда и здоровье населения России. М.: ПАИМС; 1995.
4. Биличенко Т.Н., Чигирева Э.И., Ефименко Н.В. и др. Загрязнение атмосферного воздуха и болезни органов дыхания у населения. Пульмонология 2003; 1: 9–21.

5. *Viegi G., Annesi-Maesano I.* Lung diseases induced by indoor and outdoor pollutants. Eur. Respir. Monograph. 1999; 4: 214–241.
6. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part I. Am. Rev. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 3–50.
7. American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part II. Am. Rev. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 477–498.
8. *Rossi O.V., Kinnula V.L., Tienari J., Huhti E.* Association of severe asthma attacks with weather, pollen, and air pollutants. Thorax 1993; 48 (3): 244–248.
9. Royal Commission on Environmental Pollution. Eighteenth report: Transport and the environment. London: HMSO; 1994.
10. Губернский Ю.Д., Калинина Н.В., Мельникова А.И. Эколого-гигиеническая оценка влияния факторов внутри-жилищной среды на аллергизацию населения. Гиг. и сан. 1998; 4: 50–54.
11. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. под ред. Ю.А.Рахманина, Г.Г.Онищенко. М.: НИИ ЭЧ и ГОС; 2002.
12. Exposure assessment in studies on the chronic effects of long-term exposure to air pollution. Report on a WHO / HEI Workshop. Bonn, Germany. 4–5 February, 2002. Bonn; 2003.
13. *Abbey D.E., Ostro B.E., Petersen F., Burchette R.J.* Chronic respiratory symptoms associated with estimated long-term ambient concentrations of fine particulates less than 2.5 microns in aerodynamic diameter (PM_{2.5}) and other air pollutants. J. Exp. Anal. Environ. Epidemiol. 1995; 5: 137–159.
14. Пинигин М.А. и др. Мониторинг загрязнения атмосферного воздуха при изучении его влияния на здоровье населения. В кн.: Потапов А.П. (ред.) Социально-гигиенический мониторинг — практика применения и научное обеспечение. Сборник науч. трудов. М.: 2000. 361–366.
15. О списке приоритетных веществ, содержащихся в окружающей среде, и их влиянии на здоровье населения: Информ. письмо департамента госсанэпиднадзора МЗ РФ № И/109-111 от 07.08.97. М.; 1997.
16. Пинигин М.А. Теория и практика оценки комбинированного действия химического загрязнения атмосферного воздуха. Гиг. и сан. 2001; 1: 13–23.
17. Пинигин М.А. Задачи гигиены атмосферного воздуха и пути их решения на ближайшую перспективу. Гиг. и сан. 2000; 1: 3–8.
18. Пинигин М.А., Черепов Е.М., Сафиуллин А.А. и др. Эпидемиологическое обоснование ПДК зерновой пыли в атмосферном воздухе. Гиг. и сан. 1998; 4: 9–13.
19. Пинигин М.А. Гигиенические основы оценки степени загрязнения атмосферного воздуха. Гиг. и сан. 1993; 7: 4–8.
20. Пинигин М.А. Состояние и перспективы количественной оценки влияния химического загрязнения атмосферы на здоровье населения. Гиг. и сан. 2001; 5: 53–58.
21. Протасов В.Ф., Молчанов А.В. Экология, здоровье и природопользование в России. М.: Финансы и статистика; 1995.
22. Мониторинг качества атмосферного воздуха для оценки воздействия на здоровье человека: (Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия № 85. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро). Копенгаген; 2001.
23. Бандман А.Л. Сера и ее соединения. В кн.: Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д. и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1989. 170–256.
24. *Gearhart J.M. and Shlesinger R.B.* Sulfur acid-induced changes in the physiology and structure of the tracheo-bronchial. Environ. Hlth Perspect. 1989; 79: 127.
25. *Linton R.W., Loh A., Natusch D.F. et al.* Surface predominance of trace elements in airborne Particles. Science 1976; 191: 8852.
26. *Peden D.B.* The effect of air pollution in asthma and respiratory allergy. The American experience. Allergy Clin. Immunol. News 1995; 7: 19–23.
27. *Pope C.A. 3d., Kanner R.E.* Acute effects of PM₁₀ pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate chronic pulmonary diseases. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147: 1334–1335.
28. Русин В.Я. Азот и его соединения. В кн.: Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д. и др.; ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1989. 9–47.
29. Филонов В.П. Окись азота как загрязнитель атмосферного воздуха и ее гигиеническая характеристика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1984.
30. Гуревич А.П. и др. Гиг. и сан. 1986; 5: 56–58.
31. *Rossi O.V., Kinnula V.L., Tienari J., Huhti E.* Association of severe asthma attacks with weather, pollen, and air pollutants. Thorax 1993; 48 (3): 244–248.
32. Минкина Н.А. Кислород и озон. В кн.: Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V–VIII групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д. и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1989. 150–169.
33. *Graham D.E., Koren H.S.* Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 152–156.
34. Commission of the European Communities. Directorate-General XII. Science research and development. COST 613/2 report series on air pollution epidemiology. Report number 2. Health effect assessment. Brussel; 1992.
35. Consultation on guiding principles for the use of biological markers in the assessment of human exposure to environmental factors — an integrative approach of epidemiology and toxicology. Draft conclusions and recommendations. Cracow, Poland 13–14 September 1993. WHO, European Centre for environment and health. Cracow; 1993.
36. *Folinsbee L.J., Bedi J.F., Horvath S.M.* Respiratory responses in human repeatedly exposed to low concentrations of ozone. Am. Rev. Respir. Dis. 1980; 121: 431–439.
37. *Folinsbee L.J.* Human health effects of air pollution. Environ Hlth Perspect. 1993; 100: 45–56.
38. *Folinsbee L.J., Hortsman D.H., Kehrl H.R. et al.* Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0,12 ppm ozone. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 98–105.
39. *Stern B.R., Raizenne M.E., Burnett R.T. et al.* Air pollution and childhood respiratory health: Exposure to sulfate and ozone in 10 Canadian rural communities. Environ Research 1994; 66: 125–142.

40. Commission of the European Communities. Directorate-General XII for science, research and development. COST 613 / 2 reports series. Report number 6. Time activity patterns in exposure assessment. Luxembourg, 1995.
41. *Chovin P., Roussel A.* Des polluants atmospheriques. Paris: Masson et C-^{ie} editeurs; 1973.
42. Commission of the European Communities. Directorate — General XII. Science research and development. Air pollution epidemiology reports series on air pollution Epidemiology. Report number 1. Exposure assessment in air pollution epidemiology. Brussels; 1991.
43. *Минкина Н.А.* Оксиды углерода. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справ. изд. / Бандман А.Л., Гудзовский Г.А, Дубейковская Л.С. и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия; 1988. 303–324.
44. *Barois A. et al.* Intens. Care Med. 1980; 6 (1): 57–61.
45. *Longo L.D.* Am. J. Obstetr. Gynecol. 1977; 129 (1): 69–103.
46. *Frans A., Stanescu D.C., Veriter C. et al.* Smoking and pulmonary diffusing capacity. Scand. J. Respir. Dis. 1975; 56: 165–183.
47. *Авцын А. П., Жаворонков А.А., Руш М.А., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина; 1991.
48. *Spengler J., Wilson R.* Emissions, dispersion and concentration of particles. In: Wilson R., Spengler J.D., eds. Particles in our air. Concentrations and health effects. Edited by R. Wilson and J.D. Spengler. Cambridge, Mass: Harvard University Press; Harvard School of Public Health; 1996. 41–62.
49. *Мюллер Э., Леффлер В.* Микология. М.: Мир; 1995. 146–147.
50. *Askermann-Liebrich U., Leuenberger P., Schwartz J. et al.* Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997.; 155: 122–129.
51. *Dockery D., Pope A.* Epidemiology of acute health effects: summary of time-series studies. In: Wilson R., Spengler J.D., eds. Particles in our air. Concentrations and health effects. Cambridge, Mass: Harvard University Press; Harvard School of Public Health; 1996. 122–147.
52. Air pollution and daily mortality in Birmingham, Alabama. Environmental epidemiology program. Harvard School of Public Health. Boston, MA 02115. Am. J. Epidemiol. 1993; 137 (10): 1136–1147.
53. Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children. J. Allergy Clin. Immunol. 1993; 92 (4): 616–623.
54. *Karpotova E., Michalickova J., Prikazsky V.* Air pollution and the occurrence of recurrent respiratory tract diseases in children in the first years of life. Cesk. Pediatr. 1993; 48 (6): 354–359.

Поступила 07.07.06
 © Биличенко Т.Н., 2006
 УДК 616.2-02:614.71

Беклазон Эко Лёгкое Дыхание®

Уникальный аэрозольный ингалятор,
активируемый вдохом,
для базисной терапии пациентов
с бронхиальной астмой

100 и 250 мкг/1 доза

беклометазона
дипропионат (200 доз)



IVAX

«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

¹ Leach C.L. et al. // Eur. Respir. J. 1998, №12, P. 1348-1353.

Инструкция по применению препарата Беклазон Эко Легкое Дыхание®

Название (МНН)

Беклометазона дипропионат (Beclometasone)

100, 250 мкг /доза, 200 доз.

Беклазон Эко Легкое Дыхание® (Beclazone Eco Easi Breathe®)

Лекарственная форма

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

Состав

Активное вещество: Беклометазона дипропионат 100, 250 мкг — 1 доза

Вспомогательные вещества: Гидрофторалкан (HFA134a), этанол.

Фармакотерапевтическая группа

Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения.

Показания к применению

Базисная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых и детей старше 4 лет.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

С осторожностью применять при глаукоме, системных инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных), остеопорозе, туберкулезе легких, циррозе печени, гипотиреозе, беременности, в период лактации.

Способ применения и дозы

Ингаляционно. Беклазон Эко Легкое Дыхание применяется регулярно (даже при отсутствии симптомов заболевания), дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом клинического эффекта в каждом конкретном случае.

Побочное действие

Охриплость голоса, ощущение раздражения в горле, кашель и чихание, редко — парадоксальный бронхоспазм, легко устранимый предварительным применением бронходилататоров; кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей, проходящий при проведении местной противогрибковой терапии без прекращения лечения.

Срок годности

2 года

Номер и дата регистрационного удостоверения

П №014096/01-2002

Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

К.А.Попова, С.Н.Авдеев

Role of natriuretic peptide B in diagnosis of heart failure and dyspnea

Тяжелая сердечная недостаточность (СН), возникающая вследствие перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также у лиц, страдающих кардиомиопатиями различного генеза, продолжает оставаться актуальной проблемой медицины и является ведущей причиной смерти больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. СН является не только медицинской, но и социальной проблемой. Общее число больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет 1,5–2 % от всего населения [1]. С каждым годом число больных тяжелой СН увеличивается, что обусловлено старением населения, снижением смертности от острой СН и относительной неэффективностью терапии ХСН. Несмотря на определенные достижения в вопросах диагностики и лечения ХСН, прогноз для этих больных остается неблагоприятным. Средняя выживаемость после появления первых симптомов СН была 1,7 года для мужчин и 3,2 года для женщин [2]. С появлением ХСН резко ухудшаются качество жизни и работоспособность больных [3]. Правильный диагноз является обязательной предпосылкой эффективной терапии у больных с подозрением на ХСН, однако диагностика СН часто может быть чрезвычайно трудна, особенно у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями. В последнее время предпринимаются попытки использовать биохимические методы для диагностики дисфункции миокарда. Наиболее часто для дифференциальной диагностики одышки сердечного происхождения используется определение содержания мозговых натрийуретических ферментов в плазме крови [4].

В настоящее время известно несколько типов натрийуретических пептидов: наиболее хорошо изучены пептиды А и В, есть данные об пептидах С и D. Эти пептиды являются потенциальными маркерами диагностики ХСН [4].

Натрийуретический пептид А

Натрийуретический пептид А (синоним: предсердный натрийуретический пептид, *atrial natriuretic peptide* — ANP) высвобождается преимущественно из предсердий, а также из желудочков сердца. ANP является пептидом, состоящим из 28 аминокислотных остатков, он образуется из своего предшественника,

содержащего 126 аминокислот [4]. Ген, кодирующий образование этого белка, экспрессируется, в основном, в предсердиях. Выделяют два типа (В и С) рецепторов ANP, которые участвуют в его метаболизме. Биологическое действие ANP опосредуется через В-рецепторы, активация которых повышает секрецию гуанилатциклазы. Под воздействием ANP на рецепторы в тканях и плазме крови накапливается цГМФ. Уровни ANP повышены у больных с ХСН и коррелируют с тяжестью заболевания. Главным стимулом для секреции ANP является напряжение стенок предсердий; а также повышенное внутрипредсердное давление [5, 6]. При гипертрофии желудочков у больных с ХСН также было выявлено резкое повышение гена пронатриодилатина в желудочках. Таким образом, увеличение экспрессии этого гена в желудочках является маркером их гипертрофии. Данный факт позволяет объяснить повышение активности ANP в крови у больных с ХСН. Известно, что, оказывая натрийуретическое, диуретическое и вазодилатирующее действия, ANP антагонистически взаимодействует с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Полагают, что увеличение секреции этого гормона является противовесным регулятором повышения уровня вазоконстрикторного гормона — норадреналина [7].

У больных с ХСН среднее содержание ANP в плазме крови, как правило, превышает аналогичный показатель у здоровых лиц более чем в три раза. По данным A. Petterson *et al.* [8] у больных с ХСН III–IV функционального класса концентрация ANP в плазме крови находилась в пределах 53–124 пмоль / л, в то время как у здоровых людей концентрация его в плазме крови колеблется от 1 до 25 пмоль / л и зависит от времени суток: максимальные его значения определяются в 22 часа (в среднем 8,5 пмоль / л), минимальные — в 6 часов утра (в среднем 5,4 пмоль / л). У больных с ХСН инфузия ANP приводит к снижению давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров, уменьшению общего сосудистого сопротивления, увеличению УО, натрийуреза и диуреза и к торможению функциональной активности РААС и симпато-адреналовой системы (САС). Вазодилатация и натрийурез, вызываемые ANP, не сопровождаются активацией вазо-

констрикторных и антинатрийуретических нейрогуморальных систем [9].

Натрийуретический пептид В

Впервые натрийуретический пептид В (синонимы: мозговой желудочковый натрийуретический пептид, *brain natriuretic peptide* — BNP) был обнаружен в головном мозге свиньи в 1988 г. BNP — протеин состоящий из 32 аминокислот, которые могут варьировать в зависимости от вида [10, 11]. Физиологические концентрации BNP участвуют в поддержании гомеостаза и сосудистого тонуса [12]. Биологическое действие BNP опосредуется через рецепторы, активация которых повышает секрецию цГМФ. BNP секретируется желудочками как у здоровых, так и у больных с СН, в то время как ANP у здоровых людей секретируется в предсердиях, а у больных с СН и в предсердиях, и в желудочках. Таким образом, только BNP является пептидом, специфичным для желудочков. Секреция BNP увеличивается в ответ на дилатацию и напряжение стенок желудочков сердца [13, 14].

