



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

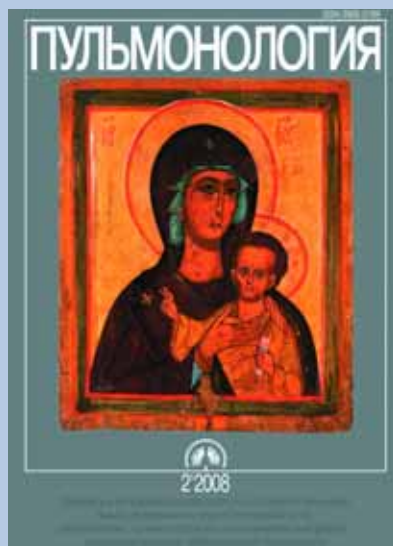
Редакционная колонка

Среди проблем респираторной медицины и внутренней медицины в целом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является предметом многочисленных исследований и дискуссий, и каждый год эта тема приобретает новые оттенки. В частности, в настоящее время активно обсуждается проблема сочетания ХОБЛ и других патологий — в первую очередь, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца). Впервые были обоснованы клинические различия между ХОБЛ, сопровождаемой сопутствующими патологиями, и ХОБЛ как системным заболеванием. Такие осложнения, как изменение массы тела, похудание, остеопороз и некоторые другие, относятся к разряду системных проявлений. Вместе с тем при ХОБЛ достаточно часто возникают сопутствующие заболевания, такие как сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, артериальная гипертензия и др.; они могут как влиять на течение основной патологии, так и утяжеляться под его воздействием. Эту новую концепцию трактовки заболевания врачам предстоит освоить и внедрять на практике при ведении конкретных больных.

Целый ряд статей, опубликованных во 2-м номере журнала "Пульмонология" за 2008 г., отражают тенденции системного подхода к заболеванию, вопросы сочетанной патологии при обструктивных заболеваниях органов дыхания — в отношении как ХОБЛ, так и бронхиальной астмы (БА). Статья *О.В.Козиной и др.* посвящена оценке активности оксида азота и процессов перекисного окисления липидов в дыхательных путях при различных клинических формах БА и взаимосвязи этих процессов с нарушениями функции внешнего дыхания, в работе *С.А.Борута и др.* обсуждается роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у пациентов с БА. К особенностям артериальной ригидности при БА обращаются *Б.И.Гельцер и др.*, значение доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных БА рассматривается в статье *В.Л.Баранова и др.* Хотелось бы привлечь внимание читателей к статье *Л.А.Горячкиной и др.*, которая посвящена экспертизе БА у подростков-допризывников. Это очень сложная тема, требующая тщательного изучения, и кафедра, возглавляемая проф. *Л.А.Горячкиной*, является одним из центров, на который возложена экспертная оценка БА. Аспекты профессионально обусловленных заболеваний дыхательных путей изучаются в работах *П.Н.Любченко и др.* и *Л.З.Ахмадишиной с соавт.*

Главный редактор журнала "Пульмонология"

А.Г.Чучалин



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

На обложке Богоматерь Петровская. XVI в.

На иконе изображены погрудно Богоматерь и младенец Христос. Запоминается оберегающий жест Марии, которая обнимает обеими руками младенца, как бы укрывая его.

По преданию первая икона такого типа была написана в 1307 г. игуменом одного из монастырей Волыни. Игумена звали Петром. В скором времени он был избран русским митрополитом. Он активно поддерживал московских князей в их борьбе за великое княжение, перенес свою резиденцию из Владимира в Москву, что сразу повысило статус города. Икона, написанная Петром, была поставлена в построенном им же московском Успенском соборе (находился на месте нынешнего Успенского собора в Кремле). Перед иконами Петровской и Федоровской в 1613 г. состоялось избрание на российский престол юного Михаила Федоровича Романова. Публикуемая икона Богоматери Петровской была написана в XVI в. и воспроизводит знаменитый образец. Она является выносной или, иначе говоря, запрестольной. Она имеет снизу рукоять, посредством которой закрепляется в специальной подставке. Устанавливается с восточной стороны за престолом в алтаре.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания5

Оригинальные исследования

Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Шмелева Н.В.

Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола15

Баранов В.Л., Харитонов М.А., Хрусталева М.И.

Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмой20

Волкова Л.И., Капитанова Д.В.

Эффективность небулайзерной терапии суспензией будесонида в лечении обострения бронхиальной астмы25

Балаганская М.А., Волкова Л.И., Польща Н.Г., Чиган А.В., Цзин Н.В., Барановская С.В.

Распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения г. Томска34

Боруца С.А., Шахнис Е.Р., Омеляненко М.Г.

Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой38

Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А.

Использование функциональных проб в оценке артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой42

Любченко П.Н., Стоцкая Т.В., Кабанова Т.Г.

Профессиональная бронхиальная астма в постконтактном периоде: возможности контроля47

Козина О.В., Андрушкевич В.В., Сазонов А.Э., Петрова И.В., Егоров В.А., Комякова Е.В., Чусова Н.Н., Юсубов М.С., Огородова Л.М.

Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме52

Лобанов А.А., Шустиков И.А.

Эффективность небулизаций электролизного раствора серебра у больных ХОБЛ58

Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б.

Клинико-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронической сердечной недостаточности62

Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Кочетова О.В., Мингазова С.Р., Бакиров А.Б., Викторова Т.В.

Профессиональный хронический бронхит: роль полиморфных вариантов генов ферментов-антиоксидантов в формировании предрасположенности к заболеванию68

Гучев И.А., Козлов Р.С.

Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование73

Новикова Л.Н., Лебедева Е.С., Двораковская И.В., Заколдаева Т.В., Данилов Л.Н.

Оценка влияния антибиотиков на развитие экспериментального блеомицинового пневмофиброза82

Добрых В.А., Мун И.Е., Гнатюк О.П. Диагностическое значение исследования экспирации эндогенных нелетучих веществ	86
Любимов Г.А., Скобелева И.М., Сахарова Г.М., Суворов А.В. К вопросу об информативности кривой "поток—объем" форсированного выдоха	91
Обзоры	
Гавриш Т.В., Гавриш И.В. Провокационные бронхотесты в функциональной оценке состояния респираторной системы квалифицированных спортсменов	98
Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL	105
Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д., Дубина М.В. Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы	111
Лекции	
Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Фролова Ю.В., Аристархова О.Ю., Лукашов М.И. Клинико-морфологические сопоставления как компонент совершенствования врачебного мастерства	117
Заметки из практики	
Акопов А.Л., Семенов Д.В., Карев А.В., Филиппов Д.И., Трубкин В.Е. Хроническая ишемия почек как причина плеврального выпота	126
Новости ERS	128

Contents

Editorial

Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities	5
---	---

Original studies

Goryachkina L.A., Nenasheva N.M., Totikova M.Ch., Shmeleva N.V. Features of bronchial asthma in male adolescents	15
Baranov V.L., Kharitonov M.A., Khrustaleva M.I. Comparative characterization of Doppler echocardiography for detection of diastolic function in asthma patients	20
Volkova L.I., Kapitanova D.V. Efficacy of nebulized therapy of bronchial asthma exacerbation with budesonide suspension	25
Balaganskaya M.A., Volkova L.I., Polsha N.G., Chigan A.V., Tszin N.V., Baranovskaya S.V. Prevalence of adult asthma at Tomsk	34
Boruta S.A., Shakhnis E.R., Omelyanenko M.G. Role of endothelial dysfunction in pathogenesis of pulmonary hypertension in bronchial asthma patients	38
Geltser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. Application of functional tests to estimate arterial stiffness in asthmatic patients ...	42

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),
Путлов 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:

Представительство компании Boehringer
Ingelheim Pharma GmbH (Австрия)
в г. Москве
ЗАО "ГласкоСмитКляйн Трейдинг" (Россия)
Представительство компании AstraZeneca
UK Ltd. (Великобритания) в г. Москве

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32
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"

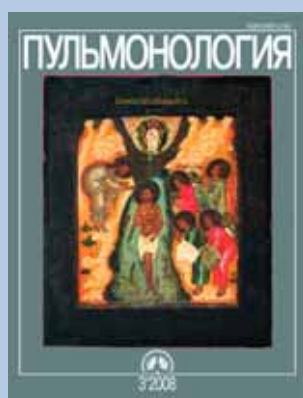
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук.
http://vak.ed.gov.ru

Ответственный редактор О.В.Дергачева
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 07.05.2008. Формат 60 x 90 1 / 8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 545
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2008

Liubchenko P.N., Stotskaya T.V., Kabanova T.G. Occupational bronchial asthma in the post-exposure period: possibilities to control	47
Kozina O.V., Andrushkevich V.V., Sazonov A.E., Petrova I.V., Egorov V.A., Komyakova E.V., Chusova N.N., Yusubov M.S., Ogorodova L.M. Clinical and biochemical aspects of development of bronchial obstruction in asthma	52
Lobanov A.A., Shustikov I.A. Efficiency of nebulizations of ionized silver solution in patients with chronic obstructive lung disease	58
Shoikhet Ya.N., Klester E.B. Clinical and functional cardiovascular disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure ..	62
Akhmadishina L.Z., Korytina G.F., Kochetova O.V., Mingazova S.R., Bakirov A.B., Viktorova T.V. Occupational chronic bronchitis: the role of polymorphic variants of antioxidant enzyme genes for susceptibility to the disease	68
Guchev I.A., Kozlov R.S. Safety and efficacy of different drug forms of amoxicillin / clavulanic acid in treatment of lower respiratory tract infections in adults: an open prospective randomized trial	73
Novikova L.N., Lebedeva E.S., Dvorakovskaya I.V., Zakoldaeva T.V., Danilov L.N. Investigation of effects of antibiotics on experimental bleomycin-induced pulmonary fibrosis	82
Dobrykh V.A., Mun I.E., Gnatjuk O.P. Diagnostic value of measurement of exhaled endogenous nonvolatile substances	86
Lyubimov G.A., Skobeleva I.M., Sakharova G.M., Suvorov A.V. To the informative value of flow-volume curve in forced expiration	91
Reviews	
Gavrish T.V., Gavrish I.V. Challenge bronchomotor tests in functional assessment of respiratory system in sportsmen	98
Ogorodova L.M., Petrovsky F.I. Striving for asthma control: new results of GOAL study	105
Trofimov V.I., Mironova Zh.A., Yantchina E.D., Dubina M.V. Pharmacogenetic aspects of severe asthma	111
Sections	
Verkin A.L., Zayratyants O.V., Vovk E.I., Frolova Yu.V., Aristarkhova O.Yu., Lukashov M.I. Clinical and morphological comparisons as a part of a physician's mastering	17
Practical notes	
Akopov A.L., Semenov D.V., Karev A.V., Philippov D.I., Trubkin V.E. Chronic renal ischemia as a cause of pleural effusion	126
ERS news	128



Читайте в следующем номере:

Химиотерапия туберкулеза легких

Мишин В.Ю.

Модель подготовки врача респираторной медицины

Чучалин А.Г.

Клинические проявления и эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий в противотуберкулезных учреждениях ФСИН России

Кононец А.С., Сафонова С.Г., Сидорова С.В. и др.



А.Г. Чучалин

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.G. Chuchalin

Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом, входит в группу ведущих хронических заболеваний; на их долю приходится более 30 % среди всех других форм патологии человека. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к заболеваниям с высоким уровнем социального бремени, она широко распространена как в развитых, так и в развивающихся странах. По прогнозу на период до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. В то же время ожидается снижение уровня летальности от инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, туберкулеза и т. д.

Современная концепция ХОБЛ, разработанная экспертами ВОЗ (GOLD, 2006 г.), основана на том, что это заболевание можно предотвратить (первичная профилактика) и достаточно успешно лечить (вторичная профилактика). Часто тяжесть течения и прогноз ХОБЛ определяются экстрапульмональными проявлениями болезни. Необходимо подчеркнуть, что лечебные и профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает.

В клинической практике необходимо различать заболевания, проявившиеся при естественном течении ХОБЛ. К ним можно отнести группу сердечно-сосудистых патологий, остеопороз и другие. Другой клинический сценарий может развиваться у пациентов, длительно страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, к которым присоединяются обструктивные нарушения вентиляционной функции легких. Часто появление одышки у этой категории больных связано не столько с сердечной, сколько с дыхательной недостаточностью или же с сочетанными проявлениями сниженной функции как легких, так и сердца.

Среди достаточно многообразных клинических проявлений ХОБЛ необходимо выделить те стадии основной патологии, при которой возникают признаки системного заболевания. Абнормальный по

своей природе воспалительный процесс изначально локализуется в дыхательных путях и легочной паренхиме, но на определенных стадиях болезни проявляются его системные эффекты. Табакокурение относится к факторам риска, способствующим развитию и прогрессированию ХОБЛ, но с ним также связано возникновение патологических процессов в легких и системных воспалительных реакций: системного окислительного стресса, дисфункции эндотелия сосудов, возрастания активности прокоагулянтных факторов, амплификации онкогенов и других.

На рис. 1 представлена работа Миши Будникова, удостоенная первой премии на конкурсе, проведенном во время Конгресса врачей-пульмонологов в 2002 г. Миша в то время обучался в художественной школе г. Волгограда, которую посещали дети, больные бронхиальной астмой (БА). Возможно, поэтому мальчик избрал темой для своего рисунка пагубное влияние табака на легкие человека.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ являются: кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, васкулопатии малого круга кровообращения, инфекционные заболевания дыхательных путей и онкологические заболевания.

Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, ведущей к развитию внезапной смерти, является нарушение ритма. Данная



Рис. 1. Рисунок Миши Будникова, удостоенный 1-й премии на Конгрессе врачей-пульмонологов, Волгоград, 2002 г.

клиническая проблема нуждается в более глубоком анализе, чем проведенный в настоящее время.

Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ. Однако следует отметить вариабельность сведений, представленных в литературе. Значительные колебания данных по аритмиям у больных ХОБЛ объясняются различными популяциями участвующих в исследовании пациентов, фазами заболевания и степенью выраженности клинических проявлений ХОБЛ, а также методическими условиями регистрации и мониторирования ЭКГ. Несомненно, большую роль играют сопутствующая ИБС и наличие левожелудочковой недостаточности. Другой важной причиной возникновения эпизодов аритмии при ХОБЛ является прием определенных лекарственных средств: теofilлина, дигоксина, агонистов β -рецепторов. С учетом многообразия перечисленных условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ дать полную характеристику данной клинической проблемы затруднительно. Однако в последние годы намечился и определенный прогресс в ее изучении.

Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь с смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых — *Copenhagen City Heart Study* [1]. В этом уникальном эпидемиологическом исследовании было показано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой нарушения ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при значении объема форсированного выдоха за 1-ю с (FEV_1) < 60 %. Контрольную группу составили больные ХОБЛ с показателями FEV_1 > 60 %.

При обострении ХОБЛ внезапная смерть встречается относительно часто. *L.Fuso et al.* исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ, поступивших в университетскую клинику [2]. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14 %; логистический регрессионный анализ установил 4 независимых фактора риска летального исхода: возраст, значение альвеолоартериального градиента > 41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

В последние годы проблема аритмий у больных ХОБЛ при различных стадиях заболевания и периода обострения привлекает все больше внимание. Так, в исследовании *R.E.Kleiger et al.* аритмия встречалась в 84 % случаев, суправентрикулярная тахикардия — в 52 %; преобладали желудочковые формы нарушения (74 %) [3]. Авторы также пришли к заключению, что снижение показателей FEV_1 является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов.