Предшественник BNP, про-BNP находится в секреторных гранулах миоцитов. После того, как в желудочках происходит дегрануляция, он превращается в активную форму BNP и концевой N-отрезок (NT-pro-BNP). В настоящее время широко используются диагностические наборы для определения BNP и NT-pro-BNP в плазме крови. По сравнению с BNP, неактивный фрагмент имеет большую продолжительность жизни (от 60 до 120 мин), тогда как BNP активен 15–20 мин, после чего циркулирующий BNP метаболизируется нейтральными эндопептидами. Высвобождение BNP прямо пропорционально степени перегрузки левого желудочка (ЛЖ) объемом или давлением. В экспериментах на животных было показано, что экспрессия генов и секреция BNP происходит быстрее, чем ANP в случаях острой перегрузки ЛЖ. Это подразумевает, что BNP играет роль экстренного гормона при перегрузке ЛЖ и может рассматриваться как маркер острой СН, в отличие от ANP [15]. У здоровых людей уровень BNP варьирует в зависимости от пола и возраста [16, 17]. У женщин наблюдается более высокий уровень BNP в плазме крови, чем у мужчин. С возрастом уровень

циркулирующего BNP увеличивается независимо от пола (рис. 1). Плазменные концентрации BNP выше 75–100 пг / мл и NT-pro-BNP выше 200–250 пг / мл подтверждают диагноз СН или бессимптомной дисфункции ЛЖ.

Натрийуретический пептид В и систолическая дисфункция ЛЖ

С физиологической точки зрения BNP играет важную роль в патогенезе ХСН, так как обладает натрийуретическим и диуретическим действием, регулирует действие ангиотензина II, норадреналина, эндотелина [18]. По сравнению с другими натрийуретическими пептидами концентрация BNP в плазме коррелирует с давлением заклинивания легочных капилляров, с конечно-диастолическим диаметром (КДД) ЛЖ и фракцией выброса (ФВ) у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [19, 20]. Многие исследования показали, что у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ уровни BNP увеличиваются пропорционально тяжести ХСН, оцениваемой по степени ограничения физических нагрузок, и соответствуют функциональному классу ХСН [21].

Предварительные данные показали, что BNP может стать предиктором снижения физической работоспособности пациентов с ХСН, измеряемой по потребности O_2 [22]. Интересно, что другие исследования показали, что концентрация BNP увеличивается также и у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [21, 23]. Это показывает, что BNP высвобождается больше, если функция ЛЖ ухудшается, что связано с увеличением напряжения стенок желудочков из-за перегрузки объемом или давлением.

Натрийуретический пептид В и диастолическая дисфункция ЛЖ

В недавно проведенном исследовании *T. Goto et al.* [6] была показана диагностическая ценность определения уровня BNP в плазме для выявления диастолической дисфункции у пациентов с ХСН. Были обследованы 205 пациентов, которым выполняли катетеризацию полостей сердца, эхокардиографию и определяли уровень BNP в плазме. Однако в дальнейшем исследование вошли только 40 пациентов, имеющих в анамнезе ОИМ, систолическую дисфункцию и ФВ < 50 %. У всех пациентов были измерены: конечно диастолическое давление ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ, отношение пиковых скоростей на митральном клапане в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (отношение Е / А), давление заклинивания легочных капилляров, и определялся уровень BNP в плазме крови. В дальнейшем все пациенты были разделены на две группы, в основе деления лежала диастолическая функция ЛЖ. Анализ плазменных концентраций BNP показал, что пациенты с нормальной диастолической функцией ЛЖ имели среднюю концентрацию BNP 78 ± 17 пг / мл, а пациенты с диастолической дисфункцией ЛЖ имели значительно повышенные концентрации BNP — 341 ± 92 пг / мл. Уровень BNP 104 пг / мл имел чувствительность 77 %, специфичность — 78 % и

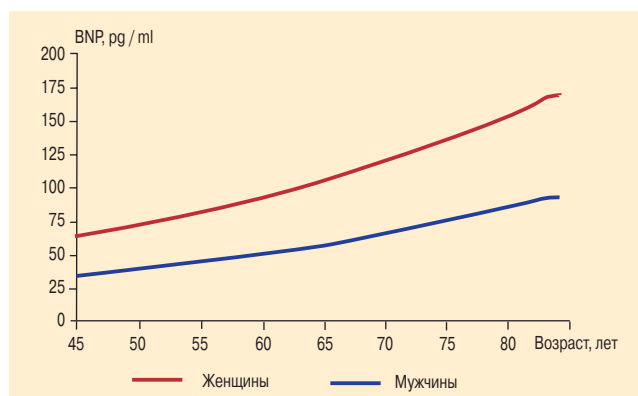


Рис. 1. Зависимость уровня BNP от пола и возраста

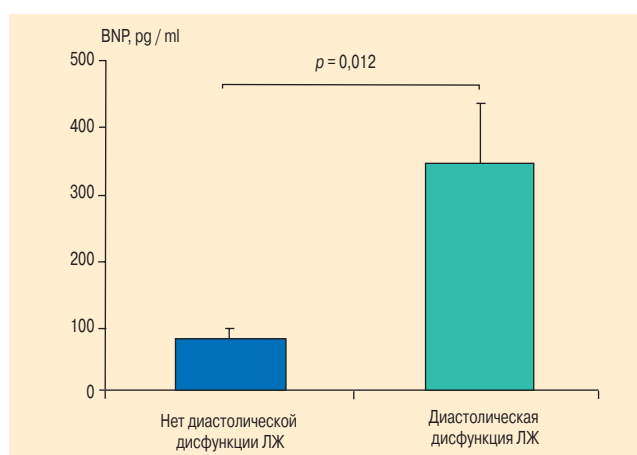


Рис. 2. Изменение уровня BNP у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ

диагностическую точность — 78 % для обнаружения диастолической дисфункции ЛЖ. Плазменные уровни BNP были значительно выше у пациентов с диастолической дисфункцией, чем у пациентов с сохраненной диастолической функцией, хотя ФВ не отличалась между двумя этими группами (рис. 2).

Натрийуретический пептид В как инструмент скрининга ХСН

В последнее время все чаще обсуждается значение BNP как фактора исключительной важности у пациентов с диспное. Недавно были проведены три исследования [24–26], в которых изучалась роль BNP как диагностического маркера острой и декомпенсированной ХСН у пациентов, поступавших в отделение неотложной терапии с острым диспное, т. е. в тех случаях, когда быстрый диагноз необходим для адекватного лечения. В ходе исследования всем пациентам было проведено физикальное обследование, рентген грудной клетки, эхокардиография. Независимая группа кардиологов рассматривала объективные данные и определяла наличие у пациентов ХСН. В дальнейшем выяснили, что уровень BNP оказался повышен у пациентов с ХСН, по сравнению с пациентами которые имели легочные причины одышки (рис. 3). ANP также был оценен, но

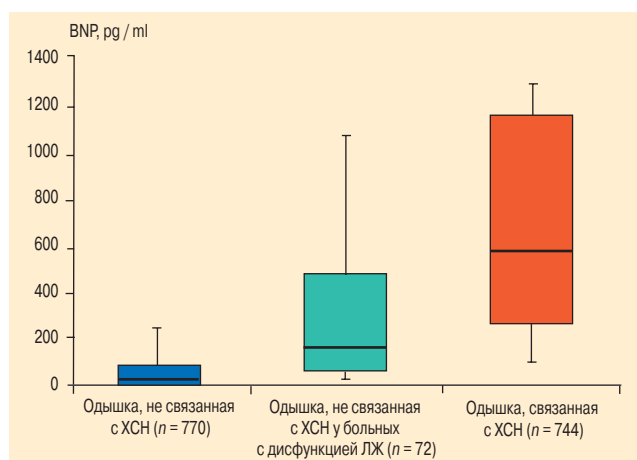


Рис. 3. Зависимость уровня BNP от этиологии одышки

данные исследования показали, что BNP оказался лучшим маркером ХСН, чем ANP или ФВ. BNP имел самую высокую чувствительность (97 %) и специфичность (84 %).

Однако важным ограничением было, что радиоиммунный метод занимает продолжительное время и лимитирует значимость этого теста в острых ситуациях, но, тем не менее, эти результаты способствовали дальнейшему исследованию быстрого теста для определения BNP, в течение 15 мин у кровати больного (*Triage BNP test, Biosite, Diagnostic Inc*). Этот флуоресцентный метод иммуноанализа количественно определяет BNP простым добавлением этилендиаминтетраацетат (цельную кровь коагулируют с этим реагентом и затем определяют BNP), таким образом можно определить концентрацию BNP в плазме от 5 до 1 000 пг / мл, с коэффициентом точности для каждого анализа от 9,5 % до 13,9 % и вариабельностью от 10 % до 14,8 % [27]. Данный метод хорошо коррелирует с более продолжительным по времени радиоиммунным тестом, коэффициент корреляции $R = 0,96$ [28], но демонстрирует большую вариабельность [17].

Проспективное слепое исследование [29] подтвердило ранее полученные данные небольших исследований. Это исследование включало 1 500 пациентов с первичными жалобами на диспное, поступивших в отделение неотложной терапии. Диагноз устанавливали 2 кардиолога, не знающие исходные уровни BNP в плазме. Уровень 50 пг / мл считался отрицательным, что показало, что низкий уровень BNP в плазме может быть интерпретирован для исключения ХСН. Пациенты с диагнозом "декомпенсированная ХСН" имели среднее значение концентрации BNP в плазме 675 ± 450 пг / мл, в то время как пациенты с дисфункцией ЛЖ, без декомпенсации ХСН имели среднее значение концентрации BNP в плазме 346 ± 390 пг / мл и пациенты без ХСН имели средний уровень BNP в плазме 110 ± 225 пг / мл. Распределение уровней BNP в зависимости от класса ХСН по NYHA представлено в таблице. Уровень BNP больше 100 пг / мл является независимым предиктором для пациентов имеющих высокую вероятность развития декомпенсированной ХСН. Таким образом, измерение уровня BNP особенно полезно для исключения декомпенсации ХСН.

Хотя эхокардиография является "золотым стандартом" для диагностики СН, но и этот метод не всегда бывает информативным. В одноцентровом исследовании, включавшем 163 пациента сравнивалась

Таблица
Уровни BNP в зависимости от класса ХСН

Класс ХСН по NYHA	Уровень BNP, пг / мл (mean $\pm$ SD)
I	244 $\pm$ 286
II	389 $\pm$ 374
III	640 $\pm$ 447
IV	817 $\pm$ 435

диагностическая ценность BNP с Допплер-эхокардиографией (Д-ЭхоКГ) у больных с тяжелым диспное [29]. Также как и в предыдущем исследовании, плазменный уровень BNP меньше 80 пг / мл имел высокую отрицательную прогностическую ценность (95 %), уровень BNP выше, чем 350 пг / мл имел высокую положительную прогностическую ценность (88 %). Диагностика при помощи Д-ЭхоКГ была информативна у 138 пациентов. Уровень BNP между 80 пг / мл и 300 пг / мл имел меньшую прогностическую значимость, таким пациентам полезно проводить ДД-ЭхоКГ. *A.S.Maisel et al.* [29] показали, что промежуточный уровень BNP, для концентрации 350 пг / мл, может отражать дисфункцию ЛЖ без декомпенсации и другие потенциальные причины, такие как легочное сердце, тромбоэмболия легочной артерии [30], ХСН вне обострения.

В тоже время многие пациенты с чрезвычайно быстрым развитием отека легких в первые часы могут иметь низкие или отрицательные значения BNP, так как требуется время для его продукции и повышения его концентрации в плазме [31]. Все это должно учитываться при интерпретации результатов.

Натрийуретический пептид В при острой СН

Диагноз острой СН, например отека легкого, у больного, имеющего в анамнезе ХСН, обычно не представляет значительную сложность. Тем не менее, в отделениях интенсивной терапии нередко возникают проблемы дифференциальной диагностики кардиогенного отека легких (КОЛ) и некардиогенного отека легких (т. е. острого респираторного дистресс-синдрома — ОРДС) у больных, ранее не имевших заболеваний сердца. В когортное исследование *R.Rana et al.* [32], были включены 204 больных с отеком легкого различного генеза (84 больных — в ретроспективный анализ и 120 больных — в проспективный), у всех пациентов в течение 24 часов от начала отека проводилось измерение плазменных уровней BNP, при помощи эхокардиографии оценивалась ФВ ЛЖ и при помощи катетеризации центральных вен — давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Как и предполагалось, уровни BNP плазмы крови были значительно выше у больных с КОЛ, по сравнению с ОРДС ($p < 0,001$). При ретроспективной оценке больных значение $BNP < 250$ пг / мл для диагностики ОРДС имело специфичность 87 % и чувствительность 48 %. При валидации данного положения в проспективном исследовании была подтверждена высокая специфичность $BNP < 250$ пг / мл для выделения больных ОРДС (43 %) из общей группы отека легких: 90 %, отношение правдоподобия 3,9. Около 32 % больных с ОРДС также имели сердечную дисфункцию. Диагностическая аккуратность BNP, оцененная как площадь под характеристической кривой (AUC 0,71), была сравнима с аккуратностью ДЗЛА (AUC 0,66) и выше, чем ФВ ЛЖ (AUC 0,60). Диагностическая аккуратность BNP заметно улучшилась (AUC 0,82) при исключении из

группы больных пациентов с почечной недостаточностью.

В исследовании *B.Berman, A.Maisel* [33] также изучалась возможность дифференциальной диагностики КОЛ и ОРДС на основе изучения BNP. В исследование были включены 35 больных с ОРДС и 42 больных с КОЛ. Концентрации BNP более 360 пг / мл для диагностики КОЛ имели чувствительность 90 %, специфичность 86 %, положительную предсказательную ценность 89 % и негативную предсказательную ценность 94 % (аккуратность 88 %). Таким образом, использование BNP у больных отделений интенсивной терапии позволяет дифференцировать кардиогенный и некардиогенный отек легких.

Повышение BNP, не связанное с ХСН

Уровень BNP плазмы повышается не только при систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, но и при легочной гипертензии любого генеза (при ХОБЛ, легочных фиброзах, при тромбоэмболии легочной артерии) [30, 34–38].

При легочной гипертензии уровни BNP обычно не превышают 500 пг / мл, однако вариабельность изменения NT-pro-BNP значительно больше: от 250 до 1 000 пг / мл, иногда даже превышает 1 000 пг / мл [35–38]. У пациентов с легочной гипертензией и сопутствующей дисфункцией ЛЖ уровни BNP обычно выше. Различные методы терапии, применяемые при лечении легочной гипертензии, такие, как силденафил, простациклин, простогландин Е, тромбэн-дартерэктомия, длительная кислородотерапия могут снижать уровень BNP [34].