В другом исследовании, проведенном *H.T.Shih et al.*, было показано, что при выраженной гипоксемии у больных ХОБЛ суправентрикулярная тахикардия регистрировалась более чем в 69 % случаев, часто выявлялись желудочковые формы нарушения ритма сердца (83 %), особенно у пациентов с периферическими отеками ног, гиперкапнией и другими признаками легочного сердца [4]. Эти наблюдения позволили авторам сделать вывод о том, что при развитии легочного сердца у больных ХОБЛ можно прогнозировать возникновение желудочковых аритмий, которые могут являться причиной внезапной смерти.

Однако количество эпидемиологических исследований по вопросу аритмий у больных ХОБЛ явно недостаточно; остается много нерешенных вопросов: в частности, практически не изучена роль вторичной легочной гипертензии, а также влияние лекарственных препаратов, назначаемых кардиологическим больным с целью контроля артериального давления, ритма сердечных сокращений, — β -блокаторов. Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакториальный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, которые назначаются таким пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, артериальную гипертензию, дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Среди прочих аритмогенных факторов также указываются гипокалиемия, гипомagneзиемия, респираторный ацидоз.

Среди значительного многообразия лекарственных средств, которые применялись при ХОБЛ, наиболее изучены аритмогенные эффекты теofilлина и его дериватов. С назначением ксантиновых дериватов связывают такие аритмии, как синусовая тахикардия, преждевременные предсердные сокращения, суправентрикулярная тахикардия, предсердная фибрилляция, унифокальная и мультифокальная предсердная тахикардия, желудочковые аритмии. Возникновение как предсердных, так и желудочковых аритмий находится в прямой зависимости от концентрации теofilлина в сыворотке крови. Терапевтическое окно теofilлина колеблется в пределах 10–15 мг/л. Токсическим эффектам данного препарата могут способствовать табакокурение, прием макролидов, антигистаминных лекарственных средств. Определенное значение в развитии аритмогенных эффектов теofilлина имеют возраст и такие сопутствующие заболевания, как ИБС, патологии печени и некоторые другие.

В исследовании *G.Bittar et al.* изучалась связь между концентрацией теofilлина в сыворотке крови и развитием эпизодов аритмий у 100 больных ХОБЛ, поступавших в клинику в период обострения заболевания [5]. В возникновении аритмий учитывались многие факторы: концентрация дигоксина, β_2 -агонистов, концентрация калия и целый ряд других параметров. Авторы пришли к выводу, что аритмогенные эффекты обусловлены, в первую очередь,

приемом теofilлина. Аритмии сердца, некоторые из которых были отнесены к угрожающим жизни (например, желудочковая тахикардия, политопная желудочковая экстрасистолия и др.), развивались даже на фоне терапевтической концентрации теofilлина.

Следует обратить особое внимание на период обострения ХОБЛ, когда у тяжелых больных развивается дыхательная недостаточность, нарастают проявления гипоксемии, и врачи включают в лечебные программы аминофиллин внутривенно. На этом этапе создаются условия для проявления аритмогенного действия аминофиллина. Борьба с гипоксемией является важной частью терапии ХОБЛ, которая позволяет не только вывести пациента из состояния обострения, но и предотвратить нежелательные побочные реакции значительной группы лекарственных средств, включая теofilлин и его дериваты.

Следующую группу препаратов, широко применяемых при ХОБЛ, составляют агонисты β -рецепторов. В повседневной клинической практике наиболее часто используется салбутамол; его назначают в виде дозированных ингаляций, раствор салбутамола в дозе 5 мг ингалируют через небулайзер, вводят внутривенно в виде раствора. Мало учитывается тот факт, что посредством небулайзера салбутамол применяется в достаточно высокой дозе — 2,5–5 мг, и в особо тяжелых случаях его доза может быть еще выше. При приеме высоких доз препарата он оказывает влияние на активность синусового узла: меняется взаимоотношение временных параметров фаз электрофизиологической активности и покоя. Салбутамол увеличивает время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, снижая рефрактерное время возбудимости узла, а также миокарда. Все перечисленное позволяет отнести салбутамол к лекарственным средствам с проаритмогенным эффектом.

Однако в общей клинической практике с назначением салбутамола не связывают развитие серьезных нарушений ритма сердечных сокращений. Метаанализ 33 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных исследованию воздействия β -агонистов при ХОБЛ, показал, что однократное применение лекарственного средства приводит к увеличению числа сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 9 мин^{-1} . К другим эффектам относится снижение концентрации калия в среднем на $0,36 \text{ ммоль/л}$ и хлора на $0,18\text{--}0,54 \text{ ммоль/л}$. β -адренергические агонисты ассоциируют с нежелательными эффектами в работе сердца, в основном это связано с их влиянием на возникновение синусовой тахикардии [6]. Потенциально эту группу препаратов необходимо рассматривать как лекарственные средства, имеющие следующие нежелательные действия: они увеличивают синусовую тахикардию, выявляют или усугубляют ишемию миокарда, сердечную недостаточность, сердечные аритмии и могут стать причиной внезапной смерти. Следует подчеркнуть, что указанные побочные эффекты особенно часто проявляются у тех больных, у которых ХОБЛ

протекает на фоне сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания.

В последние годы внимание приковано и к побочным эффектам длительно действующих β -агонистов (ДДБА). Дискуссия возникла после обсуждения случаев внезапной смерти в афроамериканской популяции больных, получавших сальметерол. Современная трактовка полученных данных основана на оценке синдрома QT. При увеличении интервала QT $> 0,45 \text{ мс}$ ДДБА способны оказывать аритмогенное действие. Эти изменения могут носить врожденный характер или же приобретаться человеком в процессе приема лекарственного средства; клинический опыт последних лет лег в основу современных клинических рекомендаций. При назначении ДДБА рекомендуется выполнять ЭКГ и измерять продолжительность интервала QT. В тех случаях, когда продолжительность QT $> 0,45 \text{ мс}$, не рекомендуется назначать ДДБА на длительное время. Если пациенты применяют данные препараты регулярно, рекомендуется по истечении 1 месяца исследовать с помощью ЭКГ продолжительность интервала QT; если он стал превышать указанные физиологические параметры, следует отказаться от дальнейшего применения β -агонистов.

Автономная дисфункция сердца проявляется в удлинении интервала QT. Синдром удлиненного интервала QT носит как врожденный, так и приобретенный характер. На рис. 2 и 3 представлены серии ЭКГ, демонстрирующие синдром пролонгированного интервала QT и развитие желудочковой тахикардии. Здесь можно проследить трансформацию комплекса QRS, которому предшествовало удлинение интервала QT. На этот процесс оказывают влияние различные факторы. Среди них — врожденные нарушения проводящей системы автономной сердечной деятельности (синдромы *Jervell*, *Lange–Nielsen*, *Romano–Ward*), а также идиопатические нарушения проводимости. В случаях приобретенного пролонгированного



Рис. 2. Желудочковая тахикардия типа "пируэт" (*torsade de pointes*) — атипичная, быстро развивающаяся и необычная форма желудочковой тахикардии, которая характеризуется постоянным изменением оси полиморфных комплексов QRS



Рис. 3. Полиморфная желудочковая тахикардия *torsade de pointes*, связанная с удлинением интервала QT. Запуск тахикардии предшествует укорочению интервала RR за счет парной желудочковой экстрасистолы, компенсаторная пауза которой сменяется длинным запускаящим циклом

интервала QT большое значение придается метаболическим расстройствам: гипокалиемии, гипомagneзиемией, гипокальциемией, гипотиреозу, анорексии. На длительность интервала QT может оказывать влияние прием некоторых лекарственных средств: хинидина, амиодарона, соталола, дизопирамида, антимикробных препаратов (макролидов, пентамидина, фторхинолонов), антигистаминных препаратов, лекарственных средств с психотропным эффектом.

Относительно мало изучена связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОБЛ, с дисфункцией левого желудочка и возникновением желудочковых аритмий. В работе *R.A. Incalzi et al.* у больных ХОБЛ исследовали связь между функцией левого желудочка и сердечными аритмиями [7]. Желудочковая аритмия мониторировалась в течение 24 ч, исследование повторялось по мере того, как происходило улучшение клинических проявлений дыхательной недостаточности. Диастолическая дисфункция левого желудочка является одним из факторов, способствующих развитию желудочковых аритмий. Авторы обнаружили прямую зависимость между выраженностью проявлений дыхательной недостаточности и диастолической дисфункцией левого желудочка, в то время как показатели газового состава крови и клиническая картина не коррелировали с аритмическими эпизодами. В клинической практике рекомендуется дать более детальную диагностическую оценку возникшим эпизодам желудочковых аритмий, возникших на фоне диастолической дисфункции левого желудочка, т. к. за этими проявлениями могут скрываться ишемия миокарда, безболевые формы стенокардии и перегрузка правого желудочка при формировании легочного сердца. Необходимо подчеркнуть, что при развитии аритмии всегда происходит и ухудшение клинических проявлений респираторной недостаточности. *T.H. Cheong et al.* установили, что при максимальной нагрузке у больных ХОБЛ не возникают новые аритмические эпизоды [8]. К большому сожалению, исследователи нарушений ритма сердечных сокращений, возникающих у больных ХОБЛ, впоследствии к этой теме не обращались.

Особое место в изучении аритмий сердца у больных ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными морфологическими признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений являются дискретность зубца Р по крайней мере в 3 формах, которая лучше регистрируется в отведениях I, II и III, ЧСС $> 100 \text{ мин}^{-1}$, разные интервалы Р-Р и Р-Р, R-R.

Мультифокальная предсердная тахикардия в значительной степени ассоциируется с развитием дыхательной недостаточности — в противовес мнению, что ее возникновение связано с функциональными изменениями в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появлении этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным.

Лечебные программы аритмий сердечной деятельности у больных ХОБЛ имеют целый ряд особенностей. Важное место отводится коррекции кис-

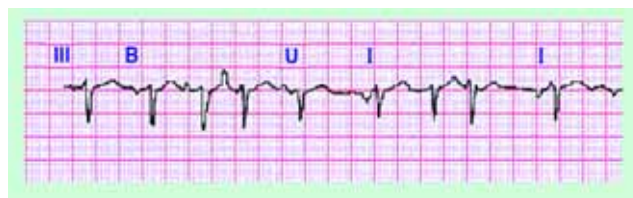


Рис. 4. Мультифокальная предсердная тахикардия

Примечание: зубец Р в III отведении. Представлено 3 морфологических варианта: В — бифазный, U — вертикально расположенный, I — инвертированный зубец.

лотно-щелочного равновесия, а также гипокалиемии, гипомagneзиемией, терапии кислородом. Принципиально значимы лечебные мероприятия, направленные на профилактику или лечение ишемии миокарда. Необходимо исключить препараты, которые могут влиять на удлинение интервала QT. К ним относятся макролиды, антигрибковые и антигистаминные средства. Обычно рекомендуют отказаться от назначения теофиллина и его дериватов, если посредством ЭКГ выявляется удлинение интервала QT.

Специфическая антиаритмическая терапия значительно варьирует в зависимости от тяжести клинических проявлений ХОБЛ, сопутствующих заболеваний и целого ряда индивидуальных реакций каждого больного. Пациенты, у которых при проведении ЭКГ регистрируется асимптоматическая вентрикулярная аритмия, как правило, не нуждаются в назначении специальных лекарственных средств, по крайней мере, необходимо придерживаться сдерживающей тактики в назначении лечения. При развитии клинических симптомов — гемодинамического коллапса, ишемии миокарда, острой левожелудочковой недостаточности — показана кардиоверсия. Наиболее часто избираются антиаритмические препараты класса IA: хинидин, прокаинамид и дизопирамид. В 2006 г. Американское и Европейское общества кардиологов выработали совместные рекомендации по лечению фибрилляций предсердий у больных с обструктивными заболеваниями легких. В этом документе подчеркивается большое значение борьбы с гипоксемией, ацидемией; преимущество отдается недигидропиридиновой группе блокаторов кальциевых каналов — дилтиазему, верапамилу. Также указывается, что следует избегать назначения теофиллина, β -агонистов, β -блокаторов, аденозина.

При суправентрикулярной тахикардии хорошо зарекомендовало себя назначение блокаторов кальциевых каналов, амиодарона, дигиталиса, флекаида. Наибольший антиаритмический эффект достигался при внутривенном введении верапамила. При мультифокальной предсердной тахикардии предпочтение отдается верапамилу, также рекомендуется применение метопролола. Обсуждая антиаритмическую терапию пациентов с ХОБЛ, необходимо подчеркнуть роль верапамила, который чаще всего назначается этой категории больных. Важной особенностью такой терапии является выполнение условий протокола ее назначения. Верапамил изначально вводится внутривенно в дозе 1 мг. Эффективность антиаритмического действия оценивается

через 1-2 мин, при неэффективности дозу можно увеличить до 4 мг, которые вводят медленно в течение 5 мин. Если антиаритмический эффект не наступил и проведение по атриовентрикулярному узлу не нарушено, можно дополнительно ввести дозу 5 мг. Интервал между введением верапамила должен составлять 10 мин, и при этом необходимо мониторное ЭКГ-наблюдение. При достижении антиаритмического эффекта терапию необходимо продолжить, назначив верапамил *per os* по 80 мг каждые 6 ч.

Из всех существующих β -блокаторов предпочтительнее необходимо отдать метопрололу, который назначают в дозе по 50–100 мг 2 раза в сутки. Ведутся исследования безопасности применения эсмолола у больных с обструктивными нарушениями функции дыхания.

Сочетание артериальной гипертензии и ХОБЛ достаточно распространено в клинической практике. Часто больные с этими формами сочетанных болезней входят в одну и ту же возрастную группу. Трудности ведения этой категории пациентов связаны, в первую очередь, с тем, что некоторые антигипертензионные лекарственные средства могут вызывать эффект бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение ХОБЛ. Общие рекомендации основаны на предельно осторожном назначении β -блокаторов, в меньшей степени эта тактика распространяется на группу ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Необходимо подчеркнуть патогенетическую роль гипоксемии в развитии артериальной гипертензии. В отечественной науке проблему пульмоногенной артериальной гипертензии разрабатывал Н.М. Мухарьямов. При ведении больных с ХОБЛ и признаками дыхательной недостаточности лечение артериальной гипертензии необходимо начинать с ингаляций кислородом и пытаться улучшить вентиляционные показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Ингаляции кислородом или же более активная респираторная поддержка (неинвазивная вентиляция легких, а также комбинированная ингаляционная терапия β -агонистами и кортикостероидами) часто позволяют добиться положительных результатов в контроле над течением артериальной гипертензии.

В настоящее время существуют обширные данные по вопросу эффективности и безопасности β -блокаторов в лечении больных БА и ХОБЛ. Если у пациентов имеются признаки обратимой обструкции дыхательных путей, то с высокой степенью вероятности β -блокаторы будут проявлять эффекты бронхоконстрикции и, более того, содействовать развитию резистентности к действию агонистов β -рецепторов. Такими свойствами обладают β -блокаторы, которые назначают в виде глазных капель при лечении глаукомы. Клиническая эффективность селективных β_1 -блокаторов была изучена S. Salpeter et al.: авторы выполнили метаанализ, в который вошли данные рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований [9]. Изучались результаты однократного применения кардиоселективных β -блокаторов и их влияние на

FEV₁, также оценивалась эффективность агонистов β -рецепторов короткого действия. Были проанализированы 19 исследований однократного приема β -блокаторов и 10 исследований, в которых данная группа лекарственных средств применялась длительно. Снижение FEV₁ было отмечено в 7,9 % случаев, однако ответ на прием бронхорасширяющих препаратов был эффективным у > 13 % пациентов. Авторы метаанализа делают вывод, что кардиоселективные β -блокаторы не вызывают заметного ухудшения вентиляционной функции при бронхообструктивном синдроме. Однако следует подчеркнуть, что речь шла о больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции. Эту группу препаратов целесообразно сохранять при лечении ИБС, артериальной гипертензии.