H.H.Leuchte et al. [37] изучали значение плазменных уровней BNP у 28 больных с первичной легочной гипертензией. У данных больных уровни BNP были значительно повышены, причем была выявлена выраженная корреляция между значениями BNP и средним давлением в легочной артерии ($r = 0,48$; $p < 0,05$), легочным сосудистым сопротивлением ($r = 0,79$; $p < 0,001$), давлением в правом предсердии ($r = 0,78$; $p < 0,01$), классом легочной гипертензии по NYHA ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой ($r = -0,70$; $p < 0,001$).

В исследование *D.Kiely et al.* [30] были включены 114 пациентов, в возрасте от 20 до 91 лет с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), из исследования не были исключены пациенты с дисфункцией ЛЖ, которая рассматривалась как фактор риска ТЭЛА. Всем пациентам проводилась сцинтиграфия и определялись уровни ANP и BNP в плазме крови. После проведения сцинтиграфии все пациенты были разделены на три группы. В 1-й группе диагноз ТЭЛА не был подтвержден, во 2-й — была промежуточная вероятность ТЭЛА и в 3-й группе — все пациенты имели достоверный диагноз ТЭЛА. Различия в уровнях плазменных концентраций BNP и ANP между группами оказались статистически значимыми: BNP 6,7 пмол / л (5,6–11,9), 12,5 пмол / л (6,7–28,2) и 18,5 пмол / л (12,6–74,6)

($p < 0,001$); ANP: 12,6 пмол / л (7,1–16,0), 19,51 пмол / л (12,5–28,2) и 19,1 пмол / л (15,7–31,7) ($p < 0,005$). Наиболее высокие значения уровня BNP и ANP оказались в 3-й группе. У пациентов, умерших, от ТЭЛА значения плазменных концентраций BNP в 15–100 раз превышали норму, и были значительно выше, чем у пациентов, которые выжили (91,6 пмол / л vs 14,4 пмол / л).

При легочной гипертензии на фоне хронических заболеваний легких оценка уровня BNP может иметь важное диагностическое и прогностическое значение. В исследовании *H.H. Leuchte et al.* [38], включавшем 176 больных с различными хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, муковисцидоз, саркоидоз, легочные фиброзы и др.), было обнаружено, что у больных с легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии выше 35 мм рт. ст.) уровни BNP были значительно выше по сравнению с пациентами без легочной гипертензии (соответственно, 297 ± 54 vs 26 ± 4 пг / мл, $p < 0,001$). Для диагностики легочной гипертензии уровень BNP плазмы крови выше 33 пг / мл имел чувствительность 87 % и специфичность 81 % (аккуратность 89 %). Более того, уровень BNP имел важное прогностическое значение для данных больных: выживаемость больных с повышенными уровнями BNP была меньше по сравнению с пациентами без повышения BNP: $24,29 \pm 3,07$ мес. vs $33,44 \pm 1,93$ мес. ($p < 0,01$). По своей ценности как фактор-предиктор летальности больных (оценивалась как площадь под характеристической кривой), уровень BNP (AUC 67,3) был сравним со средним давлением в легочной артерии (AUC 72,9) и выше, чем общая емкость легких (AUC 38,5), PaO_2 (AUC 29,2) и все остальные функциональные и гемодинамические параметры.

Кроме того, уровень BNP может отражать поражение миокарда при некоторых ситуациях, которые традиционно не рассматриваются как причина развития дисфункции ЛЖ, например, при сепсисе. Повышение уровня плазменных концентраций BNP у больных с тяжелым сепсисом было показано *J. Charpentier et al.* [39]. Были обследованы 34 пациента (18 из них получали респираторную поддержку), ранее не имевших серьезных заболеваний сердца, легких и почек. У всех пациентов оценивался уровень BNP в плазме крови, а также ФВ при помощи метода эхокардиографии. Было отмечено, что 44 % больных тяжелым сепсисом имели систолическую дисфункцию миокарда. Плазменные концентрации BNP были значительно выше у пациентов с ФВ ЛЖ < 50 %. Больные, чей плазменный уровень BNP на 2-й день был больше 190 пг / мл, имели повышенный риск смертности (рис. 4).

Уровень ANP и BNP плазмы крови могут также рассматриваться как возможные маркеры кардиотоксичности при проведении химиотерапии. *H. Okumura et al.* [40] обнаружили, что у онкологических больных, получающих терапию доксорубицином, повышение BNP плазмы крови выше 40 пг / мл является более

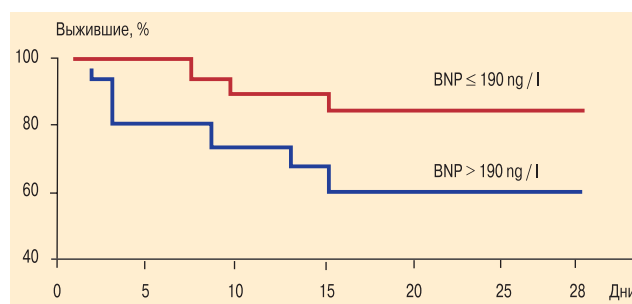


Рис. 4. Летальность пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня BNP в плазме

ранним маркером снижения сократительной способности ЛЖ по сравнению с методами измерения ФВ ЛЖ. В другом исследовании также было отмечено, что на фоне терапии доксорубицином повышение уровня BNP идет параллельно снижению ФВ ЛЖ [41].

BNP также был изучен как прогностический маркер болезненности и летальности у больных, находящихся на хроническом гемодиализе [42]. В крупном когортном исследовании в течение 2 лет проводилось наблюдение за 246 больными, получающими постоянно гемодиализ и имеющих ФВ ЛЖ более 35 % [42]. В качестве предикторов сердечной летальности рассматривались натрийуретические пептиды, ФВ ЛЖ, масса ЛЖ и геометрия ЛЖ. Оказалось, что уровни BNP и ANP имеют хорошую корреляцию с ФВ ЛЖ и массой ЛЖ (более сильная корреляция была отмечена с BNP), BNP являлся независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой летальности больных.

В заключение можно сказать, что метод определения уровня натрийуретических пептидов в плазме крови играет важную роль в диагностике ХСН, позволяя быстро и точно установить диагноз, дифференцировать одышку неясной этиологии и контролировать эффективность терапии.

Литература

1. ESC Guidelines. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur. Heart. J. 2005; 26: 384–416.
2. Keaven M., Kannel W. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. Circulation 1993; 88: 107–115.
3. Беленков Ю.Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 1993; 2: 85–88.
4. Mukoyama M., Nakao K., Nosoda K. et al. Brain natriuretic as a novel cardiac hormone in humans: evidence for a dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J. Clin. Invest. 1991; 87: 1402–1412.
5. Батурова Е.А., Суворов Ю.А. Значение предсердного натрийуретического фактора в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Кардиология 1991; 1: 91–93.
6. Goto T., Nobuyuki O., Hiromichi M. et al. Usefulness of plasma Brain-type natriuretic peptide level to differentiate left ventricular diastolic dysfunction from preserved diastolic function in patients with systolic dysfunction. J. Cardiol. 2005; 95: 1383–1385.

7. Neyses L., Nitsch J., Biegel Th. Erhöhung des atrialen natriuretischen Peptids und der Plasmakatecholamine bei arterieller Hypertonie-Hinweise auf eine Wechselwirkung. *Z. Kardiologie* 1988; 7: 407–412.
8. Pettersson A., Hedner J., Hedner T. et al. Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Europ. Heart J.* 1986; 7: 693–696.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. М.: Изд-во ЗАО "Пресид-Альянс"; 2002: 88–93.
10. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N. et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
11. Porter J.G., Arfsten A., Palisi T. et al. Cloning of a cDNA encoding porcine brain natriuretic peptide. *J. Biol. Chem* 1989; 264: 6689–6692.
12. Levin E., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 321–328.
13. Yoshimura M., Yasue H., Okumura K. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464–469.
14. Yasue H., Obata K., Okumura K. et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 46–51.
15. Hobbs F.D., Davis R.C., Roalfe A.K. et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *Br. Med. J.* 2002; 324: 1498.
16. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 254–258.
17. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J. et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 976–982.
18. Stein B.C., Levin R.I. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart. J.* 1998; 135: 914–923.
19. Wei C.M., Heublein D.M., Perrella M.A. et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004–1009.
20. Maeda K., Tsutamoto T., Wada A. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am. Heart. J.* 1998; 135: 825–832.
21. Yamamoto K., Burnett J.C. Jr., Jougasaki M. et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–994.
22. Kruger S., Graf J., Kunz D. et al. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 718–722.
23. Hasegawa K., Fujiwara H., Doyama K. et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372–380.
24. Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 379–385.
25. Davis M., Espiner E., Richards G. et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440–444.
26. Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P. et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 202–209.
27. Wieczorek S.J., Wu A.H., Christenson R. et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am. Heart. J.* 2002; 144: 834–839.
28. Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart. J.* 2001; 141: 367–374.
29. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161–167.
30. Kiely D., Kennedy N., Pirzada O. et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism. *Respir. Med.* 2005; 99: 1286–1291.
31. Krauser D., Donald L., Claudia U. et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) substudy. *Am. Heart. J.* 2005; 149: 44–50.
32. Rana R., Vlahakis N.E., Daniels C.E. et al. B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1941–1946.
33. Berman B., Maisel A. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in differentiating congestive heart failure from acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Circulation* 2002; 106: S3191.
34. Jason P., Keang L.T., Hoe L.K. B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 2094–2103.
35. Hill N.S., Klinger J.R., Warburton R.R. et al. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 308–315.
36. Leuchte H.H., Heurohr C., Baumgartner R.A. et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 360–365.
37. Leuchte H.H., Holzappel M., Baumgartner R.A. et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 764–770.
38. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
39. Charpentier J., Luyt Ch., Fulla Y. et al. Brain-type natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 660–666.
40. Okumura H., Iuchi K., Yoshida T. et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000; 104: 158–163.
41. Nousiainen T., Vanninen E., Jantunen E. et al. Neuroendocrine changes during the evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patients. *Clin. Sci.* 2001; 101: 601–607.
42. Goto T., Takase H., Toriyama T. et al. Increased circulating levels of natriuretic peptides predict future cardiac event in patients with chronic hemodialysis. *Nephron* 2002; 92: 610–615.

Поступила 11.07.06

© Попова К.А., Авдеев С.Н., 2006

УДК [616.12-008.46+616.24-008.47]-074

Роль фосфолипидов в патогенезе и терапии бронхиальной астмы

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

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

Role of phospholipids in natural history and therapy of asthma

Введение

Актуальность проблемы: бронхиальная астма (БА) относится, по заключению экспертов ВОЗ, к числу наиболее распространенных болезней человека. Распространенность этого заболевания за последние 30 лет неуклонно растет. БА болеют более 5 % взрослого населения и более 10 % детей [1, 2]. В России, исходя из данных эпидемиологических исследований, можно предположить, что БА болеют около 7 млн человек, а учитывается только 1 млн, т. е. в официальной статистике учитываются в основном тяжелые, инвалидизирующие формы заболевания [3]. В то же время, по данным национального института здоровья США, БА болеют около 10 млн американцев, причем более 80 % имеют легкую степень заболевания [1]. Таким образом, проблема своевременной диагностики, а главное, эффективного лечения БА является чрезвычайно актуальной для России на данном этапе развития системы здравоохранения [3, 4].

Роль фосфолипидов в патогенезе БА

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление приводит к возникновению гиперреактивности дыхательных путей, что, в свою очередь, вызывает повторяющиеся эпизоды хрипов, одышки, чувства стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью и / или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой, спонтанно либо под влиянием лечения [2].

БА является системным заболеванием, при котором патологический процесс не локализован только в стенке воздухоносных путей, также происходят и значительные изменения метаболизма на уровне организма в целом. Аллергическое воспаление реализуется за счет синтеза цитокинов, многие из которых имеют липидную природу.

В развитии воспаления слизистой оболочки бронха участвуют многие медиаторы, выделяемые клетками бронхиального эпителия, тучными клетка-

ми, эозинофилами, макрофагами, дендритическими клетками и тромбоцитами [5]. Они активируют как иммунологические, так и неиммунологические механизмы развития воспаления. В случае с тучными клетками, кроме IgE-специфических реакций, активируются также иммунные комплексы, комплементарные факторы, лектины, фосфолипаза А, различные пептиды, опиаты и т. д.

В бронхиальной системе имеются две субпопуляции тучных клеток [6, 7]: мукозные тучные клетки и тучные клетки соединительной ткани. Тучные клетки высвобождают кроме гистамина также простагландины и лейкотриены, которые обладают хемотаксическими свойствами, способствуя воспалению. Они играют также иммуномодулирующую роль, которую приписывали раньше только Т-лимфоцитам. Возможно, что переключение В-лимфоцитов на продукцию IgE происходит под воздействием IL-4 и IL-13 из тучных клеток. Поэтому тучные клетки относят не только к эффекторным клеткам IgE-зависимых реакций немедленного типа, но и к важным регуляторным клеткам IgE-зависимых воспалительных реакций [8].

Немаловажную роль в патогенезе БА играют макрофаги, нейтрофилы и клетки бронхиального эпителия. Фактически, IgE может вступать во взаимодействие с каждой из этих клеток, так как они, также как и тучные клетки, располагают соответствующими Fc-рецепторами против IgE [9]. Благодаря протектилизации чувствительная часть рецептора может отделяться от клеточной мембраны, циркулировать в крови и играть существенную роль в регуляции IgE-опосредованного иммунного ответа [10]. Фосфолипидом (ФЛ), обладающим выраженным воспалительным влиянием и широким спектром действия, является также и фактор активации тромбоцитов PAF [11] — медиатор, встречающийся во всех клетках воспаления. В особенно больших количествах PAF образуется в альвеолярных макрофагах.

Третьей популяцией триггерных клеток астматического воспаления являются клетки бронхиального эпителия. Они вырабатывают активные липидные медиаторы — простагландины, лейкотриены и цитокины [12]. Большую роль играют также эозинофиль-

ные гранулоциты: они обнаруживаются в крови, мокроте и бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ). Концентрация эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в сыворотке коррелирует с числом эозинофилов и является прямым показателем степени тяжести астматического воспаления [13, 14].

Таким образом, многие медиаторы, обуславливающие развитие хронического воспалительного процесса при БА, по своей структуре являются ФЛ или близкими по строению к ним веществами.

Однако этим не ограничивается роль ФЛ в патогенезе БА.

ФЛ представляют собой основной класс мембранных соединений, содержание которых в плазматической мембране и внутренних биомембранах эукариотических клеток составляет от 40 до 90 % общего количества липидов [15].