Длительный прием β -блокаторов также не сопровождался ухудшением функции дыхания у больных ХОБЛ. Точный механизм развития бронхоконстрикции после назначения этих препаратов недостаточно изучен. Предполагается, что в развитии бронхоспазма участвует парасимпатический отдел нервной системы, поэтому с профилактической целью показано назначение ипратропиума бромид [10]. ИАПФ вызывают сухой непродуктивный кашель более чем в 20 % случаев, и у некоторых больных даже могут развиваться типичные приступы БА. Эта группа лекарственных средств не может рассматриваться как терапия I-й линии в лечении артериальной гипертензии у больных ХОБЛ. Альтернативой являются блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эти препараты не провоцируют развитие кашля, не описаны случаи ятрогенной БА. По своей эффективности и безопасности они могут быть сопоставимы с блокаторами кальциевых каналов.

Диуретики — другая группа лекарственных средств, которая широко применяется в лечении артериальной гипертензии. Однако их длительный прием может приводить к таким нежелательным явлениям, как гипокалиемия, гипомagneзиемия, которые усиливаются в результате постоянного применения агонистов β -рецепторов и глюкокортикостероидов (ГКС). Другая проблема, которая усугубляется при назначении диуретиков у больных ХОБЛ, — это их негативное влияние на метаболический алкалоз. Декомпенсированные формы метаболического алкалоза могут сопровождаться супрессией вентиляционного драйва, что приводит к увеличению степени гипоксемии. Из существующих разнообразных лекарственных средств с диуретическим эффектом рекомендуется назначать умеренные дозы гидрохлортиазида (до 25 мг). Его низкие дозы могут оказаться эффективнее, чем быстрое, но более опасное в силу побочных реакций действие других групп препаратов-диуретиков.

Лидирующую роль в терапии артериальной гипертензии у больных ХОБЛ играют блокаторы кальциевых каналов. Широкое применение нашли производные дигидропиридина, такие как нифедипин. Препараты этой группы, как правило, позволяют достаточно быстро установить контроль над

артериальной гипертонией. Следует также подчеркнуть их положительное влияние на регуляцию тонуса гладких мышц бронхов, эффект ингибиции дегрануляции тучных клеток и потенцирование дилатационного эффекта β -агонистов. Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертонии включают назначение блокаторов кальциевых каналов в качестве монотерапии или же в комбинации с низкими дозами тиазидовых производных.

Последняя группа лекарственных средств, которую следует обсудить, относится к блокаторам с симпатической активностью — агонистам α_2 -рецепторов. Такие препараты, как клонидин, метилдопа, должны с осторожностью назначаться при лечении артериальной гипертонии у этой категории больных.

ИБС и ХОБЛ достаточно часто являются сопутствующими заболеваниями. В клинической практике порой бывает трудно определить, какая из патологий в данной клинической ситуации является ведущей. Подтверждением этого положения служит исследование *S.Behar et al.* [11]. Основная цель этой работы состояла в том, чтобы диагностировать ХОБЛ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Авторы установили, что ХОБЛ выявлялась более чем в 7 % случаев и чаще наблюдалась у курильщиков. В этой же группе больных с сочетанной патологией были отмечены более высокая летальность и более высокий процент больных с развитием легочно-сердечной недостаточностью. В России *Л.И.Козловой* было выполнено исследование в группе больных ИБС, длительно получавших β -блокаторы. В течение 10 лет проводилось наблюдение более чем 300 пациентов, а в отдельных случаях — и до 15 лет. В течение всего этого периода кроме кардиологической программы динамически изучались параметры ФВД. С течением времени у большей части больных ИБС появились и обструктивные нарушения ФВД. Часто провоцирующим фактором было острое вирусное заболевание дыхательных путей. Основным вывод данной работы таков: длительный прием β -блокаторов может явиться фактором риска развития обструктивных нарушений ФВД. Бесспорно, остается неясным, происходят ли эти процессы в легких вследствие уже имеющихся изменений в дыхательной системе и β -блокаторы выступают как один из факторов риска или в основе столь распространенного развития обструкции дыхательной системы у больных ИБС лежит множество причин. Тем не менее необходимо констатировать, что чаще всего ХОБЛ сочетается с ИБС. *N.Ambrosino* указывает, что ИБС различной степени выраженности встречается практически у каждого второго больного ХОБЛ. Эти данные необходимо учитывать и в таких ситуациях, когда пациентов с эмфиземой готовят к редукции легочной ткани. Если не проведена оценка коронарного резерва, оперативное вмешательство вряд ли принесет желаемые положительные результаты. *S.F.Man et al.*, пришли к выводу, что ХОБЛ повышает фактор риска смертельного исхода у больных ИБС на 50 % [12]. С присоединением желудочковой аритмии опасность внезапной смерти возрастает.

Авторы указывают, что снижение FEV₁ на 10 % увеличивает вероятность смертельного исхода у больного с сочетанной патологией на 14 %. В исследовании *P.Jousilahti et al.* в течение 13 лет осуществлялось наблюдение 20 000 больных [13]. В результате был сделан вывод, что хронический бронхит является фактором риска развития коронарной болезни.

Большая роль отводится развитию гипоксемии, которая существенно ухудшает течение ИБС. Особенно пагубно сказывается снижение сатурации кислорода (SaO₂) до 80 % и продолжительность гипоксии более 5 мин. Наибольшей опасностью подвержены пациенты, у которых гипоксия сочетается с гиперкапнией. В лечебные мероприятия для таких больных обязательно включается терапия кислородом. Неоднократно было показано, что длительная терапия кислородом (время ингаляции — > 15 ч в сутки) значительно повышает выживаемость пациентов. Показаниями для длительных сеансов терапии кислородом являются: артериальное напряжение кислородом (PaO₂) — < 55 мм рт. ст. или SaO₂ — > 89 %; клинические признаки легочного сердца, декомпенсации правого желудочка, эритроцитоза (гематокрит — > 56 %); PaO₂ — < 60 мм рт. ст. и SaO₂ — < 90 % у больных ИБС. Особенно важны ингаляции кислородом в ночные часы, когда происходит ухудшение респираторной функции и снижается коронарный резерв.

Медикаментозная терапия при сочетанном течении ИБС и ХОБЛ относится к числу наиболее актуальных задач внутренней медицины. В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные адекватному выбору лекарственных средств у данной категории больных. При ХОБЛ наиболее часто назначают сальбутамол, салметерол, формотерол и их комбинации с ГКС. Группа симпатомиметиков оказывает значительное влияние на метаболизм миокарда (гипокалиемия, гипомагниемия), возрастает кислородная задолженность. С назначением этих препаратов связывают развитие аритмий, которые также могут возникать при назначении теофиллина, что уже обсуждалось выше. Предпочтение отдается комбинированным препаратам, в состав которых входят небольшие дозы β -агонистов и ГКС, и за счет спарринг-эффекта достигается их максимальное влияние на тонус гладких мышц дыхательных путей. Из существующих бронхорасширяющих лекарственных средств кардиотоксические свойства менее всего выражены у тиотропиума бромида. В данном случае β -блокаторы, которые относят к базовым лекарственным препаратам при лечении ИБС, назначают с большой осторожностью либо вовсе отказываются от них. В клинических рекомендациях высший приоритет отдается комбинированным $\alpha\beta$ -блокаторам — лабеталолу, карведилолу.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является клинической проблемой, свидетельствующей о неблагоприятном прогнозе у больных ХОБЛ. По данным *N.Ambrosino*, ХСН встречается более чем в 20 % случаев и, как правило, развивается на фоне ИБС, артериальной гипертонии, сахарного диабета

2-го типа, остеопороза. Ее диагностика связана с определенными трудностями, т. к. зачастую ХСН маскируется проявлениями острой или хронической дыхательной недостаточности. Выше уже обсуждалась проблема изменения центральной гемодинамики, возникающей в период обострения ХОБЛ, и характерное для этого состояния развитие диастолической дисфункции левого желудочка. По-видимому, проявления ХСН, обусловленные дисфункцией левого желудочка, встречаются чаще, чем у пациентов с ХОБЛ. Диагностика затруднена тем, что при дыхательной и сердечной недостаточности клинические проявления могут быть очень схожими. Так, ведущее место занимает одышка, интенсивность которой возрастает при физической нагрузке. Опытный врач, владеющий искусством сбора анамнеза, способен отметить некоторые особенности в ее клиническом проявлении. К таким признакам относятся ортопноэ, реакция на физическую активность, чувство нехватки воздуха и некоторые другие нюансы. Однако больные нуждаются в том, чтобы данная клиническая проблема получила четкое диагностическое разрешение. Диагностический алгоритм включает исследование кислородного пульса, проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, ЭКГ и ЭхКГ. Биохимическим маркером ХСН является определение уровня мозгового натрийпептического гормона, который у таких больных высоко специфичен. Реализация данной диагностической программы не носит академический характер. Наличие сердечной недостаточности и снижение фракции выброса можно рассматривать в качестве важных прогностических признаков, по которым можно планировать 5-летнюю выживаемость. *C.D. Tribouilloy et al.* исследовали отдаленные результаты пациентов, поступавших в госпиталь с впервые установленными признаками ХСН [14]. Наблюдая более 799 больных в течение 5 лет, авторы установили, что смертность в этой категории превысила 55 %. Особенно высокими показатели смертности были среди тех больных, у которых регистрировались низкие значения фракции выброса. При сочетании дыхательной и сердечной недостаточности прогноз продолжительности жизни пациентов неблагоприятен. Одним из методов, получивших развитие в последние годы в лечении этой категории больных, является применение неинвазивной вентилизации легких и длительная терапия кислородом. На этом фоне обычная терапия, которая назначается при ХСН, оказывается заметно более эффективной, по крайней мере, ближайший прогноз по выходу больного из обострения более благоприятен, если не проводить неинвазивную вентилизацию легких.

ХОБЛ — это заболевание, для которого характерна воспалительная реакция дыхательных путей. Воспалительный процесс по своей природе относится к абнормальным реакциям, в частности, это означает его персистирование, нередкие эпизоды обострений, которые и являются причиной прогрессирования заболевания. Среди сопутствующих заболева-

ний при ХОБЛ особое место отводится другим легочным патологиям. Негативное влияние на течение ХОБЛ оказывают инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательной системы.

Среди многообразных форм инфекционного процесса, локализующегося в дыхательных путях, наиболее распространены пневмонии. Этиология пневмоний у больных ХОБЛ, а также их клинические проявления зависят от многих факторов. Следует подчеркнуть значение дыхательной недостаточности, с нарастанием которой усиливается влияние грамотрицательных патогенов, среди которых лидирующее место занимает синегнойная палочка. В противоположность тяжелым формам ХОБЛ при легких на первое место выходят такие возбудители, как пневмококки, гемофильная палочка, моракселла и целый ряд других. В последнее время особо выделяются атипичные возбудители, а также легионеллы. В борьбе с инфекционными заболеваниями дыхательных путей у больных ХОБЛ все более важной становится вакцинапрофилактика, которая повышает устойчивость к таким возбудителям, как вирус гриппа, пневмококки, гемофильная палочка, т. е. самым распространенным возбудителям обострений ХОБЛ.

Другой клинической проблемой сочетанного течения ХОБЛ является БА. Принято считать, что такое сочетание встречается у ~ 10 % пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Клиническая практика свидетельствует о том, что изначально больной может наблюдаться по поводу ХОБЛ, но, по мере того как болезнь прогрессирует, может присоединиться БА. Чаще наблюдается противоположная картина, когда длительно текущую БА начинает сопровождать ХОБЛ. Подобный клинический вариант особенно характерен для больных с тяжелыми формами БА, у которых в воспалительный процесс часто вовлекается терминальный отдел дыхательной трубки. При внешнем сходстве в лечебных программах ХОБЛ и БА имеются различия, касающиеся выбора доз ГКС, симпатомиметиков; особое значение в терапии ХОБЛ имеют М-холинолитики.

ХОБЛ связана и с высоким риском развития онкологических заболеваний, в первую очередь рака легких. ХОБЛ как *sue generics* может явиться фоновым заболеванием, предрасполагающим к возникновению рака легких, но фактор риска остается общим — это табакокурение. Большую роль в развитии как рака легких, так и ХОБЛ играют профессиональные вредности: промышленные поллютанты, индустрия наночастиц и другие. Больные ХОБЛ должны участвовать в скрининговых программах ранней диагностики рака легких, особенно те из них, которые являются курильщиками или заняты во вредном производстве.

В практике российского здравоохранения существенной является проблема эпидемической вспышки туберкулеза. Уровень распространенности этого заболевания и смертности от него по-прежнему остается высоким, и большую тревогу вызывает возрастающая множественная устойчивость микобактерий

туберкулеза к лекарственным средствам. Однако мало обсуждается вопрос о сочетанном течении туберкулеза и ХОБЛ. Эти 2 легочные патологии оказывают взаимное негативное влияние. Возможно, такой высокий процент лекарственной устойчивости в значительной степени связан с тем, что не проводится адекватная терапия ХОБЛ. После лечения острых форм туберкулезного процесса или при обострении хронических форм у пациентов, как правило, на всю оставшуюся жизнь сохраняется ХОБЛ. Эта группа больных особенно подвержена обострению латентных форм туберкулеза при прогредиентном течении ХОБЛ. Некоторые лекарственные препараты, включая ингаляционные ГКС (иГКС), могут содействовать вспышке туберкулезного процесса. При этих 2 сочетанных формах легочной патологии особенно высок риск развития рака легких.

В последние годы активно развиваются исследования системных эффектов при ХОБЛ, в основе которых лежит воспалительная концепция основного заболевания. О системных эффектах начинают говорить, когда у больных ХОБЛ появляются признаки заболевания сердечно-сосудистой системы, осложненного развитием синдрома ХСН, и симптомы метаболического синдрома. Системные эффекты при ХОБЛ затрагивают организм в целом. Изменяется питательный статус: повышаются энергозатраты в состоянии покоя, нарушается метаболизм аминокислот, композиция тела больного ХОБЛ становится абнормальной. Возникает дисфункция скелетных мышц: развивается их гипотрофия и атрофия, нарушаются функциональные возможности.

На рис. 5 представлены признаки эмфизематозного типа ХОБЛ. Больной выглядит истощенным (кахексия), грудная клетка впалая, мышцы гипотрофичны, губы собраны в трубочку, что позволяет ему несколько облегчить тягостное чувство одышки. Он пытается фиксировать верхний плечевой пояс, опираясь руками о колени. Все в позе этого человека подчинено тому, чтобы дыхание стало более свободным.

Причинами возникновения системных реакций у больных ХОБЛ являются воспалительная активность клеток легочной ткани, тканевая гипоксия, влияния одышки на метаболизм, а также табакоку-

рение, промышленные поллютанты, генетические факторы. Одним из маркеров системной воспалительной реакции является исследование С-реактивного белка. Была подробно изучена связь его концентрации с течением атеросклероза, а в настоящее время накоплены данные о его большом диагностическом и прогностическом значении при ХОБЛ. Уровень С-реактивного белка коррелирует с тяжестью клинических проявлений ХОБЛ и позволяет судить о завершенном обострении ХОБЛ и исходе заболевания [15].

К проявлениям системных реакций у больных с ХОБЛ следует отнести изменения со стороны скелетных мышц. Пациенты становятся изможденными, кахектичными, заметна гипотрофия большой части скелетных мышц: плечевого пояса, рук, грудной клетки, брюшного пресса, нижних конечностей. Часто больные люди стесняются своей худобы и избегают раздеваться при осмотре врача. Дыхательные мышцы — диафрагма, наружные и внутренние межреберные мышцы — в патологический процесс вовлекаются значительно позже. С развитием синдрома их утомления быстро нарастают признаки дыхательной недостаточности. В современные реабилитационные программы входят упражнения, с помощью которых можно повысить как силу, так и выносливость скелетных мышц, которые дополняются тренировкой мышц дыхательных. Патогенетические механизмы, лежащие в основе процесса мышечной гипотрофии, связаны с изменением эндокринной системы и питательного статуса, системными воспалительными эффектами.

Изменения питательного статуса дополняют картину системных проявлений у больных ХОБЛ. На рис. 6 представлены данные продолжительности жизни больных ХОБЛ в зависимости от питательного статуса. *A.M.Schols et al.* [16] показали, что продолжительность жизни при индексе массы тела (BMI) < 20 кг/м² в 2 раза меньше, если сравнить с группой больных, у которых BMI — > 29 кг/м².

Интегральная оценка системных проявлений при ХОБЛ представлена 4 параметрами, обозначаемыми аббревиатурой BODE, где В — BMI, О — обструктивные нарушения вентиляционной функции легких, D — степень выраженности одышки и E — толерант-



Рис. 5. Эмфизематозный тип ХОБЛ

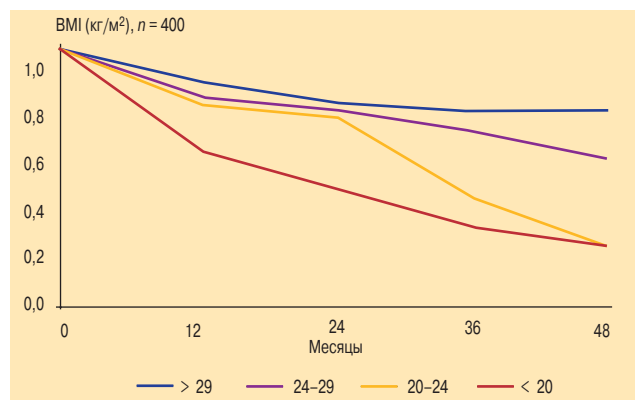


Рис. 6. Продолжительность жизни больных ХОБЛ в зависимости от питательного статуса

Body mass index (индекс массы тела)
Obstruction (обструкция)
Dyspnea (диспноэ)
Exercise (физическая нагрузка)

Рис. 7. Группа признаков BODE

ность к физической нагрузке, которая устанавливается в тесте с 6-минутной ходьбой (рис. 7).

Таким образом, у специалиста имеется инструмент, позволяющий оценить системные проявления заболевания у каждого пациента. С уменьшением BMI, нарастанием обструктивных нарушений вентилиционной функции легких, увеличением выраженности одышки и снижением толерантности к физической нагрузке речь может идти о качественных изменениях в течение ХОБЛ. Следует признать, что в практической деятельности врачи в основном сталкиваются с больными ХОБЛ, уже отягощенной системными воспалительными процессами, т. е. большинство из них являются инвалидами из-за резкого снижения толерантности к физической нагрузке и одышки. Актуальным является вопрос более ранней диагностики, поскольку ХОБЛ можно предотвратить, проведя эффективную как первичную, так и вторичную профилактику. Особенное значение здесь отводится эффективной борьбе с табакокурением как одним из наиболее агрессивных факторов риска.

В последние годы активно изучается природа остеопороза, роль эндокринной системы и метаболический синдром у пациентов с ХОБЛ. Нарушение метаболизма в опорно-двигательном аппарате таких больных также относят к системным проявлениям. В лекции *N. Ambrosino*, прочитанной на 17-м Конгрессе Европейского респираторного общества в г. Стокгольме в 2007 г., были приведены данные исследования эпидемиологического характера по распространенности этой патологии. Остеопороз диагностировался в 30-60 % случаев, остеопения — в 35–72 %.

Предметом дискуссий стал вопрос о роли ГКС в развитии метаболических нарушений костной ткани больных ХОБЛ. Интересны результаты исследования переломов костей у пациентов с обструктивными легочными заболеваниями, опубликованные до периода, когда в клиническую практику вошло применение ГКС. Бесспорен факт значительного влияния терапии ГКС на метаболизм костной ткани, установлена расовая и генетическая предрасположенность к остеопоротическим эффектам этой группы препаратов.

Нарушение метаболизма костной ткани при ХОБЛ связывают с развитием гипогонадизма, нарушением обмена кальцитонина, паратгормона, системным эффектом воспалительного процесса, изначально локализованного в легочной ткани. Довольно подробно изучено заметное снижение

уровня тестостерона у больных ХОБЛ: предлагается включать его в лечебные программы в качестве заместительной терапии. Однако исследования данной проблемы, основанные на принципах доказательной медицины, отсутствуют, поэтому уровень клинических рекомендаций пока невысок. Терапия остеопороза, включающая назначение витамина D, кальцитонина, препаратов, содержащих кальций, применима и к больным ХОБЛ, течение которой осложнено нарушением метаболизма костной ткани. Необходимо подчеркнуть, что эта форма заболевания признается тяжелой, инвалидизирующей. Такие пациенты не всегда способны обслуживать себя самостоятельно. Методы профилактики и ранней диагностики нарушения метаболизма костной ткани — один из самых важных разделов индивидуальной лечебной программы. В практических целях рекомендуется при диспансерном наблюдении за пациентами с ХОБЛ регулярно исследовать концентрацию кальция в крови и уровень его экскреции в моче.

В последние годы стали выделять больных с метаболическим синдромом. Он характеризуется нарушением массы тела, ожирением по абдоминальному типу, повышением концентрации триглицеридов в крови, дислипидемией по атерогенному типу, увеличением уровня глюкозы или резистентностью к инсулину, протромботическим и провоспалительным состояниями, эндотелиальной дисфункцией и склонностью к атеросклеротическому поражению сосудов, повышением концентрации С-реактивного белка (рис. 8). Среди пациентов, относящихся к данному фенотипу, высока частота сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии (данная клиническая форма ХОБЛ чаще встречается в женской популяции). Другой особенностью является то, что у этой категории больных в ночной период часто регистрируется остановка дыхания. В период апноэ значительно понижается сатурация кислорода. В ответ на расстройства транспорта кислорода формируется эритроцитоз, в результате которого возрастает вязкость крови и повышается склонность к образованию тромбов.

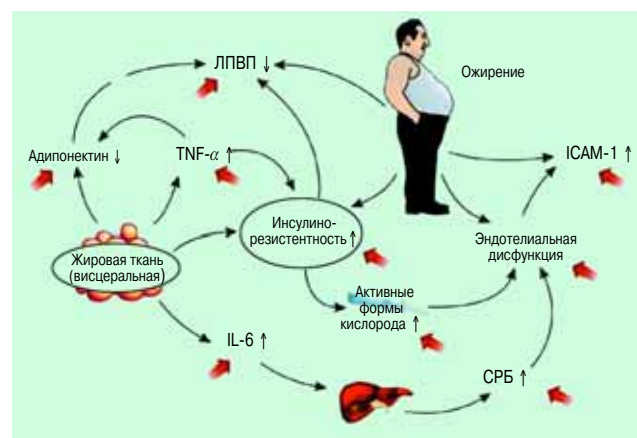


Рис. 8. Основные патогенетические механизмы метаболического синдрома при ХОБЛ

Примечание: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, TNF- α — фактор некроза опухоли α , IL-6 — интерлейкин-6, CRP — С-реактивный белок, ICAM-1 — молекулы межклеточной адгезии.



Рис. 9. Перов В.Г. "Гитарист-бобиль" (1865 г.)

Основными факторами риска в развитии метаболического синдрома являются характер питания, низкая физическая активность, генетическая предрасположенность.

Среди прочих системных реакций у больных ХОБЛ выделяются и значительные изменения функции эндокринной системы. Так, отмечены изменения в концентрации гормона роста, гормонов щитовидной железы, анаболических гормонов, тестостерона и лептина, уровень последнего особенно заметно варьирует при развитии синдрома ночного апноэ (по исследованию, выполненному в НИИ пульмонологии). Изучая андрогенный статус, *M.van Vliet et al.* установили, что его уровень снижен более чем у 50 % больных ХОБЛ [17]. Эти изменения коррелируют с силой и напряжением, которое может развить квадрицепс.

В связи с изменениями в эндокринной системе и возможностью развития метаболического синдрома среди больных ХОБЛ распространен сахарный диабет 2-го типа. В современной клинической практике все чаще можно встретить пациентов, у которых сочетаются все 3 заболевания: сахарный диабет, ИБС с артериальной гипертонией и ХОБЛ.

На рис. 9 представлена репродукция картины В.Г.Перова "Гитарист-бобиль", на которой изображен человек в депрессивном состоянии. Сам художник при жизни страдал хроническим туберкулезом легких, который и явился непосредственной причиной его смерти. Для больных с ХОБЛ тревожно-депрессивные состояния являются одной из ведущих клинических проблем. На тяжелых стадиях заболевания, характеризующихся дыхательной недостаточ-

ностью, пациенты в силу физической немощности становятся малоподвижными и склонны к депрессии. Изменения в психоэмоциональной сфере также относятся к системным проявлениям ХОБЛ.

Литература

1. *Buch P., Friberg J., Scharling H. et al.* Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (6): 1012–1016.
2. *Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R. et al.* Predicting mortality of patients for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1995; 98 (3): 272–277.
3. *Kleiger R.E., Senior R.M.* Long-term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with COPD. *Chest* 1974; 65: 483.
4. *Shih H.T., Webb C.R., Conway W.A. et al.* Frequency and significance of cardiac arrhythmias in COPD. *Chest* 1988; 94 (1): 44–48.
5. *Bittar G., Friedman H.S.* The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 1991; 99 (6): 1415–1420.
6. *Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E.* Cardiovascular effects of beta – agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125 (6): 2309–2321.
7. *Incalzi R.A., Pistelli R., Cocchi A. et al.* Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic COPD. *Chest* 1990; 97 (5): 1092–1097.
8. *Cheong T.H., Magder S., Shapiro S. et al.* Cardiac arrhythmias during exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97 (4): 793–797.
9. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E.* Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 2: CD002992.
10. *Ind P.W., Dixon C.M., Fuller R.W., Barnes P.J.* Anticholinergic blockade of beta-blocker – induced bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139 (6): 1390–1394.
11. *Behar S., Panosh A., Reicher H. et al.* Prevalence and prognosis of COPD among 5839 consecutive patients with acute myocardial infarction. *Sprint Study Group. Am. J. Med.* 1992; 93 (6): 637–641.
12. *Man S.F.* COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorax Soc.* 2005; 2 (1): 8–11.
13. *Jousilahti P., Vartiainen E., Puska P.* Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996; 348 (9027): 567–572.
14. *Tribouilloy C., Rosinaru D., Mahjoub H. et al.* Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population – based study. *Eur. Heart. J.* 2008; 29 (3): 339–347.
15. *Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al.* C-reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 250–255.
16. *Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F.* Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (6, pt. 1): 1791–1797.
17. *van Vliet M., Spruit M.A., Verleden G. et al.* Hypogonadism, quadriceps, weakness, and exercise intolerance in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1105–1111.

Поступила 25.02.08
© Чучалин А.Г., 2008
УДК 616.24-036.12

Л.А.Горячкина, Н.М.Ненашева, М.Ч.Тотикова, Н.В.Шмелева

Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

L.A.Goryachkina, N.M.Nenasheva, M.Ch.Totikova, N.V.Shmeleva

Features of bronchial asthma in male adolescents

Summary

Timely diagnosis of bronchial asthma (BA) in adolescence and adequate therapy controlling the disease provide not only a good prognosis but also are of social importance. Moreover, BA in male adolescents is relevant to their fitness for military service. The purpose of our work was to study clinical and functional features of BA in 603 adolescent males aged 16 to 19 years treated in allergology department of City Clinical Hospital No.52 in 2006 to 2007. The results demonstrated that atopic BA phenotype prevailed among adolescent males with BA (99 % of the teenagers). Those patients had mild BA (89.6 %) with physiological stabilization. Lung function of patients with mild (especially intermittent) BA in stable condition did not differ from that of healthy individuals. Disorders could be seen only in worsening of the disease. Challenge test is helpful for detection of mild BA in adolescents with normal pulmonary function test and no response to β_2 -agonists. Most adolescent males (77 %) with BA had specific or nonspecific bronchial hyperreactivity even while having intermittent asthma with no symptoms. Most adolescents with BA received inadequate therapy and poor awareness of asthma treatment and prevention.

Резюме

Своевременная диагностика бронхиальной астмы (БА) среди подростков и назначение адекватной терапии, контролирующей заболевание, обеспечивают не только хороший прогноз, но и имеют важное социальное значение. Кроме того, БА у подростков мужского пола связана с проведением военно-медицинского освидетельствования. Целью исследования являлось изучение клинико-функциональных особенностей БА у подростков мужского пола в возрасте 16–19 лет, обследованных в аллергологическом отделении ГКБ № 52 в период 2006–2007 гг. Было обследовано 603 подростка с БА. Выявлено, что среди подростков мужского пола, страдающих БА, безусловно доминирует atopический фенотип заболевания (в 99 % случаев). У данной группы больных преобладают легкие формы БА (89,6 %), характеризующиеся формированием физиологической ремиссии. Спирометрические показатели у подростков с легкой, особенно интермиттирующей, БА в фазе ремиссии не отличаются от показателей здоровых лиц. Нарушения могут быть выявлены только при обострении БА. У большинства подростков мужского пола (77 % обследованных), страдающих БА, даже в случае интермиттирующего течения и ремиссии наблюдается повышенная бронхиальная реактивность, определяемая с помощью неспецифического или специфического бронхопровокационных тестов. Большинство подростков-астматиков получают неадекватную терапию БА и плохо информированы относительно методов лечения и профилактики болезни.

До недавнего времени в многочисленных эпидемиологических исследованиях отмечался повсеместный рост бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний как у детей, так и у взрослых. По данным Центра по контролю и профилактике болезней США распространенность БА среди американских детей увеличилась с 3,6 % в 1980 г. до 5,8 % в 2003 г. Она занимает 3-е место среди причин госпитализации детей до 18 лет, уступая пневмонии и травмам [1]. Однако в последние годы, по данным некоторых эпидемиологических исследований отмечается стабилизация и даже некоторое снижение этого показателя в некоторых странах, тогда как в других он продолжает увеличиваться [1]. По данным Российского респираторного общества и результатам эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей в нашей стране составляет 5,6–12,1 %, а среди взрослых — 5,6–7,3 %.

БА у детей и взрослых является частым предметом изучения, чего нельзя сказать о заболеваемости подростков. Своевременная диагностика БА в подростковом возрасте и адекватная контролирующая терапия не только обеспечивают хороший прогноз заболевания, но и имеют важное социальное значение. Кроме того, выявление БА у подростков мужского пола связано с проведением военно-медицин-

ского освидетельствования. Мы имеем большой опыт наблюдения подростков мужского пола, страдающих БА, т. к. только в аллергологическое отделение ГКБ № 52 Москвы госпитализируются ежегодно от 700 до 950 лиц по направлению городских районных комитетов для подтверждения диагноза БА (рис. 1).