В состав ФЛ входят насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, сопряженные через глицерин (глицерофосфолипиды) или сфингозин (сфингофосфолипиды) с фосфат-содержащей полярной группой (этаноламин, холин, серин, инозит). Отдельные классы ФЛ отличаются друг от друга по полярным группам, длине цепей жирных кислот и степени их насыщенности [16].

Сочетание полярного и гидрофобного фрагментов в молекуле обуславливает основное свойство ФЛ — амфифильность, т. е. сродство как к водной, так и к жировой среде. Это определяет уникальность их свойств и особенности биологического функционирования [17]:

- ФЛ — важнейшие структурные элементы мембран клеток;
- ФЛ обеспечивают биологическую активность и нормальное функционирование белков и ферментных систем, встроенных в мембрану;
- ФЛ обеспечивают "запрограммированную гибель клеток" — апоптоз;
- обладая одновременно гидрофобными и гидрофильными свойствами, ФЛ являются природными эмульгаторами.

ФЛ участвуют в образовании вторичных мессенджеров для клеточной сигнальной системы и являются предшественниками ключевых сигнальных молекул [18].

На уровне биомембран реализуется регуляторная роль ФЛ и проявляется их патогенетическое значение. При БА мембраны обеспечивают работу рецепторного аппарата гладкомышечных клеток, состояние тучных клеток и характер взаимодействия иммунокомпетентных клеток [19, 20]. Именно повреждение мембран клеток приводит к персистированию воспалительного процесса и прогрессированию заболевания.

В проведенных исследованиях [21] было показано, что у больных БА существенно изменяется состав ФЛ в крови, особенно, это касается фосфатидилхолина (ФХ) — основного структурного элемента мембран клеток. Уровень ФХ значительно снижен

во всех компонентах крови, что говорит о формировании дефицита ФХ на уровне организма в целом, обусловленного повреждением мембран клеток в ходе воспаления при БА.

Роль ФЛ в терапии БА

Структурно-функциональные особенности ФЛ послужили предпосылками для использования последних в качестве лекарственных препаратов. Механизм действия ФЛ связан с включением в биомембраны полиненасыщенного ФХ, способного восстанавливать структуру и функцию поврежденных клеток [22, 23]. Однако для осуществления репаративного действия ФЛ недостаточно проникнуть в очаг воспаления в виде произвольного раствора. Их структура должна быть строго упорядоченной и, по возможности, максимально приближенной к структуре биологических мембран. Подобные структуры получили в литературе название липосом.

Липосомы — это сферические наночастицы размером менее 100 нм, состоящие из замкнутого бислоя ФЛ, отграничивающего водную фазу (рис. 1) [24].

Видно, что внутри липосомы образуется полость, которая может быть наполнена как водой, так и любыми другими гидрофильными субстанциями (например, лекарственными препаратами).

Таким образом, липосомы представляют собой своеобразные "контейнеры" для транспортировки лекарств, в свободном виде плохо проникающих через клеточную мембрану [25]. Стоит еще раз подчеркнуть, что оболочка этого "контейнера" фактически представляет собой часть биологической мембраны и потому обладает высоким сродством с ней. При этом [25]:

- повышается растворимость многих лекарств в липофильной фазе;
- улучшается их проникновение в клетки;
- улучшается фармакокинетика;

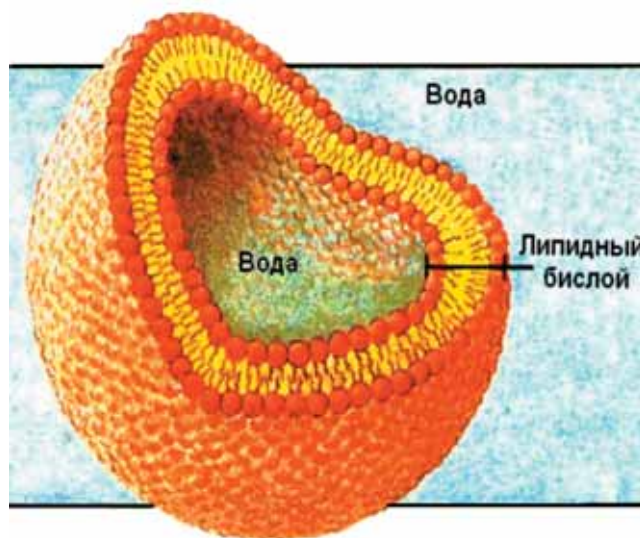


Рис. 1. Схематическое изображение липосомы

- у многих лекарственных средств появляется способность пересекать мембранный и гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, становится понятно, что использование липосомальных препаратов в пульмонологической практике является патогенетически обоснованным. Они могут быть использованы для восстановления поврежденных мембран клеток респираторного тракта и, встраиваясь в дефектные мембраны, восполняют их целостность, обеспечивая тем самым морфофункциональную целостность клетки. Проведенные экспериментальные исследования репарационных свойств ФЛ *in vitro* и пилотные клинические испытания показывают состоятельность такого подхода к терапии ряда пульмонологических заболеваний [26].

Остается, однако, чрезвычайно актуальным вопрос тропности липосом к тем или иным органам или тканям. Эта проблема решается путем включения в липидный бислой тех ФЛ, которые преобладают в структуре самой ткани-мишени. Часто липосомы синтезируют из ФЛ, изолированных из этих органов, или фиксируют на их поверхности специфические антитела против соответствующих тканевых антигенов, или применяют так называемые молекулы-посредники, обладающие двумя типами сродства — с одной стороны с клетками макроорганизма, с другой — с липосомой [27, 28]. Как показано в ряде исследований, липиды в определенной степени участвуют в "узнавании" клеток, поскольку каждому типу мембран соответствует определенное, характерное только для него, соотношение полярных липидов [29]. В процессе "узнавания" важную роль играют также гликолипиды (ганглиозиды), участвующие в межклеточных взаимодействиях и являющиеся специфическими рецепторами ряда биологически активных веществ [30].

Изучение распределения липосом, содержащих ФХ, холестерин и гликолипиды, при в/в введении в организм показало, что наилучшим гликолипидом для накопления их в ткани головного мозга и печени является сульфатид, в ткани селезенки — ганглиозиды, в ткани легких — сфингомиелин [28].

В пульмонологии проблема применения эссенциальных фосфолипидов представляет значительный научный интерес в связи с низкой биодоступностью имеющихся базисных лекарственных препаратов при их местном применении (в ингаляционном виде). В 2004–2005 гг. в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава были проведены исследования по изучению клинической эффективности ингаляционного введения препарата "Фосфоглив" у пациентов с БА в период ремиссии, получающих базисную терапию небольшими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) (200–400 мкг / сут.), и была показана антиоксидантная активность препарата, связанная, по-видимому, с репарационным действием ФЛ на поврежденные биомембраны клеток, что играет существенную роль в лечении окси-

дативного стресса, имеющего немаловажное значение в патогенезе БА на молекулярно-клеточном уровне [26, 31, 32].

Еще одно направление использования ФЛ при БА представлено созданием медленно всасывающихся стероидов, которые, длительно сохраняясь в дыхательных путях, не поступали бы в системный кровоток. Их примером является *rofleronid palmitate* в специальной липидной оболочке, компенсирующей его низкую липофильность. Этот препарат проходит сейчас клинические испытания.

Заключение

Не вызывает сомнения, что ФЛ играют важную роль как в патогенезе, так и в терапии БА. Они являются одними из основных медиаторов и вторичных мессенджеров, поддерживающих хроническое воспаление при БА, и, вместе с тем, представляют собой ту структурную основу, повреждение которой приводит к разрушению морфо-функциональной целостности клеток респираторного тракта. ФЛ, в силу своего строения, являются уникальными молекулами, обеспечивающими структуру и функционирование клетки в норме и при патологии.

При БА в результате воспалительного процесса и развития оксидативного стресса происходит повреждение мембранных ФЛ, что является одним из ведущих патогенетических звеньев этого заболевания.

Воздействие на процесс повреждения мембран клеток позволит контролировать течение заболевания и предотвратить дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Базисные противовоспалительные препараты, традиционно используемые в терапии БА, способны эффективно контролировать воспаление, но, к сожалению, не могут восстанавливать уже поврежденные клетки. Это могут сделать лекарственные средства на основе ФЛ, поэтому их добавление к терапии БА является патогенетически обоснованным.

Липосомальная структура фосфолипидных препаратов позволяет "встраивать" внутрь липосом гидрофильные лекарственные субстанции, повышая тем самым их биодоступность и, следовательно, эффективность. Метод адресной доставки, уже широко применяющийся в гепатологии, онкологии и других областях медицины, может быть применен и в пульмонологии, в первую очередь, за счет включения в липидную оболочку таких препаратов как иГКС, антибактериальные и противовирусные средства.

Проведенные доклинические и предварительные клинические испытания показывают, что применение ФЛ в комплексной терапии пациентов с БА существенно повышает ее эффективность. Можно с уверенностью утверждать, что в ближайшие годы в этой области будет сделан значительный шаг вперед, и лекарственные средства на основе ФЛ займут достойное место в ряду препаратов, используемых в терапии больных БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: совместный доклад Национального института Сердца, Легких и Крови и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; 4: 3–7.
3. Чучалин А.Г. "Белая книга. Пульмонология". М.: 2002.
4. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
5. Kraft M., Martin R.J., Wilson S. et al. Lymphocyte and eosinophil influx in alveolar tissue in nocturnal asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 228–234.
6. Behrendt H., Fischer I., Winzer A. et al. Histamine relating activity of airborne particulated matter. Allergology 1991; 13: 441–443.
7. Bradley B.L., Azzawi M., Jacobson M. et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88: 661–674.
8. Henderson V.A. Jr., Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. J. Immunol. 2000; 164: 1086–1095.
9. Koenig W. Ig-E regulation und entzündungszellen. Atemw.-Lungenkr. 1990; 16: 328–335.
10. Gould H. Ig-E receptors Jn: Annual Meeting European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI). Glasgow; 1990.
11. Townley R.J., Hopp R.G., Agrawal D.K., Bewtra A.K. Platelet-activating factor and airway reactivity. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 997–1010.
12. Puddicombe S.M., Davies D.E. The role of MAP kinases in intracellular signal transduction in bronchial epithelium. Clin. Exp. Allergy. 2000; 30 (suppl. 1.): 37–41.
13. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma. Thorax. 1999; 54: 825–827.
14. Holgate S.T., Davies D.E., Lackie P.M. et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 193–204.
15. Murphy E.J., Joseph L., Stephens R., Horrocks L.A. Phospholipid composition of cultured human endothelial cells. Lipids 1992; 27: 150–153.
16. Jackowski S.A. Cell cycle regulation of membrane phospholipid metabolism. J. Biol. Chem. 1996; 271: 20219–20222.
17. Palsdottir H., Hunte C. Lipids in membrane protein structures. Biochim Biophys. Acta 2004; 1666: 2–18.
18. Malagarie-Cazenave S., Andrieu-Abadie N., Segui B. et al. Sphingolipid signaling: molecular basis and role in TNF-induced cell death. Expert. Rev. Mol. Med. 2002; 20: 1–15.
19. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.
20. Липовицкий Б.М. Клиническая липидология. СПб.: Наука; 2000.
21. Лизенко М.В. Петровский В.И., Регеранд Т.И. и др. Нарушение структурных липидов в патогенезе бронхиальной астмы. Пульмонология 2004; 4: 47–52.
22. Болданова Н.Б., Добрынина О.В., Мигушина В.Л., Арчаков А.И. Защитные действия фосфатидилхолиновых липосом при экспериментальном токсическом гепатите. Вopr. Мед. химии 1986; Т. 42 (1): 65–67.
23. Добрынина О.В., Шатина С.З., Арчаков А.И. Репарация фосфатидилхолином повреждения гелиотрином мембран гепатоцитов. Бюл. Экспер. Биол. 1987; 103 (3): 413–415.
24. Hwang K.J. Liposome pharmacokinetics. In: (Ostro M.J., ed). Liposomes: from biophysics to therapeutics. New York: Marcel Dekker Inc.; 1987. 109–156.
25. Petrak K. Essential properties of drug-targeting delivery systems. Drug Discov. Today 2005; 10 (23–24): 1667–1673.
26. Lisitsa A.V., Soodaeva S.K., Klimanov I.A. The effect of phosphogliv admission on exhaled nitric oxide level in patients with bronchial asthma. Eur. Respir. J. 2005; 26 (suppl. 49): № 1884.
27. Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А., Таргонский С.Н. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике. Terra Medica 2003; 3: 3–6.
28. Кузякова Л.М., Ефременко В.И. (ред.) Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом. Ставрополь; 2000.
29. Ohvo-Rekila H., Ramsted B., Leppimäki P., Slotte P. Cholesterol interaction with phospholipids in membranes. Progr. Lipid Res. 2002; 41: 66–97.
30. Buckland A.J., Wilton D.C. Anionic phospholipids, interfacial binding and the regulation of cell functions. Biochim. Biophys. Acta 2000; 1483: 199–216.
31. Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А. Липосомальная терапия в пульмонологии: от теории к практике. Атмосфера 2005; 4 (19): 34–36.
32. Соодаева С.К., Лисица А.В., Кубышева и др. Перспективы применения антиоксидантов в клинике внутренних болезней. Атмосфера 2004; 1 (12): 55–56.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-07:616-008.939.15-092

Роль формотерола в лечении бронхиальной астмы

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

А. V. Emelyanov

Formoterol in therapy of bronchial asthma

Фармакотерапия бронхиальной астмы (БА) предусматривает использование лекарственных средств для купирования симптомов (*relievers*) и для контроля (*controllers*) за течением заболевания [1]. Ингаляционный β_2 -адреномиметик длительного действия формотерол относится к препаратам как 1-й, так и 2-й группы.

Структура и функции β_2 -адренорецепторов

β -адренорецепторы являются представителями семейства трансмембранных рецепторов. Ген, кодирующий их синтез, локализован на длинном плече 5 хромосомы (5q31). Известно, что каждый рецептор состоит из 413 аминокислотных остатков.

В настоящее время известно три типа (β_1 , β_2 , β_3) рецепторов, из которых в легочной ткани доминируют β_2 -адренорецепторы. С помощью позиционно-эмиссионной томографии установлено, что их плотность в легких составляет $10,9 \pm 1,0$ пмоль / г ткани [2]. Количество β_2 -рецепторов существенно не различалось у больных БА и здоровых людей [3]. Благодаря их различной локализации β_2 -агонисты могут влиять на различные механизмы бронхиальной обструкции.