Актуальность проблемы подростковой БА обусловлена тем, что это заболевание по-прежнему остается достаточно частой причиной инвалидизации и смерти больных. От нее умирают ежегодно 250 000 человек, при этом показатели смертности слабо коррелируют с распространенностью заболевания [2]. Высокий уровень смертности от БА не характерен для

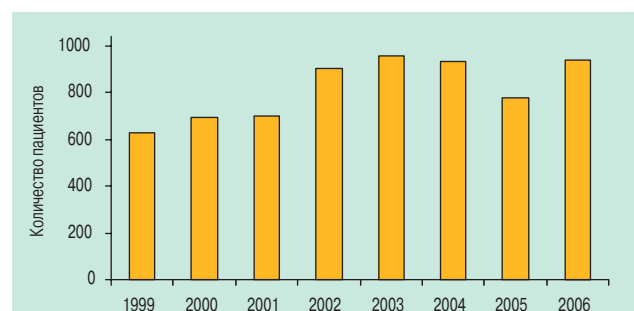


Рис. 1. Подростки и юноши допризывного и призывного возраста с БА, обследованные в аллергологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы в период 1999–2006 гг.

подросткового возраста. Однако в Великобритании в 1990–1992 гг. смертность от этого заболевания в возрасте 10–14 лет была в 3 раза выше, чем у 5–9-летних, а в возрастной группе 15–19 лет – в 6 раз выше, чем у 5–9-летних [3]. В Санкт-Петербурге в 1976–1998 гг. фатальные исходы от БА также преобладали среди подростков. Наиболее критическим оказался возраст 11–15 лет, причем большинство (55 %) среди умерших составляли девочки [4]. Особенности психоэмоционального статуса в этом возрасте, нежелание постоянно применять препараты, недооценка тяжести болезни, курение (активное и пассивное), частые сопутствующие аллергические болезни (аллергический ринит, пищевая и лекарственная аллергии, атопический дерматит) являются факторами, предрасполагающими к неконтролируемому течению БА.

Цель исследования – изучение клинико-функциональных особенностей БА у подростков мужского пола 16–19 лет, обследованных в аллергологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы за 2006–2007 гг.

Материалы и методы

Было обследовано 603 подростка с БА. Было проведено общеклиническое обследование, специфическое аллергологическое обследование, функциональное исследование легких с пробой на обратимость бронхиальной обструкции, бронхотонические провокационные тесты (БПТ) для выявления бронхиальной гиперреактивности.

Общеклиническое обследование включало клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, рентгеноскопию грудной клетки, ЭКГ. При наличии показаний проводились рентгенография придаточных пазух носа, гастроскопия, УЗИ, консультации специалистов.

Специфическое аллергологическое обследование включало: 1) сбор аллергологического анамнеза с особым вниманием к возрасту появления первых симптомов, дате постановки диагноза, терапии, частоте и причине обострений, наследственному анамнезу по атопии и БА; анализ медицинской документации (предыдущие заключения аллерголога, пульмонолога, педиатра, результаты специфического и функционального обследования); 2) выполнение кожных проб с аллергенами по общепринятым методикам; 3) проведение провокационных (назального, бронхиального) тестов с аллергенами при наличии показаний. Показаниями для назального провокационного теста с аллергенами были случаи расхождения между данными аллергологического анамнеза и результатами кожного тестирования. Назальный тест выполнялся по общепринятой методике с использованием 10-кратных разведений аллергена. Показания для проведения бронхиального провокационного теста с аллергенами были следующими:

- наличие указаний на атопическую БА в анамнезе;
- стойкая ремиссия БА;
- нормальные показатели ФВД;
- отрицательный тест с β_2 -агонистом на обратимость бронхиальной обструкции;

- отрицательный БПТ с метахолином (гистамином);
- отрицательный БПТ с физической нагрузкой;
- положительная кожная проба с аллергеном, предполагаемым для БПТ, и / или наличие специфических IgE-антител (не ниже 2-го класса).

Противопоказания были обычными для БПТ [5]. Провокационные тесты проводили только в фазе ремиссии заболевания. БПТ с аллергеном выполняли в условиях стационара, используя только стандартизованные аллергены и тестируя ≤ 1 аллергена в сутки.

Нами применялся дозовый метод ингаляции аллергена с помощью небулайзерной системы *Jaeger APS*. Первая ингаляция представляла собой физиологический раствор (0,9%-ный раствор NaCl), затем последовательно с 10-минутным интервалом использовался аллерген в 2-кратных разведениях. Начальную концентрацию аллергена определяли с помощью кожного алергометрического титрования, которая на 3 2-кратных разведения была больше дозы, вызывавшей минимальный кожный ответ. Мы не могли воспользоваться формулой *D.Cockcroft* [6] для расчета ожидаемой провокационной концентрации, вызывающей падение ОФВ₁ на 20 % (ПК₂₀) для аллергена, так как БПТ с метахолином был у тестируемых пациентов отрицательным.

Регистрацию объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) проводили через 10 мин после каждой ингаляции. После последней ингаляции аллергена ОФВ₁ измеряли с интервалом 10 мин в течение 1-го ч, через 90 и 120 мин, а затем каждый час в течение 7 ч. Тест считался положительным при снижении ОФВ₁ на ≥ 20 % от исходного значения. Пациент наблюдался в течение 24 ч, ибо возможно развитие поздней фазы аллергической реакции.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали посредством спирометрии на аппарате *MasterScreen* (*Erich Jaeger*, Германия) после соблюдения периода отмены для фармакологических препаратов, представленных в табл. 1.

Для выявления обратимости бронхиальной обструкции проводилась проба с β_2 -агонистом короткого действия – сальбутамолом в дозе 400 мкг. Результаты оценивались через 15 мин. Тест считался положительным в случае прироста ОФВ₁ ≥ 15 % (или ≥ 200 мл) или пиковой скорости выдоха ≥ 20 % по сравнению со значениями до ингаляции бронхолитика.

Таблица 1
Необходимый период отмены фармакологических препаратов перед проведением спирометрии и бронхопровокационных тестов

Препарат	Время, ч
Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия	6–8
Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия	24–48
Ипратропиума бромид	24
Кромогликат натрия	24
Недокромил натрия	48
Теофиллины	12–48
Антилейкотриеновые	24
Пероральные β_2 -агонисты	24

Неспецифические БПТ

Для определения неспецифической бронхиальной гиперреактивности проводился БПТ с метахолином и физической нагрузкой. При БПТ с метахолином использовали 2 метода ингаляции провокационного агента: метод непрерывного дыхания (в течение 2 мин) и дозовый метод (5 глубоких вдохов). Оба они сходны по результатам и воспроизводимости. Сначала ингалировали аэрозоль физиологического раствора, затем через каждые 5 мин — удвоенные концентрации метахолина, начиная с 0,03 и до 8 мг/мл. ФВД измеряли через 30–90 с после ингаляции каждой дозы бронхоконстрикторного агента. БПТ оценивали на основе динамики ОФВ₁: тест считали положительным при снижении ОФВ₁ на $\geq 20\%$ от исходного уровня. Степень бронхиальной гиперреактивности определяется концентрацией метахолина, которая вызвала падение ОФВ₁ на 20 % (ПК₂₀).

Тест с физической нагрузкой проводился в случае отрицательного метахолинового теста и наличия указаний в анамнезе на астматические проявления, вызванные физической нагрузкой. Нагрузка давалась с помощью беговой дорожки (тредмил) в течение 6–8 мин, при соблюдении определенных условий окружающей среды (t° — 20–25 °С, влажность — $< 50\%$). Величина нагрузки определялась по возрастанию частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 75 % от исходной. Тест считался положительным при снижении ОФВ₁ $\geq 10\%$ через 5–30 мин после окончания нагрузки [5]. Все БПТ проводились с учетом следующих противопоказаний, относящихся к данной возрастной группе:

- 1) абсолютные:
 - тяжелая степень обструкции (ОФВ₁ $< 50\%$ или $< 1,0$ л);
 - неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) > 200 мм рт. ст. и / или диастолическое АД > 100 мм рт. ст.);
- 2) относительные:
 - средняя степень обструкции (ОФВ₁ $< 60\%$ или $< 1,5$ л);
 - неспособность выполнения правильных дыхательных маневров;
 - респираторные инфекции, перенесенные в последние 2–4 недели;
 - артериальная гипертензия;
 - эпилепсия.

Результаты и обсуждение

В ходе обследования у 540 (89,6 %) подростков выявлена легкая степень БА, у 61 (10,1 %) человек — средне-тяжелая степень, и лишь у 2 человек БА была тяжелой (рис. 2). При этом большинство пациентов — 529 (87,7%) человек — находились в фазе ремиссии заболевания, а у 4 (0,7 %) ремиссия была стойкой (отсутствие симптомов БА в течение ≥ 5 лет). У 58 (9,6 %) обследованных отмечалась нестойкая ремиссия и у 12 (2 %) подростков — обострение БА.

Длительность заболевания (с момента постановки диагноза) представлена в табл. 2.

Большая часть обследованных заболели БА в возрасте 5–10 лет, однако интервал с момента появления первых симптомов до постановки диагноза исчислялся 2–5 годами и составил в среднем 3,6 года.

У абсолютного большинства обследованных — 598 (99,2 %) подростков — БА была атопической, у 4 (0,7 %) пациентов — неатопической, и у 1 пациента отмечались атопическая и неатопическая формы заболевания. Все пациенты с атопической БА страдали аллергическим ринитом. Спектр сенсибилизации обследованных больных представлен на рис. 3.

У подавляющего большинства подростков (77 %) отмечалась полисенсибилизация к бытовым и пыльцевым аллергенам, у 12 % — изолированная сенсибилизация к бытовым аллергенам, и лишь у 3 % — только пыльцевая аллергия. Пищевую аллергию имели 40 % обследованных, причем в 29 % случаев она была перекрестной с пыльцевой аллергией. Пищевая аллергия к рыбе отмечалась у 7 % пациентов. Лекарственная аллергия и / или непереносимость отмечалась у 19 % больных, причем у большинства из них (11 %) были аллергические реакции на антибиотики пенициллинового ряда в анамнезе.

Наследственный анамнез по БА был отягощен у 207 (34 %) больных, по атопии — у 148 (25 %) пациентов.

У большинства подростков не отмечались нарушения функции дыхания, показатели спирометрии были нормальными (рис. 4) и, как следствие, положительные результаты теста с β_2 -агонистом на обратимость бронхиальной обструкции были получены положительными лишь у 122 (20 %) пациентов.

БПТ с метахолином был проведен 445 из 603 подростков, остальные имели противопоказания или получали в момент обследования средние и высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). У 327 (74 %) обследованных тест с метахолином оказался положительным (включая пациентов, продемонстрировавших снижение ОФВ₁ после ингаляции физиологического раствора), что свидетельствует

Таблица 2
Длительность заболевания у обследованных

Длительность БА, лет	Количество пациентов
< 5	162
5–10	260
10–15	154
> 15	27

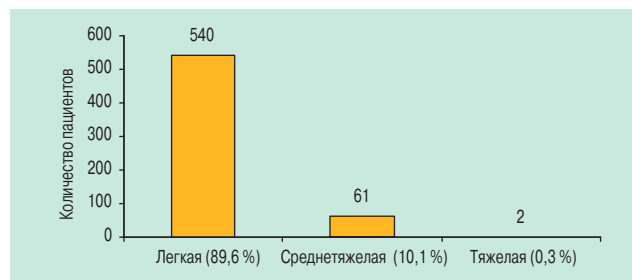


Рис. 2. Степень тяжести БА у обследованных подростков

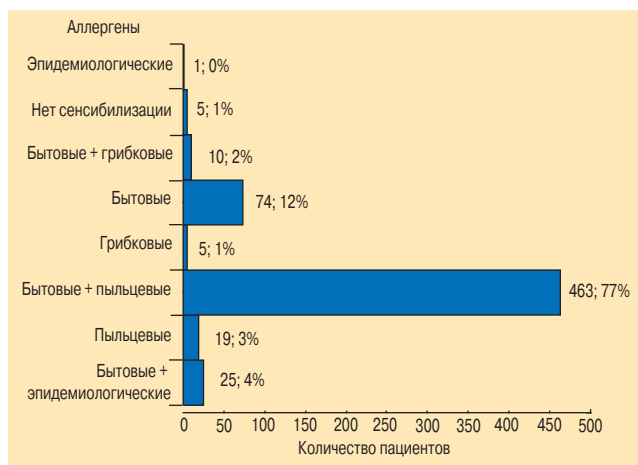


Рис. 3. Спектр сенсibilизации у обследованных пациентов

о наличии бронхиальной гиперреактивности у этих больных, несмотря на ремиссию и легкое течение БА.

19 пациентам с отрицательным БПТ с метахолином был проведен БПТ с физической нагрузкой, результаты которого оказались положительными у 8 пациентов. БПТ с аллергеном домашней пыли или клеща проводился у 15 больных, и у 6 пациентов оказался положительным.

Была проанализирована фармакотерапия БА за последние 3 года у обследованных нами пациентов (рис. 5). Большинство пациентов принимали иГКС, кромоны, комбинированные препараты (иГКС + длительнодействующий β_2 -агонист) только в фазе обострения БА и, как правило, прекращали терапию при достижении клинической ремиссии заболевания. Следует отметить, что на момент обследования противоастматическую базисную терапию получали только 16 % пациентов, остальные использовали лишь бронхолитики для купирования симптомов.

По результатам проведенного нами опроса, подавляющее большинство подростков имеют неправильное представление о БА, ее причинах, методах лечения, мерах профилактики симптомов и обострений, способах мониторингирования заболевания. Не знали разницы между препаратами неотложной помощи и средствами, контролирующими течение болезни, 80 % обследованных, 78 % не умели правильно применять ингаляционные устройства, 56 % не знали, как правильно купировать приступ удушья.

Детская БА чаще встречается у мальчиков. В большинстве исследований это соотношение составляет $2/3 : 1/3$ [7]. Предрасположенность мальчиков

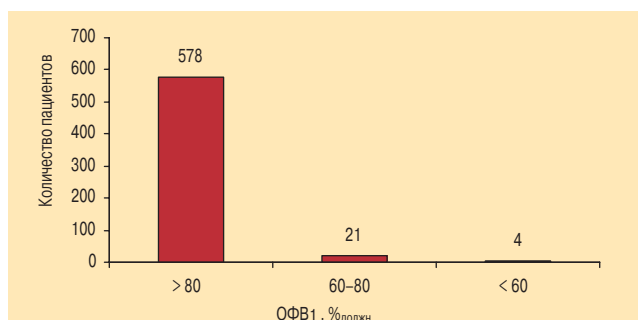
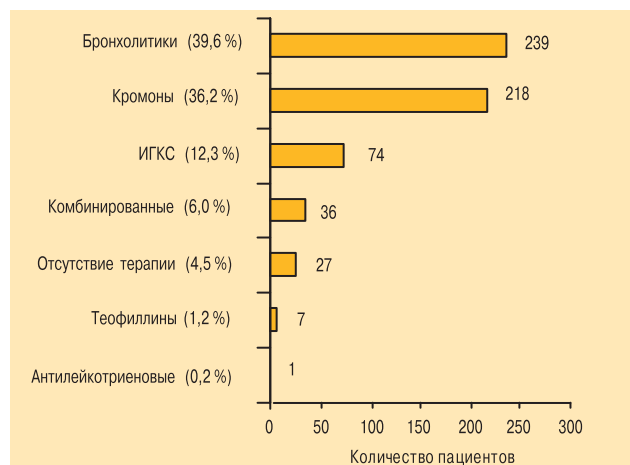
Рис. 4. Значение ОФВ₁ у обследованных подростков

Рис. 5. Фармакотерапия БА у обследованных больных

к развитию БА обусловлена тем, что структурное развитие легких у них несколько запаздывает по сравнению с девочками. Мальчики имеют меньший диаметр бронхов относительно легочного объема [8]. Кроме того, в ряде исследований показано, что у мальчиков уровень IgE выше, чем у девочек [9, 10], а в некоторых работах продемонстрировано и преобладание у мальчиков сенсibilизации к атопическим аллергенам, определяемое в кожном тестировании [11]. Более того, в ряде исследований выявлена большая распространенность бронхиальной гиперреактивности у мальчиков [12]. Таким образом, мужской пол в детском возрасте ассоциирован с большим риском развития БА, чем женский.