Установлено, что стимуляция β_2 -адренорецептора сопровождается его связыванием с α -субъединицей ГТФ-связывающего белка (Gs-протеина) (рис. 1). Образование этого комплекса приводит к активации аденилатциклазы (АЦ), катализирующей синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний повышает активность протеинкиназы А

(ПРК А) и, возможно, ПРК G, которые фосфорилируют внутриклеточные белки. Это приводит к торможению киназы легких цепей миозина, снижению внутриклеточной концентрации Ca^{+2} за счет уменьшения гидролиза фосфотидилинозитола (ФИ) и стимуляции Ca^{+2} / Na^{+} обмена, а также активации K^{+} -каналов большой проводимости (макси-каналов) в гладких мышцах дыхательных путей (рис. 1). Следует отметить, что активация K^{+} -каналов может осуществляться непосредственно α -субъединицей G-протеина, то есть, по-видимому, существует независимый от цАМФ механизм расслабления гладких мышц бронхов. Его удельный вес в развитии бронхорасширяющего эффекта остается неясным [4, 5].

В последние годы появились данные о том, что ПРК А может регулировать функциональное состояние генов через цАМФ-чувствительный элемент (*cAMP response element* — CRE) их промоторного участка. Это осуществляется через ДНК-связывающий белок (*CRE binding protein* — CREB), который функционирует как фактор транскрипции (рис. 2). Активация CREB происходит в результате его фосфорилирования ПРК А, которая проникает в ядро клетки. Взаимодействие CREB и CRE происходит через специальный белок (*CREB-binding protein* — CBP) и регулируется другим фактором транскрипции (*CRE modulator* — CREM). Показано, что гены β_2 -адренорецепторов содержат CRE, и CREB повышает их экспрессию. Этот фактор транскрипции, вероятно, ответственен за плотность β_2 -адренорецепторов на мембранах различных клеток. Кратковременное воздействие β_2 -агонистов может транзитивно повышать экспрессию генов и увеличивать синтез рецепторных белков. Продолжительное влияние этих средств может приводить к уменьшению концентрации β_2 -адренорецепторов на клеточных мембранах (*down-регуляции*) [4].

При назначении β_2 -адреномиметиков возможно снижение чувствительности к ним клеток-мишеней (гомологичная десенситизация). Кратковременная десенситизация возникает при одномоментном действии больших доз препаратов. Она обусловлена фосфорилированием ПРК А и киназой β_2 -адренорецепторов их различных участков (3-й внутриклеточной петли и карбоксильного конца, соответственно). Это приводит к нарушению связывания рецепторов с Gs-протеином и их интернализации.

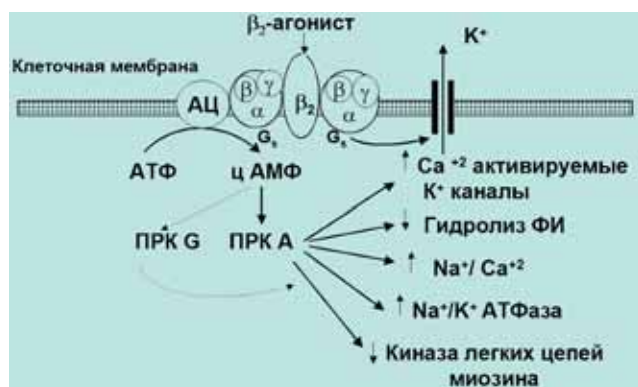


Рис. 1. Механизм действия β_2 -агонистов
 α , β , γ — субъединицы ГТФ-связывающего белка (Gs).

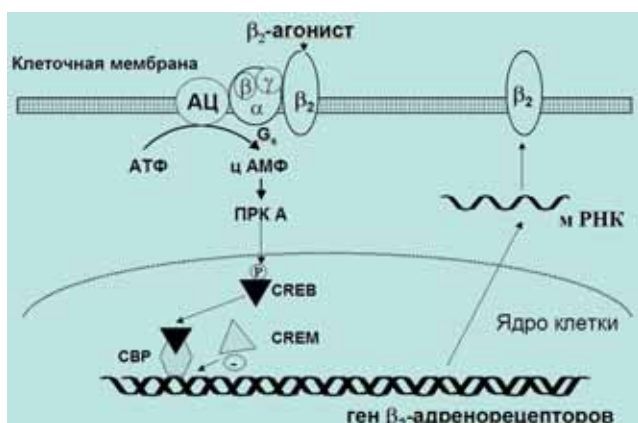


Рис. 2. Влияние β_2 -агонистов на транскрипцию генов

Десенситизация рецепторов при длительном повторном применении β_2 -агонистов (*down*-регуляция) сопровождается снижением синтеза рецепторов, их интернализацией (секвестрацией) и деградацией. Она характеризуется уменьшением их количества на клеточной мембране. Предполагается, что снижение образования в клетке рецепторных белков может быть обусловлено нарушением стабильности их мРНК, торможением активности CREB или стимуляцией CREM (рис. 2). Известно, что глюкокортикоиды предупреждают развитие этого процесса и увеличивают синтез рецепторов в клетках [4].

Гетерологичная десенситизация β_2 -адренорецепторов развивается под влиянием веществ, отличных от адреноагонистов. К их числу относятся медиаторы воспаления, которые путем гидролиза фосфотидилинозитол активируют протеинкиназу С (ПРК С). Последняя за счет фосфорилирования рецепторов нарушает их сопряжение с ГТФ-связывающим белком [4]. Эти данные свидетельствуют о возможности нарушений адренореактивности при воспалении дыхательных путей у больных БА.

Важно подчеркнуть, что β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов более устойчивы к десенситизации, чем аналогичные рецепторы других клеток [4, 5]. Причина этого остается неясной. По-видимому, определенное значение имеет высокий уровень их синтеза и плотности в миоцитах (30 000–40 000 на 1 клетку по сравнению с 700–750 на 1 клетку в лимфоцитах), а также относительно низкая активность протеинкиназ (примерно в 10 раз), осуществляющих фосфорилирование рецепторов [5]. Вероятно, этим объясняется отсутствие развития у больных БА клинически значимой толерантности к бронхорасширяющему эффекту β_2 -агонистов.

В последние годы большое внимание уделяется генетическому полиморфизму β_2 -адренорецепторов. Появились данные о том, что изменения их аминокислотной последовательности могут оказывать существенное влияние на течение БА и определять чувствительность больных к β_2 -агонистам (таблица).

Следует отметить, что эти данные подтверждены не во всех работах [10–12]. Необходимы дальнейшие исследования значения генетического полиморфизма β_2 -адренорецепторов и его распространенности в различных популяциях больных БА.

Клиническая фармакология

Формотерол является селективным β_2 -агонистом длительного действия. Как и сальметерол, он имеет длинную боковую цепь, растворимую в липидах. Она взаимодействует с участком плазматической мембраны, расположенным рядом с рецептором (рис. 3). Здесь образуется депо препарата. Сальметерол, обладающий высокой липофильностью, диффундирует отсюда через липидный слой мембран к β_2 -адренорецептору, вызывая его длительную активацию. Формотерол, имеющий меньшую растворимость в липидах, поступает из депо во внеклеточное пространство, а затем — к рецептору. Таким образом, образование депо сальметерола и формотерола в клеточной мембране с последующим постепенным освобождением, вероятно, обуславливает их продолжительное (10–12 часов) действие.

Эта же теория объясняет различия в скорости наступления эффекта препаратов (рис. 3). Так, формотерол одновременно взаимодействует с β_2 -адренорецептором и липидным бислоем мембраны. Поэтому он оказывает быстрый (через 2–3 мин) бронхорасширяющий эффект, сравнимый по скорости его наступления с сальбутамолом. Сальметерол первично связывается с липидами и затем диффундирует к рецептору, что, по-видимому, обуславливает более медленное (через 15–30 мин) начало его действия [13].

В зависимости от особенностей взаимодействия с рецепторами различают частичные и полные β_2 -агонисты. Первые, к числу которых относится сальметерол, обладают меньшей внутренней активностью в отношении β_2 -рецепторов. Они связываются с большим количеством рецепторных молекул для оказания бронхолитического действия. Вторые (к ним относится формотерол) оказывают мощное бронхорасширяющее действие при активации меньшего числа рецепторов. Вероятно, эти свойства имеют

Таблица
Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и его значение у больных БА [5, 6–9]

Изменения положения аминокислот	Клиническое значение
16 Аргинин → 16 Глицин	быстрая десенситизация β_2 -адренорецепторов, выраженные ночные симптомы, тяжелое течение астмы, сниженный ответ на β_2 -агонистов
27 Глутамин → 27 Глутамат	более медленная десенситизация β_2 -адренорецепторов, менее выражена гиперреактивность бронхов, более позднее начало астмы
164 Треонин → 164 Изолейцин	меньшее сродство β_2 -адренорецепторов к агонистам

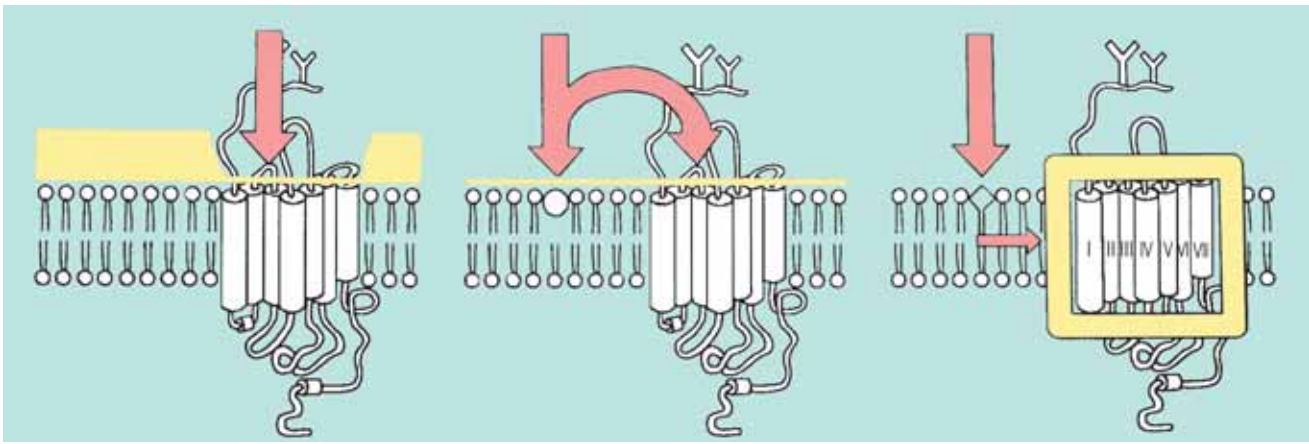


Рис. 2. Влияние β_2 -агонистов на транскрипцию генов

определенное значение при использовании β_2 -адреномиметиков длительного действия. С ними, возможно, связан дозо-зависимый бронхолитический эффект формотерола по сравнению с сальметеролом [14]. Некоторые авторы полагают, что частичные агонисты (сальметерол) могут снижать чувствительность больных к β_2 -адреномиметикам короткого действия [15]. Тем не менее, данные, подтверждающие эту гипотезу, в настоящее время не получены.

В исследованиях на здоровых добровольцах установлено, что максимальная концентрация формотерола в плазме крови наблюдается через 15 мин после ингаляции, период его полувыведения составляет 8 часов. В организме больных формотерол образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой и сульфатами. Их выделение осуществляется с мочой и калом [16].

Следует отметить, что формотерол, как и другие β_2 -адреноагонисты, представляют собой рацемическую смесь (50 : 50) двух оптических изомеров — R (–) и S (+) энантиомеров. Показано, что фармакологическая активность R-изомеров в 40–100 раз выше таковой S-энантиомеров. Поэтому одним из направлений дальнейших исследований формотерола является изучение эффективности и безопасности лекарственной формы, содержащей R-изомеры [17].

Одной из лекарственных форм формотерола является Форадил, который выпускается в виде капсул по 12 мкг. Взрослым препарат назначают по 12–24 мкг 2 раза в день (максимально — 72 мкг в сут.), детям в возрасте 5 лет и старше — 12 мкг 2 раза в день (максимально — до 48 мкг в сут.). Для его ингаляции используют специальное устройство — Аэролайзер. Поступление формотерола активируется вдохом больного при невысокой скорости воздушного потока. Это значительно упрощает технику ингаляции и облегчает использование препарата, особенно детьми и больными пожилого возраста. Важно подчеркнуть, что пациенты могут контролировать поступление препарата в дыхательные пути за счет появления звука вращения капсулы на вдохе, визуального контроля за ее опорожнением и ощущений, возникающих при активации сенсорных рецепторов.

Показано, что ингаляции эквивалентных доз формотерола с использованием Турбухалера и Аэролайзера оказывают одинаковый бронхорасширяющий эффект у больных БА [18].

Клинические исследования при астме

В клинических исследованиях установлено, что формотерол обладает следующими видами действия у больных БА [14, 19–22]:

1. Расслабляет гладкие мышцы бронхов на всем протяжении бронхиального дерева. Бронхолитический эффект развивается через 2–3 мин после ингаляции и продолжается в течение 12 часов. Это позволяет использовать его как для купирования симптомов БА, так и для их профилактики.
2. Активирует мукоцилиарный клиренс.
3. Предупреждает бронхоспазм, вызываемый аллергенами (раннюю и позднюю астматическую реакцию), метахолином, гистамином, гипервентиляцией, холодом и физической нагрузкой (бронхопротективное действие) в течение 12 часов после ингаляции.

В открытых и двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях установлено, что монотерапия формотеролом (2 раза в день) в течение 3–6 мес. более эффективна, чем регулярное и в режиме "по требованию" использование β_2 -адреномиметиков короткого действия и плацебо [23–25]. Быстрота наступления бронхолитического эффекта формотерола оказалась сопоставимой с таковой у сальбутамола и тербуталина. Формотерол достоверно снижал потребность больных в короткодействующих β_2 -адреноагонистах, уменьшал частоту ночных пробуждений и улучшал качество сна у больных "ночной" астмой [23, 24, 26].

Большое число исследований посвящено изучению взаимодействия длительно действующих β_2 -адреномиметиков и ингаляционных глюкокортикоидов. Результаты применения комбинации формотерола (12 мкг 2 раза в день), будесонида (400 мкг / сут.) или беклометазона дипропионата (500 мкг / сут.) и монотерапии высокими дозами ингаляционных глюкокор-

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

[illegible]

*НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО "НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ" ШВЕЙЦАРСКА



Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ
можно получить в представительстве компании **Новартис Фарма Сервисес Инк.**
123104 Москва, Б. Палашевский пер, 15; тел: (495) 967-1270, 969-2175; факс: (495) 967-1268,
www.novartis.ru

тикостероидов (иГКС) у больных БА в течение 3–12 мес. оказались сопоставимыми [27, 28]. В двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях показано, что комбинированное использование будесонида и формотерола в течение 1 года достоверно снижает частоту обострений астмы и улучшает качество жизни больных по сравнению с таковыми на фоне изолированного применения будесонида [29, 30].