Среди врачей и пациентов довольно распространено мнение, что БА, начавшаяся в детском возрасте, имеет хороший прогноз и большинство пациентов выздоравливают в пубертатном периоде. Однако многочисленные исследования свидетельствуют, что 30–80 % продолжают страдать от персистирующих астматических симптомов во взрослом возрасте, а случаи выздоровления часто связаны с неверным диагнозом. Между тем большинство эпидемиологических исследований демонстрирует развитие клинической ремиссии БА у 80 % пациентов в возрасте между 10 и 20 годами. Клинико-функциональная ремиссия БА у подростков обусловлена, во-первых, физиологическим снижением бронхиальной реактивности, а, во-вторых, возрастной динамикой синтеза IgE-антител. Количество общего IgE в момент рождения составляет от 13 до 202 нг/мл. У детей уровень IgE постоянно растет, достигая пика к 10–15 годам. Затем происходит постепенное снижение синтеза IgE по мере увеличения возраста. Период 15–20 лет, на который приходится освидетельствование подростков мужского пола, характеризуется наиболее низким уровнем IgE, что приводит к формированию клинической ремиссии заболевания. Предполагается, что улучшение течения БА в подростковом возрасте, особенно четко прослеживаемое у лиц мужского пола, может быть связано с гормональными изменениями. Влияние возраста на распространенность БА у мальчиков и девочек может отражать разницу в гормональном статусе, способном воздей-

ствовать на размер дыхательных путей, воспаление, тонус гладких мышц и васкуляризацию [13].

Степень тяжести БА определяется в эпидемиологических исследованиях с помощью оценки частоты обострений и госпитализаций, а также использования фармакотерапии. Частота госпитализаций, вызванная обострением заболевания, выше у мальчиков по сравнению с взрослыми мужчинами и женщинами [7]. Однако эта тенденция не распространяется на подростков. Среди как подростков, так и взрослых чаще госпитализируются по поводу обострения БА лица женского пола [7]. Тяжесть заболевания была более выражена у мальчиков 12–13 лет, тогда как девушки 14–22 лет чаще посещали врача и чаще использовали системные ГКС по поводу обострения БА [14].

По данным различных исследований, по крайней мере, у 75 % детей и подростков, страдающих БА, заболевание ассоциировано с аллергией к ингаляционным аллергенам и отягощенным наследственным анамнезом по атопии [11]. Во многих исследованиях продемонстрирована тесная связь между полисенсibilizацией к аэроаллергенам и персистенцией симптомов БА [12]. В подростковом возрасте безусловно доминирует атопический фенотип БА.

Взаимосвязь ринита и БА хорошо известна, особенно когда речь идет об атопической природе и персистирующем течении заболевания. Верхние и нижние дыхательные пути составляют единое целое и вовлекаются в воспалительный процесс, который может поддерживаться или усиливаться с помощью механизмов внутренних связей, существующих между верхними и нижними дыхательными путями. Около 78 % пациентов с БА имеют симптомы ринита, и у 38 % больных аллергическим ринитом отмечается БА, что определяет важность своевременной диагностики и лечения этих сопутствующих заболеваний.

Подростки, страдающие БА, часто недооценивают тяжесть своего заболевания и отрицают симптомы заболевания, что, в свою очередь, приводит к его неконтролируемому течению. У большинства подростков-астматиков слабая приверженность лечению БА, они не наблюдаются у врача регулярно, и поэтому терапия БА либо является неадекватной, либо не применяется вообще, а больные используют только бронхолитические препараты.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы.

1. В подростковом возрасте среди лиц мужского пола, страдающих БА, безусловно доминирует атопический фенотип заболевания (у 99 % обследованных).
2. У данной группы больных преобладают легкие формы БА (89,6 % обследованных), характеризующиеся формированием физиологической ремиссии.
3. Спирометрические показатели у подростков с легкой, особенно интермиттирующей, БА в фазе

ремиссии не отличаются от значений у здоровых лиц. Нарушения могут быть выявлены только при обострении БА.

4. У подростков с легкой формой БА, нормальными показателями ФВД и отрицательным результатом теста на обратимость бронхиальной обструкции в постановке или подтверждении диагноза может помочь исследование бронхиальной реактивности.
5. У большинства подростков мужского пола (77 % обследованных), страдающих БА, даже в случае интермиттирующего течения и ремиссии заболевания повышена бронхиальная реактивность, которая определяется с помощью неспецифического или специфического БПТ.
6. У большинства подростков-астматиков терапия БА является неадекватной, а сами пациенты плохо информированы относительно методов лечения и профилактики болезни.

Литература

1. Waltraud E., Markus J., von Mutius E. The Asthma Epidemic. N. Engl. J. 2006; 355: 2226–2235.
2. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
3. Price J.F. Issues in adolescent asthma: what are the needs? Thorax 1996; 51 (suppl. 1): 13–17.
4. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Аллергология 1999; 1: 19–26.
5. Bonini S., Rasi G. et al. Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA2LEN consensus report. Allergy 2007; 62: 683–694.
6. Cockcroft D. et al. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. Allergy 2005; 60: 56–59.
7. Almqvist C., Worm M., Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. Allergy 2007; 62: 976–982.
8. Pagtakhan R.D., Bjelland J.C., Landau L.I. et al. Sex differences in growth patterns of the airways and lung parenchyma in children. J. Appl. Physiol. 1984; 56: 1204–1210.
9. Johnson C.C., Peterson E.L., Ownby D.R. Gender differences in total and allergen-specific immunoglobulin E (IgE) concentrations in a population-based cohort from birth to age four years. Am. J. Epidemiol. 1998; 147: 1145–1152.
10. Kulig M., Tacke U., Forster J. et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. J. Pediatr. 1999; 134: 453–458.
11. Sears M.R., Burrows B., Flannery E.M., Herbison G.P., Holdaway M.D. Atopy in childhood: I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. Clin. Exp. Allergy 1993; 23: 941–948.
12. Roorda R.J. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. Thorax 1996; 51 (suppl. 1): 7–12.
13. Weller H.H. et al. Hormonal pattern in bronchial asthma. Scand. J. Respir. Dis. 1968; 49: 163–184.
14. Schatz M., Camargo C.A. Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003; 91: 553–558.

Поступила 22.11.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-053.6-055.1

Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмой

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

V.L.Baranov, M.A.Kharitonov, M.I.Khrustaleva

Comparative characterization of Doppler echocardiography for detection of diastolic function in asthma patients

Summary

Diastolic dysfunction of both right and left heart could not be diagnosed using usual Doppler echocardiography in early-stage bronchial asthma. Recently a new more sensitive method of tissue Doppler echocardiography is available which allows detection of right and left heart diastolic dysfunction in mild asthma patients whereas spectral Doppler echocardiography reveals these disorders in moderate and severe asthma.

Резюме

У больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести достаточно часто имеет место диастолическая дисфункция как правых, так и левых отделов сердца, которая на ранних стадиях не диагностируется с помощью обычной доплерографии. В настоящее время появился новый, более чувствительный, метод, позволяющий решить эту проблему, — тканевая доплерография. Эта методика позволяет диагностировать диастолическую дисфункцию правого и левого желудочков уже при легкой степени БА, в то время как спектральная доплерография выявляет данные нарушения у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания.

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных заболеваний. Она может возникнуть как в раннем детстве, так и в любом другом периоде жизни. Научные прогнозы относительно дальнейшего ее распространения нельзя считать оптимистичными. Данные, полученные во многих странах мира, свидетельствуют, что распространенность заболевания составляет от 7,2 % населения в Бельгии до 12,2 % в Новой Зеландии и 16,3 % в Австралии [1]. За последние 20–30 лет заболеваемость БА значительно возросла, особенно среди детей и молодежи, а также увеличилась доля пациентов с тяжелым течением БА — 25–30 %. Это происходит, несмотря на то, что в последнем десятилетии появилось много новых и весьма эффективных лекарственных препаратов, позволяющих удерживать стойкую ремиссию заболевания. За последние 25 лет число больных, имеющих симптомы БА, увеличилось в 2 раза [2]. Наблюдения показали, что БА нередко диагностируется на поздних стадиях, несмотря на относительно короткие сроки заболевания. При первичной медико-социальной экспертизе в большинстве случаев в связи с выраженностью патологических изменений выявляются признаки 2-й группы инвалидности, и большинство пациентов признается нетрудоспособными уже в первые 3 года от начала БА.

Заболевания органов дыхания всегда, в большей или меньшей степени, сопровождаются нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения, которые определяют не только клиническое течение заболевания, но и его прогноз. Поэтому ранняя

диагностика нарушений гемодинамики имеет большое практическое значение. Благодаря разработанным в последние 20 лет новым методам исследования в изучении закономерностей легочной гемодинамики удалось достичь определенных успехов в более ранней диагностике нарушений кровообращения. Особый вклад в изучение кровообращения, структуры и функции сердца у пульмонологических больных вносит применение доплерэхокардиографии [3].

В современной литературе достаточно подробно освещены результаты многочисленных исследований, которые выявляют изменения кардиогемодинамики и кровообращения в большом круге у больных БА [4–6]. Тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь систем кровообращения и дыхания обуславливают нарушение функционального состояния одной из них уже на самых ранних стадиях поражения другой. Начальные признаки легочно-сердечной недостаточности не могут быть установлены только на основании клинической симптоматики, поэтому большое значение приобретают специальные инструментальные методы, позволяющие как можно раньше диагностировать и корректировать осложнения как со стороны дыхательной, так и со стороны сердечно-сосудистой системы [7–9]. До настоящего времени мало изучены возможности доплерэхокардиографического исследования сердца с применением тканевого доплера.

Целью данной работы явилась сравнительная оценка спектральной и тканевой доплерографии в изучении диастолической функции сердца у больных БА.

Материалы и методы

Обследованы 97 пациентов обоего пола, средний возраст которых составил $50,3 \pm 6,3$ года, страдающих БА и проходивших лечение и обследование в 1-й клинике (терапии усовершенствования врачей) ВМедА (Санкт-Петербург) за период 2003–2005 гг. Особенностью отбора больных было отсутствие у них сопутствующей кардиальной патологии (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и др.). При этом гипертрофия правого желудочка отмечалась у 52 % пациентов с тяжелой степенью БА и стажем болезни > 13 лет, что свидетельствовало о формировании у них хронического легочного сердца. Длительность заболевания БА колебалась от 2 до 15 лет.

В зависимости от степени тяжести заболевания были выделены 3 группы обследуемых, сопоставимых по полу и возрасту, в соответствии с "Руководством для врачей по диагностике, лечению и профилактике БА" [2], созданным с учетом международных согласительных документов. В 1-ю группу вошли 16 человек с БА легкой степени, во 2-ю — 62 больных БА средней степени тяжести, в 3-ю — 19 пациентов с БА тяжелой степени. Легкая степень БА диагностировалась на основании наличия приступов удушья, которые возникали более 1 раза в неделю, но не более 1 раза в день. При этом приступы удушья в ночное время происходили чаще 2 раз в месяц, ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю с) составлял > 80 %_{долж.}, суточные колебания ОФВ₁ находились в пределах 20–30 %. О средней степени тяжести БА свидетельствовали ежедневные приступы удушья, в ночное время возникающие чаще 1 раза в неделю. При этом требовался ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия, ОФВ₁ составлял 60–80 %_{долж.}, а его суточные колебания — > 30 %. Тяжелую степень БА верифицировали на основании постоянных приступов удушья в течение дня, особенно в ночное время, при этом ОФВ₁ был < 60 %_{долж.}, суточные колебания ОФВ₁ — 20–30 %.

Было проведено эхокардиографическое обследование всех больных. Исследования проводили по стандартным методикам в режиме одномерного (М-ЭхоКГ) сканирования на приборе ACUSON (США) с использованием механического датчика с углом сканирования 86° (частота ультразвука — 3,5 МГц, максимальная глубина локации — 21 см, 256 ультразвуковых линий в кадре).

С помощью метода спектральной доплерографии в импульсно-волновом режиме оценивали диастолическую функцию левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ). Кровоток через митральный клапан в диастолу (ТМК) изучался при локации из апикального доступа в четырехкамерной позиции. Контрольный объем в полости ЛЖ устанавливался непосредственно над местом смыкания створок митрального клапана для получения максимальной амплитуды пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ. При этом косинус угла между направлением ТМК и ультразвуковым импульсом был близок к 1.

Кровоток через трикуспидальный клапан в диастолу (ТТК) исследовали при локации из парастернального доступа на уровне аортального клапана и из апикального доступа в четырехкамерной позиции. Контрольный объем в полости ПЖ устанавливался между створками трикуспидального клапана.

По кривой диастолического ТМК и ТТК определяли следующие показатели: максимальная скорость потока раннего диастолического наполнения (V_e , см/с), максимальная скорость потока позднего диастолического наполнения (V_a , см/с) и их отношение (V_e / V_a).

При доплерэхокардиографическом исследовании кривой потока в легочных венах плоскость сечения датчика выбиралась таким образом, чтобы на экране были видны митральный и трикуспидальный клапаны, использовалась четырехкамерная позиция. Контрольный объем устанавливался в устье правой легочной вены. Регистрировались следующие элементы кривой потока: максимальная амплитуда систолического пика (S), максимальная амплитуда диастолического пика (D) и их отношение (S / D).

В основе метода тканевой доплерографии лежит оценка доплеровского сдвига частот от движущейся ткани. Физические основы подобны основам обычного импульсного доплеровского изображения. Все теоретические рассуждения основаны на анализе доплеровского сдвига, оценке амплитуды отраженного эха, рассеянии, эффекте угла падения луча и т. п. Однако доплеровский сигнал от движущейся стенки желудочка отличается от сигнала кровотока в 2 важных аспектах:

- скорость движения стенок желудочка и клапанов — порядка ≤ 10 см/с, а скорость кровотока в полости желудочка — > 10 см/с;
- амплитуда доплеровского сигнала от движущейся ткани сердца существенно выше (около 40 децибел), что приблизительно в 100 раз больше, чем сигнал от кровотока.

Поэтому в обычных цветовых доплеровских системах сигналы от сердечных стенок или от движения клапанов удаляются при помощи фильтра с полосой пропускания высоких частот. При использовании тканевого доплера низкоамплитудный сигнал от кровотока удаляется регулировкой усиления, чтобы оставить только высокоамплитудные сигналы от движущейся стенки желудочка. Далее анализируется доплеровский сигнал от движущейся стенки, кодируется скорость цветом, что используется в обычных системах цветового доплеровского картирования потоков крови, и накладывается на двумерное изображение, позволяя вывести и количественные значения скоростей. Таким образом, метод дает возможность оценить как морфологию ткани, так и ее движение в реальном времени или на статичной картинке. В отличие от обычной двумерной эхокардиографии изображение, полученное с помощью тканевой доплерографии, зависит не только от факторов, влияющих на амплитуду эхосигнала (отражение, поглощение, усиление сигнала, компенсация по глубине и др.), но и от факторов,

влияющих на частотные характеристики доплеровского сигнала (частота посылаемого сигнала, частота посылки импульсов, угол между направлением движущегося миокарда и направлением луча).

В апикальной четырехкамерной позиции исследовалась скорость движения кольца митрального клапана со стороны боковой стенки ЛЖ и скорость движения кольца трикуспидального клапана со стороны ПЖ, при которой оценивались продольная систолическая и диастолическая функции ЛЖ и ПЖ путем анализа движения митрального и трикуспидального колец. По кривой диастолического ТМК и ТТК определяли следующие показатели: V_e , V_a и V_e / V_a , что позволяет провести корректное сравнение методик.

Результаты и обсуждение

Показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ, скоростные потоки в легочных венах, определяемые методом спектральной доплерографии, представлены в табл. 1.

При оценке диастолической функции ЛЖ у больных БА легкой степени тяжести показатели, отражающие ТМК, не имели статистически достоверных различий с контрольной группой. У пациентов с БА средней степени значения V_e достоверно не отличались от контрольной группы, V_a имел статистически достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$). Отношение V_e / V_a оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Среди больных БА тяжелой степени отмечалось статистически достоверное снижение показателей V_e и V_a в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Отношения данных величин имели статистически значимые различия как со здоровыми лицами ($p < 0,01$), так и с группой больных БА легкой степени ($p < 0,05$).

Таким образом, значение V_e незначительно снижалось при нарастании степени тяжести заболевания, что, возможно, свидетельствует о нарушении процессов релаксации ЛЖ. Величина V_a возрастала

прямо пропорционально степени тяжести БА, что связано с увеличением гемодинамической значимости систолы предсердий в наполнении ЛЖ. Снижение кровотока в ранней фазе диастолического наполнения и компенсаторное его увеличение во время систолы левого предсердия привело к усугублению диастолической дисфункции по мере нарастания тяжести заболевания. Следовательно, при оценке скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения у больных БА диастолическую дисфункцию левых отделов удается выявить начиная со средней степени тяжести БА.

При оценке диастолической функции ПЖ у больных БА легкой степени показатели ТТК (V_e , V_a) и показатель их отношения достоверно не отличались от здоровых лиц. В группе больных БА средней степени тяжести значения V_e и V_a имели статистически достоверные различия ($p < 0,05$) с контрольной группой. Также достоверные различия прослеживались при сравнении отношения V_e / V_a с группой контроля ($p < 0,01$). При оценке транстрикуспидальных потоков среди больных БА тяжелой степени были выявлены различия с контрольной группой ($p < 0,05$), а также при сравнении V_e / V_a у здоровых лиц ($p < 0,01$) и пациентов с легкой степенью БА ($p < 0,05$).

Таким образом, значение V_e снижалось при увеличении степени тяжести заболевания. Показатели V_a повышались по мере возрастания степени тяжести БА. Показатель V_e / V_a имел тенденцию к снижению при утяжелении БА. Можно сказать, что методика спектральной доплерографии позволяет выявлять тенденции в нарушении диастолической функции правых отделов, с увеличением степени тяжести заболевания, начиная со средней степени БА.

Оценка показателей скорости кровотока в легочных венах косвенно отражает диастолическую функцию левых отделов сердца. При анализе их у больных БА легкой степени установлено, что показатели систолического и диастолического антеградного кровотока и их соотношение S / D достоверно не от-

Таблица 1
Результаты скоростных потоков на митральном, трикуспидальном клапанах и легочных венах, исследуемых с помощью спектральной доплерографии, у больных БА различной степени тяжести

Скорость потока, м/с	Группа контроля (n = 13)	БА легкой степени (n = 16)	БА средней степени (n = 62)	БА тяжелой степени (n = 19)
Митральный клапан				
V_e	$0,90 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,06^*$
V_a	$0,60 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,10$	$0,80 \pm 0,02^*$	$0,80 \pm 0,05^*$
V_e / V_a	$1,50 \pm 0,07$	$1,10 \pm 0,10$	$1,00 \pm 0,03^*$	$0,90 \pm 0,1^{**}, \#$
Трикуспидальный клапан				
V_e	$0,68 \pm 0,05$	$0,60 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,01^*$	$0,50 \pm 0,04^*$
V_a	$0,40 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,02^*$	$0,60 \pm 0,06^*$
V_e / V_a	$1,70 \pm 0,02$	$1,20 \pm 0,10$	$0,91 \pm 0,04^{**}$	$0,83 \pm 0,10^{**}, \#$
Легочные вены				
S	$1,80 \pm 0,05$	$1,60 \pm 0,04$	$1,20 \pm 0,02^*$	$1,00 \pm 0,05^{**}$
D	$0,70 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,02^*$	$0,50 \pm 0,40^{**}$
S/D	$2,57 \pm 0,02$	$2,46 \pm 0,07$	$2,30 \pm 0,05^*$	$2,00 \pm 0,10^{**}, \#$

Примечание: статистически значимые различия с контрольной группой (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); статистически значимые различия в сравнении с 1-й группой (# – $p < 0,05$).

Результаты скоростных потоков на митральном и трикуспидальном клапанах, исследованных посредством тканевой доплерографии у больных БА различной степени тяжести

Скорость потока, м/с	Группа контроля (n = 13)	БА легкой степени (n = 16)	БА средней степени (n = 62)	БА тяжелой степени (n = 19)
Митральный клапан				
E	0,40 ± 0,01	0,28 ± 0,01*	0,26 ± 0,01**	0,25 ± 0,01**
A	0,30 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,30 ± 0,01	0,30 ± 0,02
E / A	1,30 ± 0,08	0,93 ± 0,01*	0,86 ± 0,05**,*	0,83 ± 0,10***,*
Трикуспидальный клапан				
E	0,40 ± 0,01	0,39 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,34 ± 0,02
A	0,30 ± 0,02	0,40 ± 0,02*	0,40 ± 0,01*	0,40 ± 0,05*
E / A	1,30 ± 0,06	0,97 ± 0,02*	0,90 ± 0,03*,#	0,85 ± 0,08***,*

Примечания: различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); различия статистически значимы в сравнении с 1-й группой (# – $p < 0,05$).

личались от контрольной группы. Среди больных БА средней тяжести вышеперечисленные показатели имели статистически достоверные отличия в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). При анализе этих значений среди больных БА тяжелой степени были получены различия в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$), а также при сравнении отношения S / D с больными БА легкой степени ($p < 0,05$). По нашему мнению, полученные данные явились результатом ухудшения реологических свойств крови, которые закономерно наблюдаются у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами БА и связаны с развитием у них гипоксемии и гиперкапнии, особенно на фоне обострения заболевания. Повышение вязкости крови приводит к определенному замедлению прохождения крови через левые камеры сердца, что соответственно, снижает скоростные показатели потоков в легочных венах.

Таким образом, при оценке кровотока в легочных венах возможно выявление диастолической дисфункции левых отделов сердца у больных БА начиная со средней степени тяжести, что повторяет возможности спектральной доплерографии. С помощью спектральной доплерографии и оценки кровотока в легочных венах диастолическая дисфункция правых и левых отделов сердца выявляется только у больных БА среднетяжелого и тяжелого течения.

Аналогичным образом были проанализированы показатели, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ с использованием методики тканевой доплерографии (табл. 2).

При оценке диастолической функции левых отделов сердца у больных БАЛС скорость потока раннего диастолического наполнения (E) и отношение E / A оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), показатель скорости потока позднего диастолического наполнения (A) не имел статистически достоверных различий. У больных БА средней тяжести выявлялись достоверные различия значений E и E / A в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$), а также различия E / A у пациентов с БА легкой и средней степени ($p < 0,05$). В группе больных тяжелой БА E также оказалась достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). Отношения E / A дос-

товерно снижались в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) и в сравнении с больными БА легкой степени ($p < 0,05$). Значение A, как и в ранее сравниваемых группах, статистически значимых различий не имело.

Таким образом, посредством тканевой доплерографии у пациентов с БА выявлялась диастолическая дисфункция левых отделов сердца уже при легкой степени тяжести заболевания, что не удавалось обнаружить с помощью традиционной спектральной доплерографии.

При оценке диастолической функции правых отделов сердца у больных БА легкой степени показатели A и E / A достоверно отличались от контрольной группы ($p < 0,05$). У пациентов с БА средней степени тяжести значения A и E / A имели различия с контрольной группой ($p < 0,05$), а E / A также отличалось от группы больных БА легкой степени ($p < 0,05$). В группе пациентов с тяжелой БА получены различия значений A со здоровыми лицами ($p < 0,05$), а также значений E / A по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и больными БА легкой степени ($p < 0,05$). Показатель E не имел статистически значимых различий во всех сравниваемых группах больных. При этом выявлялась отчетливая тенденция к снижению его величины по мере прогрессирования тяжести заболевания.

Таким образом, диастолическая дисфункция правых отделов сердца обнаруживалась при использовании тканевой доплерографии уже у больных БА легкой степени. Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о большей чувствительности методики тканевой доплерографии в выявлении диастолической дисфункции правых и левых отделов сердца при БА различной степени тяжести.

Нами был проведен корреляционный анализ, позволивший выявить отчетливые корреляционные связи и установить зависимость между степенью тяжести БА и показателями нарушения ТМК и ТТК ($r = 0,68$; $p < 0,001$). В результате с помощью методов многомерного статистического анализа удалось подтвердить более высокую чувствительность методики тканевой доплерографии, позволяющей выявлять нарушения внутрисердечной гемодинамики уже у больных с начальными формами БА.

Заключение

1. У больных БА средней и тяжелой степени наряду со спектральной доплерографией с целью оценки диастолической дисфункции левых отделов сердца может использоваться исследование кровотока в легочных венах.
2. Тканевая доплерография является наиболее чувствительным методом раннего выявления диастолической дисфункции правых и левых отделов сердца. Эта методика позволяет диагностировать диастолическую дисфункцию ПЖ и ЛЖ уже при легкой степени БА, в то время как спектральная доплерография выявляет данные нарушения у больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания.

Литература

1. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма: Руководство. СПб.: Нормедиздат; 2006.
2. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. А.Г.Чучалина; сост. В.И.Трофимов. М.; 2005.
3. Бобров В.А., Яблучанский Н.И. Руководство по клинической эхокардиографии. Харьков; 1995.
4. Андрианова Е.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С. и др. Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у больных бронхиальной астмой. В кн.: Тезисы докладов 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2000. № 239.
5. Богданова Ю.В., Крюков Н.И., Мищенко О.В. и др. Оценка показателей центральной гемодинамики у больных бронхиальной астмой. В кн.: Тезисы докладов 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2000. № 74.
6. Казанбиев Н.К. Легочная гемодинамика при хронических заболеваниях легких. В кн.: Тезисы докладов 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 453.
7. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Кононенко И.Н. Возможности эхокардиографии в оценке состояния правого желудочка сердца и легочной артерии у больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких. Пробл. туб. 1987; 3: 34–37.
8. Cohen V.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D. A practical guide. Assessment of ventricular diastolic filling using Doppler echocardiography. J. Am. Coll. Cardiology. 1996; 27: 1753–1760.
9. Oldershow P., Bishop A. The difficulties of assessing right ventricular function. Brit. Heart J. 1995; 74: 99–100.

Поступила 28.03.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-07:616.12-073.43

Л.И.Волкова¹, Д.В.Капитанова²

Эффективность небулайзерной терапии суспензией будесонида в лечении обострения бронхиальной астмы

1 – ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет", г. Томск;

2 – МКЛПМУ "Городская больница № 3", г. Томск

L.I.Volkova, D.V.Kapitanova

Efficacy of nebulized therapy of bronchial asthma exacerbation with budesonide suspension

Summary

The aim of this trial was to evaluate efficacy of budesonide suspension for treatment of asthma exacerbations in comparison with systemic corticosteroids (SCS) with regards to clinical and functional changes and also to inflammatory activity in induced sputum (IS) and exhaled breath condensate (EBC). The trial involved 56 inpatients, mean age, 49.1 ± 14.3 years, with moderate and severe asthma exacerbation. The patients were divided into 2 groups: the 1st group (26 patients) received nebulized budesonide suspension (Pulmicort Respules, AstraZeneca) 2.0 mg b.i.d., the 2nd group (30 patients) were treated with oral prednisolone 30 mg daily with gradual reduction of the dose followed by withdrawal the drug. Moreover, all the patients received nebulized bronchodilators, oxygen supplementation if needed, expectorants, antibiotics, and medications for co-morbidities. Effectiveness of therapy for asthma exacerbation was evaluated with reduction in asthma attacks and additional use of short-acting β_2 -agonists, improvement in daily physical activity and peak expiratory flow rate (PEFR). Spirometry with assessment of bronchodilator response, IS cell count, and measurement of NO metabolites in EBC were performed before and after treatment. In all patients, the treatment resulted in significant improvement in clinical and functional parameters with no difference between the groups. Dyspnea and wheezing improved more in budesonide group than were in prednisolone group. Good asthma control was achieved in 18 patients of the budesonide group (75 %) and in 21 patients of the prednisolone group (70 %). Partial control of asthma was achieved in 6 (25 %) and 9 (30 %) patients, respectively. The mean duration of treatment was longer in prednisolone group (9.3 ± 1.1 vs. 6.1 ± 1.0 days respectively, $p < 0.001$). Cytosis, eosinophil and neutrophil counts reliably decreased and macrophages number increased, EBC NO metabolite levels significantly reduced in both the groups with no difference between the groups. IS cell counts and EBC NO metabolite levels correlated to the degree of asthma control. Generally, the therapy with nebulized budesonide was well-tolerated, adverse events were more frequent in prednisolone group. Therefore, nebulized budesonide suspension was as highly clinically effective in asthma exacerbation as SCS; it could be used as the alternative drug with better safety profile.

Резюме

Целью данного исследования было изучение эффективности купирования обострений БА суспензией будесонида в сравнении с терапией системными глюкокортикостероидами (СГКС) с учетом динамики не только клинических данных и параметров спирометрии, но и показателей активности воспаления в индуцированной мокроте (ИМ) и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). В исследовании участвовали 56 стационарных больных, средний возраст – $49,1 \pm 14,3$ года, со среднетяжелым или тяжелым обострением БА, которые были разделены на 2 группы. В 1-й группе (26 человек) применялась суспензия будесонида (*Pulmicort Respules, AstraZeneca*) 2,0 мг 2 раза в сутки через небулайзер, 2-я группа (30 человек) получала 30 мг в сутки преднизолона перорально со снижением дозы до полной отмены. Кроме того, все пациенты получали небулизированные бронхолитики, при необходимости кислород, отхаркивающие средства, антибиототики, препараты по поводу сопутствующей патологии. Эффективность лечения обострения БА оценивалась по уменьшению приступов удушья и потребности в β_2 -агонистах короткого действия, восстановлению нормальной физической активности, увеличению пиковой скорости выдоха. До и после купирования обострения проводили спирометрию с бронходилатационной пробой, исследовали клеточный состав ИМ и метаболиты NO в КВВ. У всех пациентов в результате лечения получено значительное улучшение клинико-функциональных показателей без различий между группами. В группе будесонида одышка и интенсивность свистящего дыхания при аускультации уменьшились в большей степени, чем в группе преднизолона. Хороший контроль БА достигнут у 18 (75 %) больных группы будесонида и 21 (70 %) группы преднизолона, неполный контроль – у 6 (25 %) и 9 (30 %) больных соответственно. В группе преднизолона средняя продолжительность терапии была достоверно больше, чем в группе будесонида ($9,3 \pm 1,1$ и $6,1 \pm 1,0$ дня соответственно; $p < 0,001$). В цитограммах ИМ обеих групп достоверно уменьшились цитоз, число эозинофилов и нейтрофилов, увеличилось содержание макрофагов; в КВВ значительно снизился уровень метаболитов NO без достоверных различий между группами. Клеточный состав ИМ и содержание метаболитов NO в КВВ коррелировали с уровнем контроля БА. Терапия небулизированным будесонидом в целом хорошо переносилась, но у пациентов, принимавших преднизолон, побочных эффектов было больше. Таким образом, небулизированная суспензия будесонида при обострении БА имеет высокую клиническую эффективность, сравнимую с эффективностью СГКС, и может быть использована как альтернатива им, являясь при этом более безопасной.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении бронхиальной астмы (БА), частота ее обострений остается высокой. Обострения обычно возникают вследствие неадекватности базисной терапии или воздействия триггеров (респираторная инфекция, контакт с аллергенами и раздражающими газами, чрезмерная физическая и эмоциональная нагрузка, изменения погоды и т. д.). Тяжелые обострения, как правило,

связаны с недооценкой состояния, неправильными действиями в начале обострения и неправильным лечением обострения.