Результаты цитируемых выше исследований объясняются комплементарным действием формотерола и глюкокортикоидов на механизмы формирования бронхиальной обструкции. β_2 -агонисты длительного действия обладают бронхорасширяющим действием, тормозят выделение медиаторов из тучных клеток и активацию сенсорных нервов, а также предупреждают развитие отека. Также, иГКС обладают противовоспалительным действием и снижают гиперреактивность бронхов [31].

Показано, что формотерол, назначаемый больным с среднетяжелой и тяжелой БА на фоне лечения иГКС в течение 3–6 мес., по бронхолитическому, бронхопротекторному и клиническому эффектам, а также влиянию на качество жизни превосходит тербуталин и сальбутамол, применяемые в режиме "по требованию". Препарат не вызывал развития толерантности и повышения гиперреактивности бронхов после отмены [25, 32, 33]. Профиль безопасности формотерола не отличался от такового β_2 -агонистов короткого действия [34].

Таким образом, результаты цитируемых выше работ свидетельствуют о возможности использования формотерола в качестве альтернативы повышения дозы иГКС в случае их недостаточной эффективности у больных БА. Препарат может использоваться как для профилактики, так и для купирования симптомов БА.

Возможность гибкого дозирования комбинации формотерола и будесонида была показана в многоцентровом исследовании, включавшем 211 больных БА средней тяжести течения. В группе (98 человек), получавшей формотерол (12 мкг 2 раза в день) и будесонид (200 / 400 мкг 2 раза в день) в разных ингаляторах в течение 24 нед., при снижении пиковой скорости выдоха ($< 85\%$ долж.) и повышении потребности в ингаляционных бронхолитиках, пациентам рекомендовалось увеличить дозу будесонида до 1 200–1 600 мкг / сут. или принимать преднизолон (30 мг / сут.). Для купирования бронхоспазма назначался сальбутамол "по требованию". Больные (100 человек), получавшие фиксированную комбинацию сальметерола (50 мкг) и флутиказона (100 / 250 мкг) 2 раза в день при ухудшении течения БА, принимали преднизолон и сальбутамол. Установлено, что у пациентов в группе "гибкого дозирования" отмечалось снижение частоты нетяжелых обострений астмы по сравнению с больными, лечившимися серетидом. Частота побочных эффектов была низкой у больных, получавших оба вида терапии [35].

В последние годы активно обсуждается возможность наличия у β_2 -агонистов длительного действия

противовоспалительной активности. В эксперименте установлено, что они тормозят активность тучных клеток, базофилов, эозинофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов, принимающих участие в развитии воспаления [36, 37]. Показано, что лечение формотеролом в течение 4–8 нед. приводит к снижению содержания тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов и IL-8 в слизистой оболочке бронхов у больных БА легкого течения по сравнению с плацебо [38, 39]. Вместе с тем, эти данные не подтверждены в других исследованиях. Показано, что использование формотерола в течение 2 нед. не сопровождается изменением концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и эозинофильного катионного протеина сыворотки крови у больных персистирующей астмой [40]. При его назначении в комбинации с будесонидом в течение 4–12 мес. не отмечалось достоверного изменения количества клеток, большого основного протеина и триптазы в индуцированной мокроте и биоптатах слизистой бронхов по сравнению с таковым на фоне монотерапии ингаляционными стероидами у пациентов с БА [28, 41].

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют однозначно высказаться о противовоспалительной активности формотерола. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению этого вопроса у больных обструктивными заболеваниями легких.

Безопасность и переносимость

Прием формотерола обычно хорошо переносится больными. Побочные эффекты (тремор, сердцебиение, головная боль и др.) возникают у 0–11 % пациентов [19, 42]. Как правило, они появляются при применении высоких доз препарата и аналогичны таковым при использовании других β_2 -агонистов [43]. Требуется осторожность при назначении как формотерола, так и остальных β_2 -адреномиметиков у больных с сопутствующими заболеваниями сердца и предшествующими нарушениями сердечного ритма [44, 45].

Место формотерола в лечении БА

Согласно международным согласительным документам использование длительно действующих β_2 -адреномиметиков, в том числе и формотерола, показано у больных астмой при недостаточной эффективности низких доз иГКС. Их добавление к терапии является альтернативой увеличению дозы топических стероидов. Формотерол показан при "ночной" астме (перед сном) и БА физического усилия (перед нагрузкой). При регулярном использовании его прием рекомендуется сочетать с ингаляционными стероидами [1]. Быстрота наступления бронхолитического эффекта объясняет возможность использования формотерола в качестве средства для купирования симптомов БА ("по требованию", не

более 1–2 дополнительных ингаляций в сут. в течение не более 2 дней). Если повышенная потребность в формотероле сохраняется более 2 дней, то необходимо увеличить дозу ингаляционных стероидов или назначить системные глюкокортикоиды.

Следует подчеркнуть, что использование β_2 -адреномиметиков длительного действия, в том числе формотерола, должно обязательно сочетаться с приемом ингаляционных глюкокортикоидов. В опубликованном недавно большом исследовании показано увеличение числа смертей в группе больных астмой, получавших монотерапию сальметеролом [46]. Хотя аналогичных результатов не было получено при назначении формотерола [47], рекомендации по комбинированному лечению касаются обоих препаратов. Не имеется достаточного количества данных об эффективности и безопасности их применения вместе с кромоном (кромогликатом и недокромилом натрия) у детей и взрослых.

Таким образом, длительно действующие β_2 -адреноагонисты, в том числе и формотерол, являются важным инструментом в руках врача при лечении БА. Их широкое использование в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами позволит повысить эффективность терапии этого заболевания.

Литература

- Global initiative for asthma. NHLB / WHO Workshop Report.-National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95-3659. 2004. Chapter 7; 93–148.
- Ueki J., Rhodes C.G., Hughes J.M.B. et al. In vivo quantification of pulmonary β -adrenoceptor density in humans with (S)-11C-CGP12177 and PET. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 559–565.
- Qing F., Rahman S.U., Rhodes C.G. et al. β -adrenergic receptors in vivo and lung function in drug-free asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997; 155: A855.
- Barnes P. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 838–860.
- Johnson M. The β -adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5, pt 3): 146–153.
- Hall I.P. Beta-2 adrenergic receptor dysfunction and polymorphism in asthma. In: Rose B.D. ed Up To Date. Waltham, MA, 2006. 35–41.
- Kotani Y., Nishimura Y., Maeda H., Yokoyama M. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms affect airways responsiveness to salbutamol in asthmatic. *J. Asthma* 1999; 36 (7): 583–590.
- Liggett S.B. Polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (4, pt 2): 156–162.
- Lima J.J., Thomasson D.B., Mohamed M.H. et al. Impact of genetic polymorphism of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol.* 1999; 65 (5): 519–525.
- Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B. et al. The effect of polymorphisms of the beta (2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 75–80.
- Lipworth B.J., Hall I.P., Aziz I. et al. Beta2-adrenoceptor polymorphism and bronchoprotective sensitivity with regular short- and long-acting beta2-agonist therapy. *Clin. Sci.* 1999; 96 (3): 253–259.
- Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adreno-ceptor agonists long acting? *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (3): 569–578.
- Palmqvist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (11): 2484–2489.
- Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (1): 244–249.
- Rosenborg J., Larsson P., Tenger K., Hallstrom G. Mass balance and metabolism of [3H] Formoterol in healthy men after combined i.v. and oral administration-mimicking inhalation. *Drug Metab. Dispos.* 1999; 27 (10): 1104–1116.
- Handley D.A., Anderson A.J., Koester J., Snider M.E. New mellenium bronchodilators for asthma: single isomer beta agonists. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 43–49.
- Lotvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6 (5): 412–416.
- Bartow R.A., Brogden R.N. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. *Drugs.* 1998; 55 (2): 303–322.
- Ferrari M., Balestreri F., Baratieri S. et al. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration* 2000; 67 (5): 510–513.
- Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J. Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 1786–1790.
- van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (8): 1684–1688.
- Bench G., Lapidus R., Levine B.E. et al. A randomized, 12 week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered — dose inhaler. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86 (1): 19–27.
- Malimard M., Bourcereau J., Le Gros V. et al. Comparison between formoterol 12 microg b.i.d. and on-demand salbutamol in moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (1): 64–70.
- Tattersfield A.E., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357 (9252): 257–261.
- Konermann M., Luck G., Rawert B., Pirsig W. Effect of the long-acting beta-2 agonist inhalant formoterol on quality of sleep of patients with bronchial asthma. *Pneumologie* 2000; 54 (3): 104–109.
- Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 627–632.
- Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, pt 1): 996–1001.

28. Juniper E., Svensson K., O'Burne P.M. et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with and without formoterol. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1038–1043.
29. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids establishing therapy (FACET) international study group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (20): 1405–1411.
30. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
31. FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO / ODI Study Group. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1999; 103 (3, pt 1): 427–443.
32. Stahl E., Postma D.S., Svensson K. et al. Formoterol used as needed improves health-related quality of life in asthmatic patients uncontrolled with inhaled corticosteroids. *Respir. Med.* 2003; 97 (9): 1061–1066.
33. Ind P.W., Villasante C., Shiner R.J. et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliver medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 859–866.
34. Kaik G., Katakis I., Anagnostopoulou O. et al. Sequential flexible therapy with formoterol (Foradil) plus budesonide (Miflonide) versus a fixed combination of salmeterol and fluticasone (Seretide) in asthma self-management. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 38): 388 s.
35. Barnes P. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, pt 2): S.10–17.
36. Moore R.H., Khan A., Dickey B.F. Long-acting inhaled β_2 -agonists in asthma therapy. *Chest.* 1998; 113 (4): 1095–1108.
37. Maneechotesuwan K., Essilfie-Quaye S., Meah S. et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest.* 2005; 128 (4): 1936–1942.
38. Wallin A., Sandstorm T., Soderberg M. et al. The effect of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (1): 79–86.
39. Aziz I., Wilson A.M., Lipworth B.J. Effect of once-daily formoterol and budesonide given alone and in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. *Chest.* 2000; 118 (4): 1049–1058.
40. Overbeek S.E., Mulder P.G., Baelemans S.M. et al. Formoterol added to low-dose budesonide has no additional anti-inflammatory effect in asthmatic patients. *Chest.* 2005; 128 (3): 1121–1127.
41. Centanni S., Carlucci P., Santus P. et al. Non-pulmonary effects induced by addition of formoterol to budesonide therapy in patients with mild or moderate persistent asthma. *Respiration.* 2000; 67 (1): 60–64.
42. Guhan A.R., Cooper S., Osborne J. et al. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax.* 2000; 55 (8): 650–656.
43. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest.* 1998; 114: 411–415.
44. Cazzola M., Matera M.G., Donner C.F. Inhaled beta2-adrenoreceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs.* 2005; 65 (12): 1595–1610.
45. Nelson H.S., Weiss S., Bleeker E.R. et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129 (1): 15–26.
46. Wolfe J., LaForce C., Friedman B. et al. Formoterol, 24 mg bid and serious asthma exacerbations. Similar rates compared with formoterol, 12 mg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest.* 2006; 129 (1): 27–38.

Поступила 07.07.06
© Емельянов А.В., 2006
УДК 616.248-085.234

С.Н.Авдеев, А.Л.Черняев, М.В.Самсонова, З.М.Мерзжоева

Обострение идиопатического легочного фиброза

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdeev, A.L.Chernyaev, M.V.Samsonova, Z.M.Merzhoeva

Exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ, синонимы: идиопатический фиброзирующий альвеолит, криптогенный фиброзирующий альвеолит) является хроническим, неуклонно прогрессирующим заболеванием неизвестной этиологии, морфологической основой которого является "обычная интерстициальная пневмония" (ОИП) (кистозные изменения, фибробластические фокусы, вовлечение периферической части ацинуса, пятнистый тип распределения морфологических изменений) [1]. Прогноз заболевания очень плохой: средняя выживаемость больных ИЛФ, по данным крупных эпидемиологических исследований, составляет около 3 лет, а выживаемость в течение 5 лет — около 30 % [2].

Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ является дыхательная недостаточность (около 40 %), другими причинами летальности являются сердечная недостаточность (14 %), бронхогенная карцинома (10 %), ишемическая болезнь сердца (10 %), легочные и внелегочные инфекции (7 %), тромбоэмболия легочных артерий (3 %) и др. [3]. Несмотря на относительное прогрессирование ИЛФ, течение заболевания может осложняться остро возникающими эпизодами ухудшения симптомов заболевания, не связанных с инфекцией дыхательных путей, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, декомпенсацией сердечной недостаточности и другими известными факторами. Данные эпизоды острого ухудшения течения ИЛФ было предложено обозначать как обострение ИЛФ [4, 5]. Впервые на проблему развития обострений при ИЛФ обратили внимание японские врачи [5], впоследствии это осложнение ИЛФ было описано в работах клиницистов из Европы и США [6, 7].

Для определения обострения ИЛФ предложены следующие критерии: 1) нарастание одышки в течение 1-го мес.; 2) появление новых диффузных изменений на рентгенограмме легких; 3) снижении PaO_2 на 10 и более мм рт. ст.; 4) отсутствие связи обострения с инфекционными факторами и сердечной недостаточностью [4, 5].

Морфологические изменения при обострении ИЛФ включают сочетание картины ОИП и диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) [6]. По данным недавно опубликованного исследования, вероятность развития обострения у больных с ИЛФ составляет около 9 % в течение 1-го года [8]. Однако, несмотря на такую частоту данного события у боль-

ных с ИЛФ, в мировой литературе представлено лишь около 50 случаев с описанием клинической и морфологической картины обострения ИЛФ [4-9], поэтому клинко-морфологическое описание даже одного случая обострения ИЛФ представляет большой практический интерес.

Описание случаев больных с обострением ИЛФ.

Больной П., 71 год, поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на одышку в покое, мучительный кашель с продукцией небольшого количества слизистой мокроты, повышение температуры тела до 39 °С, потливость, слабость. Указанные жалобы появились за 10 дней до поступления в стационар. Явных причин ухудшения состояния (вирусные инфекции, прием новых лекарственных средств) больной назвать не мог.

В анамнезе: стаж курения около 45 пачко-лет, около 2 лет назад появление сухого кашля и одышки при физических нагрузках. При обследовании в НИИ пульмонологии г. Москвы установлен диагноз "Идиопатический легочный фиброз, хроническая дыхательная недостаточность", назначены преднизолон, N-ацетилцистеин. В течение последнего года больной 2 раза находился в стационаре для проведения дополнительных обследований и коррекции терапии.

Во время предыдущей госпитализации при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) были выявлены выраженные рестриктивные вентиляционные расстройства и снижение диффузионной способности легких: FVC 51 %, FEV₁ 47 %, TLC 78 %, FRC 97 %, DLCO 27 %, DLCO / Va 39 %. Газовый анализ артериальной крови отражал умеренную гипоксемию и гипокапнию: PaO_2 64,0 мм рт. ст., PaCO_2 32 мм рт. ст., pH 7,46, SaO_2 92 %.

При настоящем поступлении в отделение состояние больного было расценено как тяжелое. При осмотре был выявлен диффузный теплый цианоз, тахипное (ЧД до 36 в мин), напряжение шейных мышц при дыхании в покое. Кожные покровы были теплые, сухие, периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка была обычной формы, ригидная. При аускультации легких выслушивалось ослабленное дыхание, преимущественно в нижних отделах, над всеми участками легочных полей — грубая инспираторная крепитация. Тоны сердца были приглушены, ритм правильный, тахикардия — 113 в мин, АД 100 / 70 мм рт. ст. Температура тела — 38,4 °С. Периферических отеков не было, отмечены изменения концевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек".

В связи с тяжестью состояния больного провести функциональное исследование легких не удалось. В газовом анализе артериальной крови — выраженная гипоксемия: PaO_2 37 мм рт. ст., PaCO_2 25 мм рт. ст., pH 7,49, HCO_3^- 19 мэкв / мл, SaO_2 76 %. На ЭКГ: синусовый ритм, блокада правой ножки пучка Гиса, поворот электрической оси сердца по часовой стрелке. По данным эхокардиографии повышение систолического давления в легочной артерии до 68 мм рт. ст., среднего систолического давления в легочной артерии до 45 мм рт. ст.

По данным анализов крови: умеренный лейкоцитоз до $12,0 \times 10^9$, повышение СОЭ до 54 мм / час, повышение ЛДГ сыворотки крови до 618 Ед / мл (при норме до 450 Ед / мл), повышение альвеомуцина 3EG5 до 179 Ед / мл (при норме до 70 Ед / мл), других изменений биохимических и иммунологических параметров выявлено не было. При посеве мокроты патогенных микроорганизмов обнаружено не было.

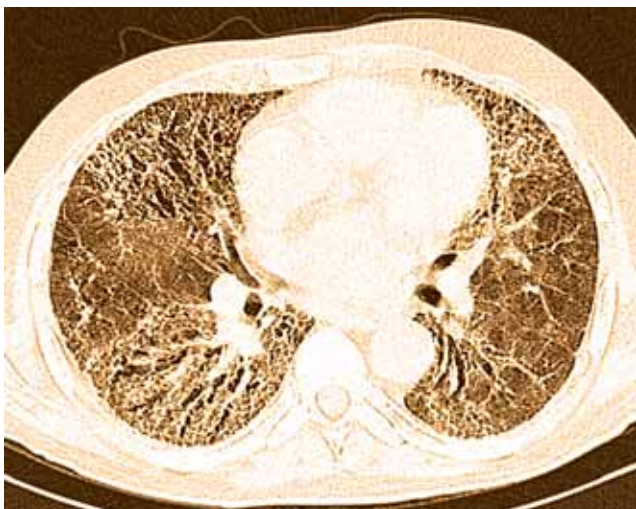


Рис. 1. Больной П. КТ больного с обострением ИЛФ: утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, изменения по типу "сотового легкого", диффузные изменения по типу "матового стекла"

Рентгенография грудной клетки выявила картину диффузного пневмосклероза, больше выраженного в нижних и средних отделах; рассеянных очаговых теней, местами сливающихся между собой. Компьютерная томография (КТ) — грудной клетки соответствовала картине обычной интерстициальной пневмонии — изменения по типу "сотового легкого", нерегулярные линейные тени, утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, кроме того, на фоне данных изменений выявлены диффузные изменения по типу "матового стекла" (рис. 1).

Больному проводилась терапия кислородом 5–6 л / мин через лицевую маску, терапия преднизолоном в/в 240 мг в сут., терапия антибиотиками (цефотаксим, ципрофлоксацин). Однако, несмотря на назначенную терапию, состояние больного неуклонно ухудшалось, нарастали явления острой дыхательной недостаточности: (для поддержания $SpO_2 > 88\%$ больной был переведен на маску с расходным мешком с FiO_2 0,7–0,9), наблюдалось усиление одышки, увеличение тахипное до 58 в мин, тахикардии до 133 в мин. На 7-е сут. госпитализации больной умер.

На основании анамнеза, клинической картины и результатов обследования больному поставлен *клинический диагноз*: "Идиопатический легочный фиброз, обострение, ОДН III ст. Гипоксемическая легочная гипертензия, легочное сердце".

Аутопсийное исследование: Множественные спайки плевральных полостей. Легкие с поверхности синюшно-красного цвета, средне-буржистые, при пальпации плотные, массой 1 300 г. На

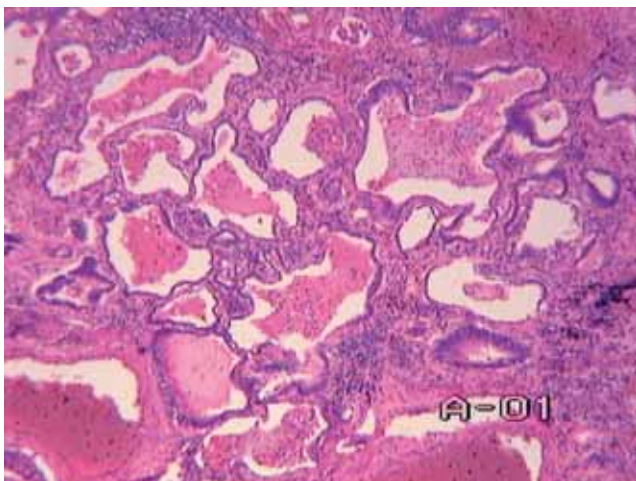


Рис. 2. Больной П. Фиброз междольковых перегородок с образованием микросот. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

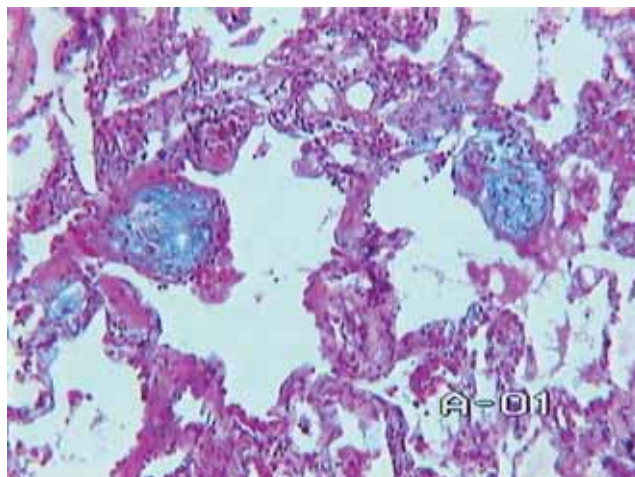


Рис. 3. Больной П. Вращение грануляционной ткани в просвет альвеол в виде полипов. Окраска альциановым синим; $\times 100$

разрезах темно-красные с выраженной сетью белесоватой ткани легких. В просветах бронхов всех калибров сероватая жидкая слизь в умеренном количестве. Стенки бронхов тонкие, сероватого цвета, не выступают над поверхностью разрезов. Лимфатические узлы бифуркации трахеи эластичные, диаметром до 2 см, на разрезе черного цвета.

При гистологическом исследовании легочная ткань деформирована за счет фиброза значительной части междольковых перегородок с умеренным числом лимфоцитов, участки пролиферации фибробластов (рис. 2). Встречаются участки альвеол с вращающейся в их просвет грануляционной тканью в виде полипов (рис. 3). В части полостей альвеол скопление альвеолярных макрофагов и альвеолоцитов II типа. В других участках широкие гиалиновые мембраны по контурам альвеол (рис. 4), очаговая пролиферация альвеолоцитов II типа и очаги плоскоклеточной метаплазии альвеолярного эпителия (бронхиолизация альвеол). Встречаются полости в 2–4 раза больше по диаметру, чем альвеолы, выстланные однорядным кубическим эпителием (рис. 2). Эпителий бронхов десквамирован в просвет, строение стенок бронхов и бронхиол обычное. Очаговая инфильтрация лимфоцитами стенок отдельных артериол.

Патологоанатомический диагноз: Обычная интерстициальная пневмония с микросотами в фазе обострения в виде диффузного альвеолярного повреждения.

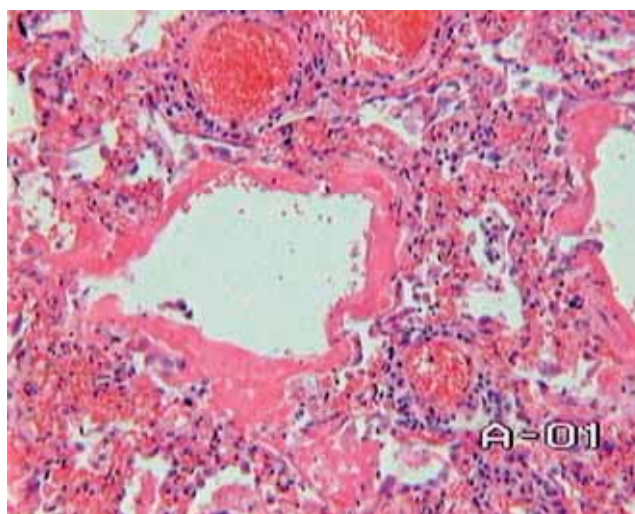


Рис. 4. Больной П. Гиалиновые мембраны в альвеолах, лимфоидная инфильтрация междольковых перегородок, полнокровие сосудов, очаговое кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

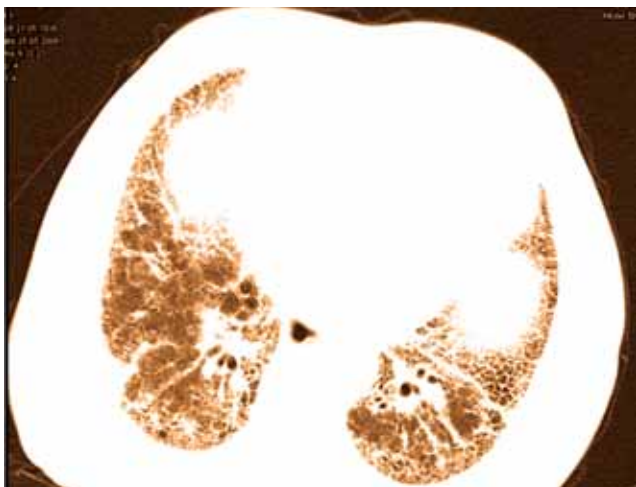


Рис. 5. Больной М. КТ грудной клетки. На фоне картины "обычной интерстициальной пневмонии" (утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, "сотовые" изменения) видны изменения по типу "матового стекла"

Больной М., 69 лет, поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках и в покое, кашель с продукцией гнойной мокроты, лихорадку до 39,5 °С. Со слов больного ухудшение наступило в течение 2 нед.

В анамнезе: стаж курения около 20 пачко-лет, не курил более 20 лет. В течение последних 5 лет больной отмечал прогрессирующие одышки при физических нагрузках и сухой кашель. При обследовании в 2003 г. в пульмонологическом отделении одного из стационаров г. Москвы установлен диагноз "Фиброзирующий альвеолит". Принимал преднизолон (максимальные дозы до 35 мг в сут., в последнее время 2,5 мг в сут.), беродуал. В течение последних 2 лет — сахарный диабет II типа (принимал манинил).

При поступлении в отделение состояние больного было расценено как тяжелое. При осмотре — диффузный теплый цианоз и тахипное (ЧД 32 в мин). Грудная клетка была обычной формы, ригидная. При аускультации легких выслушивалась грубая инспираторная крепитация на фоне ослабленного дыхания. Тоны сердца были ритмичны, приглушены, ЧСС 121 в мин, АД 120 / 80 мм рт. ст. Концевые фаланги пальцев деформированы ("барабанные палочки"), периферических отеков не отмечено. Насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии SpO_2 в покое 82 %, при минимальном напряжении — снижение до 72 %.

В связи с тяжестью состояния больного провести функциональное исследование легких не удалось. В газовом анализе артериальной крови: PaO_2 40 мм рт. ст., PaCO_2 34 мм рт. ст., pH 7,50,

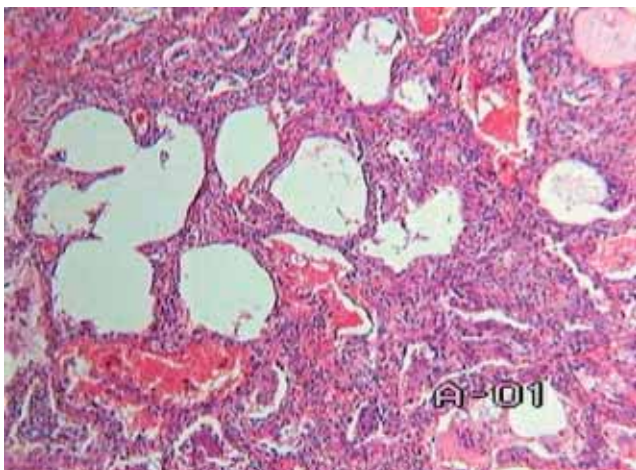


Рис. 6. Больной М. Обычная интерстициальная пневмония — фиброз и инфильтрация деформированных междольковых перегородок. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

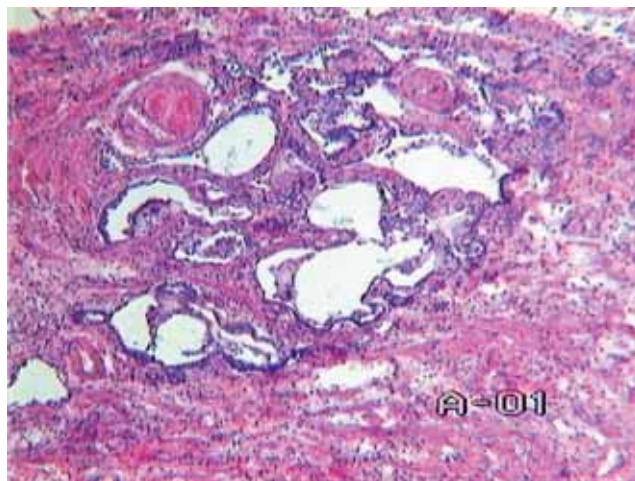


Рис. 7. Больной М. Гиалиновые мембраны и слущенный эпителий альвеол в просветах, утолщение междольковых перегородок за счет фиброза и инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

SaO_2 80 %. На ЭКГ: синусовый ритм, поворот электрической оси сердца по часовой стрелке.

Из анализов крови: умеренный лейкоцитоз до $13,7 \times 10^9$, сдвиг формулы влево (палочко-ядерные нейтрофилы 8 %), СОЭ 25 мм / час, повышение ЛДГ сыворотки крови до 611 Ед / мл, глюкоза крови — повышение до 9–11 ммоль / л.

При посеве мокроты патогенных микроорганизмов обнаружено не было.

Рентгенография грудной клетки: двусторонние диффузные очагово-сетчатые изменения во всех отделах легких, наличие "сотовых изменений" в базальных отделах. На 2-й день госпитализации больному была выполнена КТ грудной клетки, которая выявила типичную картину "обычной интерстициальной пневмонии": нерегулярные линейные тени, утолщение междольковых перегородок, тракционные бронхоэктазы, "сотовые" изменения, а также изменения по типу "матового стекла", преимущественно в базальных отделах (рис. 5).

Больному проводилась терапия кислородом 5 л / мин через лицевую маску, затем через маску с расходным мешком с FiO_2 0,8), терапия преднизолоном в/в 120–360 мг в сут., циклофосфаном в/в 800–1 200 мг 2 раза в нед., терапия антибиотиками (цефтриаксон, ципрофлоксацин, ванкомицин). Но несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшалось, сохранялась лихорадка до 38–39 °С, прогрессировала острая дыхательная недостаточность (усиление одышки, увеличение тахипное до 64 в

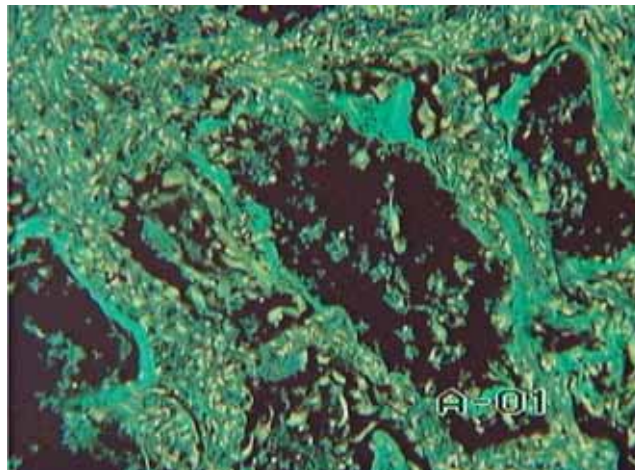


Рис. 8. Больной М. Организация фибрина и разрастание грануляционной ткани в полостях альвеол. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

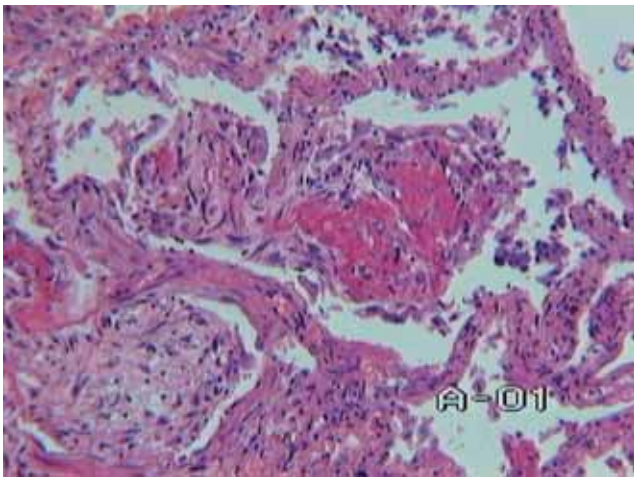


Рис. 9. Больной М. Фиброз с образованием микротромбов, обтурирующие тромбы в мелких ветвях легочной артерии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

минуту, снижение SpO_2 и PaO_2). На 20-е сут. госпитализации больной умер.

На основании анамнеза, клинической картины и результатов обследования больному поставлен *клинический диагноз*: "Идиопатический легочный фиброз, обострение. Гипоксемическая ОДН III: острый респираторный дистресс синдром. Легочная артериальная гипертензия, легочное сердце, НК II. Сахарный диабет II типа".

Аутопсийное исследование: В бронхах — гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя, кальциноз хрящевых пластинок. Зоны фиброза с кистозными полостями, выстланными кубическим эпителием (рис. 6). Утолщение, склероз межальвеолярных перегородок, разрастание гладких мышц в стенках альвеол. Гипертрофия мышечного слоя и пролиферация интимы мелких ветвей легочной артерии. Ангиоматоз в участках фиброза.

В части альвеол сформированные гиалиновые мембраны (рис. 7), отечная жидкость, в других — фибрин. В большинстве альвеол — слущивание эпителия, реактивные изменения альвеолоцитов, в отдельных участках — плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия. В части альвеол — грануляционная ткань (рис. 8). Полнокровные капилляры межальвеолярных перегородок. В просветах части артериол и ветвей легочной артерии — обтурирующие фибриновые тромбы (рис. 9).

Заключение. Обычная интерстициальная пневмония в фазе обострения в виде диффузного альвеолярного повреждения.

Обсуждение

Обострение ИЛФ не является редким событием: по данным *D.S.Kim et al.* [8] развитие обострений в течение 1-го года наблюдалось у 9 % больных ИЛФ, а по данным другого крупного исследования, включавшего 168 больных ИЛФ, обострение ИЛФ предшествовало смерти больных в 47 % случаев [10].

Клиническая картина обострения ИЛФ описана недостаточно полно, в основном, во всех известных работах использовались критерии *Y.Kondoh* и *M.Akira* [4, 5]. Наш больной полностью соответствовал данным критериям. Однако некоторые эксперты обращают внимание на то, что часть больных с обострением ИЛФ могут иметь длительность нарастания одышки больше, чем 30 дней, и тем не менее, с морфологической точки зрения полностью укладываться в картину обострения ИЛФ, т. е. сочетание ОИП с ДАП [8]. Кроме того, есть предложения

включить в критерии обострения ИЛФ маркеры альвеолярного воспаления / повреждения, например, ЛДГ или муцин KL-6 (аналог отечественного альвеоломуцина 3EG5) [11].

Причины обострения ИЛФ, как правило, остаются неизвестными. Так, в большинстве исследований, посвященных данной проблеме, предпринимались все диагностические попытки для исключения респираторных инфекций, сердечной недостаточности, но причинный фактор обострений так и не был найден [6–8]. Но иногда можно проследить связь развития обострения ИЛФ с причинным фактором. В исследовании *D.S.Kim et al.* [8] у 3 из 11 больных обострение ИЛФ развилось после выполнения инвазивных диагностических процедур (хирургической биопсии легких или проведения БАЛ). Ассоциацию инвазивных процедур с обострениями у больных ИЛФ подтверждают описания единичных клинических случаев, в которых отмечено развитие обострений ИЛФ после проведения хирургической биопсии легких [12], резекции легких [13], БАЛ [14]. В исследовании *J.P.Ultz et al.* [15], проанализировавших исходы больных с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) после хирургической биопсии легких за 10-летний период, была выявлена довольно высокая ранняя летальность больных ИЛФ — через 30 дней после биопсии: 16,7 %, в то же время летальность больных с другими ИЗЛ после биопсии легких составляла 1,7 %. В данном исследовании в 80 % случаев причиной смерти больных ИЛФ после биопсии явилось острое повреждение легких. С учетом таких причинно-следственных связей некоторые эксперты считают, что проведение инвазивных диагностических процедур является опасным мероприятием у больных с ИЛФ в период быстрого ухудшения клинической картины, за исключением некоторых случаев, где высок риск инфекционных или онкологических осложнений. Среди возможных причин обострения ИЛФ некоторые авторы отмечают использование противоопухолевых лекарственных средств, лучевую терапию, отмену или быстрое снижение противовоспалительных препаратов [11].

Методы имидж-диагностики, особенно КТ высокого разрешения (КТВР), является важнейшим пособием в диагностике обострения ИЛФ. Характерными находками при обострении ИЛФ являются "новые" паренхиматозные затемнения по типу "матового стекла", реже по типу консолидации, возникающие на фоне изменений, типичных для ИЛФ (нерегулярные линейные тени, кистозные просветления, дезорганизация легочной паренхимы, тракционные бронхоэктазы) [4]. Распределение свежих паренхиматозных затемнений может иметь прогностическое значение: в исследовании *M.Akira et al.* [4], летальность больных с диффузными паренхиматозными затемнениями составила 100 %, с мультифокальными затемнениями — 50 %, с периферическими затемнениями — 17 %.

Морфологическим субстратом обострения ИЛФ, по данным большинства известных исследований,

является сочетание ОИП и диффузного ДАП [4–9], т. е. формирование гиалиновых мембран, реактивная гиперплазия альвеолоцитов II-го типа, замещение поврежденных эпителиальных клеток альвеол фибробластами и накопление коллагена (так называемая фибропролиферация) [16]. Полный набор данных признаков присутствует далеко не всегда, например, в исследовании *Y. Kondoh et al.* [5], при наличии всех признаков ДАП, ни в одном из 3 описанных случаев не было выявлено гиалиновых мембран. В исследовании *J. G. Parambil et al.* [7] при изучении биопсийного материала у больных с обострением ИЛФ были выявлены гиалиновые мембраны (в 5 из 7 случаев), плоскоклеточная метаплазия бронхиолярного эпителия (у 4 больных), фибриновые тромбы (у 1 больной).

Прогноз больных с обострением ИЛФ очень плохой, госпитальная летальность, по данным проведенных исследований, колеблется от 53 до 86 % (в среднем 75 %) [4, 6–8]. Большинство больных в опубликованных работах находились на искусственной вентиляции легких. Основной причиной смерти больных с обострением ИЛФ является острая дыхательная недостаточность.

Медикаментозная терапия при обострении ИЛФ обычно включает стероиды и цитостатики. Данные об эффективности стероидов достаточно противоречивы: в исследовании *Y. Kondoh et al.* [5] стероиды позволили значительно улучшить состояние больных с обострением ИЛФ, в других исследованиях положительный эффект стероидов показан не был. Единодушного мнения о дозах стероидов также нет. Японские авторы рекомендуют проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (500–1 000 мг) в течение первых трех дней, с последующим переходом на более низкие дозы [11]. *Nishimura et al.* [17] на основе успешного опыта терапии больного с обострением ИЛФ рекомендуют назначение метилпреднизолона по схеме, принятой для терапии больных с фибропролиферативной фазой ОРДС: 2 мг / кг в течение 14 дней, с последующим снижением дозы. Среди перспективных иммуносупрессивных препаратов для терапии обострения ИЛФ, в последнее время большое внимание уделяется циклоспорино. В небольшом ретроспективном исследовании *S. Homma et al.* [18] терапия циклоспорином в дозе 1–2 мг / кг / с привела к уменьшению летальности больных: среди 9 больных, получавших циклоспорин, выжило 6 больных (67 %). Эти данные выглядят очень обнадеживающе по сравнению со среднестатистическими показателями летальности больных с обострением ИЛФ. В работе *S. Sakamoto et al.* [19] средняя выживаемость среди больных с обострением ИЛФ, получавших циклоспорин, составляла 285 дней, а в контрольной группе — 60 дней.

Литература

1. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия. Пульмонология 2005; 4: 65–69.
2. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Roentgenol 1997; 168: 79–83.
3. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. Eur. Respir. J. 2003; 22: 821–826.
4. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 277–304.
5. Enomoto T., Kawamoto M., Kunugi S. et al. Clinicopathological analysis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis which became acutely exacerbated after video-assisted thoracoscopic surgical lung biopsy. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2002; 40: 806–811.
6. Gong M.N., Mark E.J. Case 40-2002 — A 56-year-old man with rapidly worsening dyspnea. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 2149–2157.
7. Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. Tohoku J. Exp. Med. 1994; 174: 379–386.
8. Homma S., Sakamoto S., Kawabata M. et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. Internal Med 2005; 44: 1144–1150.
9. Hubbard R., Johnston I., Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. Chest 1998; 113: 396–400.
10. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. Eur. Respir. J. 2006; 27: 143–150.
11. Kondoh Y., Taniguchi H., Kawabata Y. et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological findings in three cases. Chest 1993; 103: 1808–1812.
12. Martinez F.J., Safrin S., Weycker D. et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Ann. Intern. Med. 2005; 142: 963–967.
13. Nishiyama O., Shimizu M., Ito Y. et al. Effect of prolonged low-dose methylprednisolone therapy in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir. Care 2001; 46: 698–701.
14. Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli S.A., King T.E. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. Am. J. Med. 1990; 4: 396–404.
15. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. Chest 2005; 128: 3310–3315.
16. Sakamoto S., Homma S., Takaya H. et al. Cyclosporin: a treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005; 128 (suppl): 129S.
17. Sugino S., Kanaya N., Namiki A. A case of acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia after pneumonectomy. Masui 2000; 49: 187–190.
18. Ultz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. Eur. Respir. J. 2001; 17: 175–179.
19. Yoshizawa Y. Idiopathic pulmonary fibrosis — acute exacerbation and lung cancer associated with pulmonary fibrosis. JMAJ 2003; 46: 490–496.

Поступила 11.07.06
© Коллектив авторов, 2006-08-04
УДК 616.24-003.4-053.8



Европейское респираторное общество активно поддерживает развитие направления, связанного с разработкой новых диагностических и лечебных подходов к больным, страдающим раковыми заболеваниями. Одна из основных проблем в этой области — поиск новых диагностических тестов, имеющих молекулярно-генетическое, молекулярно-биологическое направления, а также современные методы имидж-диагностики. В частности, это активация теломеразы при аденокарциноме, что является одним из маркеров, позволяющих выявлять больных с начальными процессами дисплазии эпителиальных клеток. Данный метод достаточно перспективен.

Специалисты Западной Европы и США уделяют большое внимание вопросам диагностики мезотелиомы. В значительной степени этот опухолевый процесс связывают с проблемой воздействия асбестовой пыли, с поступлением в дыхательные пути человека волокон асбеста, их аккумуляцией вначале в альвеолярных макрофагах и в последующем — непосредственно в плевральной полости. Влияние этого минерала на организм человека считается одним из факторов риска развития мезотелиомы. Наши отечественные специалисты хоро-

шо знают об этом, ведь Россия является мировым лидером в производстве асбеста. В нашей стране отсутствуют тонкие методы диагностики мезотелиомы, которые более развиты на Западе, поэтому наши врачи стремятся уделять пристальное внимание проблеме диагностики этого типа рака.

Одним из агрессивных факторов риска онкологических легочных заболеваний является, конечно, курение табака. Проводились крупные исследования по ингибированию фосфодиэстеразы 4-го типа у пациентов, подвергающихся воздействию табачного дыма.

Остро стоит проблема загрязнения окружающей среды различного рода поллютантами и их воздействия на дыхательные пути, особенно у детей. Ведь, собственно говоря, в раннем возрасте, возможно, закладывается именно то, что в последующем и определяет предуготовленность дыхательных путей человека к развитию неопластических процессов.

Несколько в стороне стоят исследования, связанные с новым поколением β_2 -адренорецепторов. Изучение их природы подводит к открытию принципиально новых лекарственных средств, регулирующих тонус дыхательных путей.