Согласно принятым стандартам основное место в лечении обострений занимают бронхолитики, кислородотерапия и системные глюкокортикостероиды (СГКС) [1]. По данным исследований, назначение СГКС при обострении БА приводит к уменьшению

обструкции, снижает уровень госпитализации и риск рецидивов обострения БА после выписки из стационара [2–4]. Однако показано, что эффект СГКС наступает не ранее чем через 6–12 ч [2], а частые курсы терапии могут привести к развитию таких системных осложнений, как гипергликемия, остеопороз, супрессия функции надпочечников [5, 6].

В некоторых исследованиях было показано, что эффективность назначения высоких доз ингаляционных ГКС (иГКС) посредством дозированного аэрозольного ингалятора и спейсера при обострении сравнима с приемом пероральных или парентеральных стероидов, при этом лечебное действие развивается быстрее [7–10]. Однако прием иГКС при обострении может быть малоэффективен из-за выраженной бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности, которые не позволяют создать достаточный инспираторный поток и обеспечить доставку лекарственного средства в дистальные отделы бронхиального дерева.

Относительно недавно появился альтернативный способ доставки иГКС — с помощью небулайзера, что позволяет повысить их дозу, улучшить технику ингаляции и комплаенс, а также избежать назначения СГКС. В России для небулизации доступен пока только один кортикостероид — будесонид.

В последние годы небулайзерная терапия будесонидом нашла широкое применение в педиатрической практике. В многочисленных исследованиях показана клиническая эффективность и безопасность этой терапии у детей как при хронической персистирующей БА, так и во время ее обострений [11–15].

Проведенные исследования взрослых также свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости суспензии будесонида при обострении БА [16–23]. Показано, что терапия небулизированным будесонидом является адекватной альтернативой СГКС, при этом быстрее наступает действие препарата, количество побочных эффектов невелико. Однако эти исследования значительно отличались по дизайну. Дозы будесонида варьировали от 2 до 20 мг в сутки [16, 21]. В некоторых исследованиях отсутствовало сравнение с традиционной терапией СГКС [20, 21], был короткий срок наблюдения [16, 19] или малое количество больных [17–19, 21]. Во всех исследованиях эффект лечения оценивался только по динамике клинических симптомов, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и оксигенации крови.

Использование брашбиоптатов и биоптатов из проксимальных бронхов, полученных при помощи фибробронхоскопии, для прямого мониторинга бронхиального воспаления в данном случае ограничено из-за инвазивности этих методик. В последнее время показана достоверность и высокая информативность таких неинвазивных методик, как исследование клеточного состава индуцированной мокроты (ИМ) и определение уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе или в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) [24–27]. В доступной литературе нам не встретились исследования динамики данных мар-

керов воспаления для оценки противовоспалительного эффекта лечения небулизированным будесонидом.

В связи с этим представляется актуальным изучить эффективность купирования обострений БА суспензией будесонида в сравнении с терапией СГКС с учетом динамики не только клинических данных и показателей спирометрии, но и показателей активности воспаления, таких как клеточный состав индуцированной мокроты и уровень NO в КВВ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 56 пациентов в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст — $49,1 \pm 14,3$ года), находившихся на стационарном лечении по поводу среднетяжелого или тяжелого обострения БА. Степень тяжести и фаза заболевания определялись согласно международным рекомендациям [1]. Критериями исключения из исследования были обострение крайне тяжелой степени ("астматический статус"), гормонозависимое течение БА или прием СГКС в течение последнего месяца, сочетание БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Группу контроля составили 20 некурящих практически здоровых добровольцев.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа получала суспензию будесонида (*Pulmicort Respules, AstraZeneca*) 2,0 мг 2 раза в сутки через небулайзер *Pari LC Jet Plus (Pari GmbH, Германия)*, 2-я группа — преднизолон перорально в начальной дозе 30 мг в сутки с дальнейшим снижением дозы и полной его отменой. Кроме того, в обеих группах применялся бронхолитик (ипратропиума бромид / фенотерол, сальбутамол) посредством небулайзера, при необходимости — кислород, отхаркивающие средства, антибиотики, препараты для лечения сопутствующей патологии (ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни и т. д.).

Эффективность лечения обострения БА оценивалась по уменьшению приступов удушья и потребности в β_2 -агонистах короткого действия (КДБА), восстановлению нормальной физической активности, увеличению пиковой скорости выдоха (ПСВ). После купирования обострения БА базисная противовоспалительная терапия иГКС или их комбинацией с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) назначалась согласно степени тяжести заболевания.

У всех пациентов ежедневно оценивали по балльной шкале клинические симптомы БА (табл. 1), количество приступов удушья и потребность в КДБА. Дважды в сутки измерялась ПСВ. До и после купирования обострения проводилось спирометрическое исследование с пробой на обратимость с бронхолитиком на аппарате *Masterscreen Pneumo (Erich Jaeger, Германия)*, исследование клеточного состава ИМ и уровней NO в КВВ.

Сбор ИМ осуществляли после последовательно проводимых ингаляций 3, 4 и 5 %-ного раствора нат-

Таблица 1
Оценка основных клинических показателей БА

Симптом	Баллы
Кашель	0 – нет; 1 – незначительный; 2 – эпизоды сильного кашля; 3 – частые эпизоды сильного приступообразного кашля; 4 – непрерывный кашель
Одышка	0 – нет; 1 – при значительной физической нагрузке; 2 – при небольшой нагрузке (ускорение обычной ходьбы); 3 – при минимальной нагрузке (ходьба по квартире); 4 – в покое; 5 – удушье, вынужденное положение
Хрипы	0 – нет; 1 – при форсированном дыхании; 2 – единичные, локализованные; 3 – обильные, генерализованные; 4 – мозаичное дыхание; 5 – немое легкое

рия хлорида через небулайзер. До начала этой процедуры пациенты получали бронхолитик (200 мкг салбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор или 400 мкг салбутамола через небулайзер). Ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия проводились сеансами по 5 мин, до и после каждого сеанса оценивалась ПСВ. После ингаляции пациент тщательно полоскал ротоглотку и старался откашлять мокроту в контейнер. ИМ исследовалась не позднее 2 ч после получения материала; обработку мокроты и подсчет клеточного состава производили по описанной в литературе методике [27, 28]. Все больные, участвовавшие в исследовании, хорошо перенесли ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия, и у всех была получено достаточное для исследования количество мокроты.

Для сбора КВВ использовали конденсирующую систему, представленную γ-образной полипропиленовой трубкой, конец которой был опущен в стеклянную пробирку. Трубку и пробирку помещали в емкость, заполненную льдом [29]. Измерение уровней метаболитов NO проводили по методике с использованием реактива *Griess*, регистрацией оптической плотности на микропланшетном спектрофотометре и определением концентрации NO по калибровочной кривой [30].

Статистическую обработку проводили, используя программу *Statistica 6.0*. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Оценку достоверности различий при нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента. При анализе распределений, отклоняющихся от нормального,

Таблица 2
Характеристика пациентов

Показатель	Группа будесонида (n = 24)	Группа преднизолона (n = 30)
Возраст, лет	47,6 ± 13,8	51,1 ± 10,7
Пол, мужчины / женщины	6 / 18	10 / 20
Длительность БА, лет	9,4 ± 10,2	8,9 ± 8,5
ПСВ исходно, % _{доп.}	43,0 ± 10,1	41,7 ± 15,4
ОФВ ₁ исходно, % _{доп.}	54,0 ± 16,4	53,5 ± 17,8
ФЖЕЛ исходно, % _{доп.}	78,2 ± 21,3	81,1 ± 27,3
СОС _{25–75%} исходно, % _{доп.}	23,2 ± 15,5	21,5 ± 18,2
ЧДД при поступлении, мин ⁻¹	23,6 ± 2,6	24,0 ± 2,5
ЧСС при поступлении, мин ⁻¹	103,4 ± 12,4	105,1 ± 10,9
Потребность в КДБА до госпитализации, доз в сутки	11,4 ± 5,7	11,7 ± 4,6
Одышка при поступлении (0–5 баллов)	3,38 ± 0,82	3,53 ± 0,68
Кашель при поступлении (0–4 баллов)	2,79 ± 0,83	2,67 ± 0,61
Аускультативная картина при поступлении (0–5 баллов)	3,25 ± 0,44	3,27 ± 0,52
Терапия БА до настоящего обострения		
иГКС, n (%)	5 (20,8)	6 (20)
иГКС + ДДБА, n (%)	5 (20,8)	6 (20)
КДБА, n (%)	19 (79,2)	23 (76,7)
КДБА + ипратропиума бромид, n (%)	4 (16,7)	4 (13,3)
Теофиллины, n (%)	4 (16,7)	6 (20)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений.

использовали непараметрические критерии (критерии Вилкоксона, Манна–Уитни). Качественные различия между группами определяли при помощи точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Из 56 пациентов, участвующих в исследовании, 26 человек составили группу небулизированного будесонида и 30 – группу преднизолона. По своим исходным клиническим и функциональным данным группы пациентов были сравнимы между собой (табл. 2). Более 1/2 больных не принимали препараты базисной терапии (иГКС, ДДБА) до настоящего

Таблица 3
Содержание метаболитов NO в КВВ и клеточный состав ИМ в период обострения БА и после его купирования ($M \pm SD$)

Показатель	Группа будесонида (n = 24)		Группа преднизолона (n = 30)		Контроль (n = 20)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
NO, мкМ/л	10,1 ± 3,9 ¹	3,7 ± 1,6 ^{1,2}	9,5 ± 4,0 ¹	4,2 ± 1,7 ^{1,3}	0,88 ± 0,2
Цитоз, 10 ⁶ клеток/мл	1,56 ± 0,3 ¹	1,22 ± 0,23 ^{1,2}	1,56 ± 0,32 ¹	1,36 ± 0,42 ^{1,3}	1,09 ± 0,37
Альвеолярные макрофаги, %	33,3 ± 14,2 ¹	51,1 ± 9,5 ^{1,2}	35,1 ± 13,0 ¹	52,1 ± 9,1 ^{1,3}	70,2 ± 22,9
Нейтрофилы, %	32,4 ± 13,9 ¹	28,0 ± 4,7 ^{1,2}	31,8 ± 9,3 ¹	28,8 ± 7,6 ^{1,3}	23,4 ± 23,7
Эозинофилы, %	29,6 ± 17,3 ¹	15,8 ± 9,4 ^{1,2}	28,5 ± 19,6 ¹	14,4 ± 7,8 ^{1,3}	0,55 ± 0,79
Лимфоциты, %	4,7 ± 2,7	4,9 ± 2,3	4,7 ± 2,7	4,8 ± 2,5	5,5 ± 2,36

Примечание: ¹ – $p < 0,01$, различия показателей по отношению к контрольной группе; ² – $p < 0,01$, различия показателей до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших небулизированный будесонид; ³ – $p < 0,01$, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших преднизолон.

обострения. При поступлении у большинства больных наблюдались одышка в покое, тахипноэ и выраженная бронхиальная обструкция. В ИМ пациентов с БА, по сравнению со здоровыми лицами, отмечались достоверно большее общее количество клеток в 1 мл (цитоз), большее относительное количество нейтрофилов и эозинофилов и меньшее количество альвеолярных макрофагов. Концентрация NO в КВВ у больных БА была значительно повышена (табл. 3).

До окончания курса лечения из исследования вышли 2 пациента из группы будесонида (1 — из-за нарушения протокола исследования, 2 — из-за появления кровохарканья на 2-е сутки лечения). У всех больных в результате проведенного лечения наблюдалось значительное улучшение состояния, что сопровождалось увеличением физической активности. В обеих группах достоверно снизилось количество приступов удушья, потребность в КДБА и частота дыхания, при этом различий между группами выявлено не было (табл. 4). Отмечалось значительное уменьшение кашля в группе будесонида с $2,79 \pm 0,83$ до $0,54 \pm 0,51$ балла ($p < 0,001$) и в группе преднизолона — с $2,67 \pm 0,61$ до $0,83 \pm 0,7$ балла ($p < 0,001$), различия между группами также не выявлены. Показатели одышки сократились в группе будесонида с $3,38 \pm 0,82$ до $0,29 \pm 0,55$ балла ($p < 0,001$) и в группе преднизолона — с $3,53 \pm 0,68$ до $0,6 \pm 0,67$ балла ($p < 0,001$). Однако изменение уровня одышки было более выражено у пациентов, получавших небулизированный будесонид, различия между группами по этому показателю были достоверными со 2-го дня терапии (рис. 1). Наблюдалось значительное улучшение аускультативной картины в легких, интенсивность свистящего дыхания уменьшилась в группе будесонида с $3,25 \pm 0,44$ до $0,17 \pm 0,38$ балла ($p < 0,001$) и в группе преднизолона — с $3,27 \pm 0,52$ до $0,5 \pm 0,68$ балла ($p < 0,001$). Опять же в группе будесонида динамика этого показателя была более выражена, достоверные межгрупповые различия выявлены с 3-го дня терапии (рис. 2).

К окончанию курса лечения в группах будесонида и преднизолона наблюдалась сравнимая положительная динамика показателей вентиляционной функции легких, что выражалось в значительном увеличении объема форсированного выдоха за 1-ю с

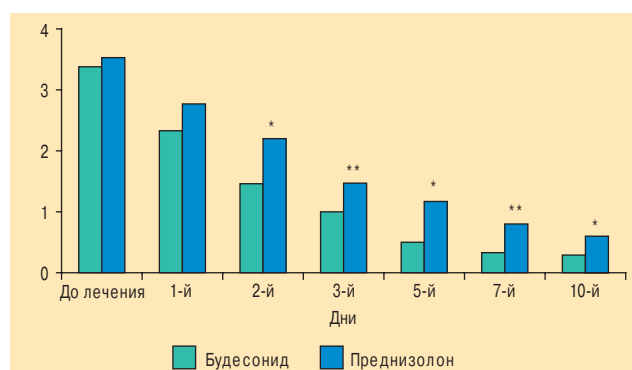


Рис. 1. Динамика одышки в течение курса терапии обострения БА
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

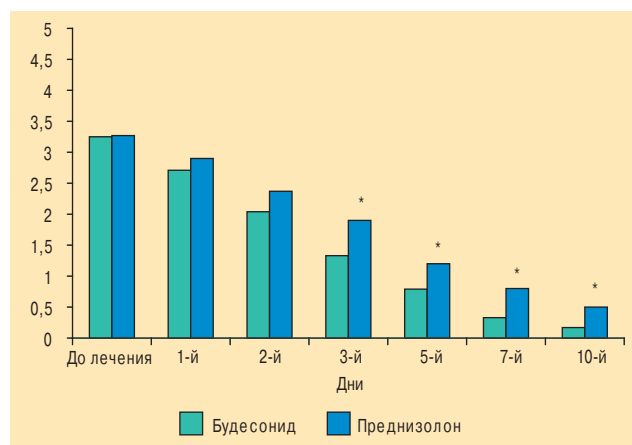


Рис. 2. Динамика аускультативной картины в течение курса терапии обострения БА
Примечание: * — $p < 0,05$.

(ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и средней объемной скорости в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅ %) (табл. 4). В обеих группах постепенно повышалась ПСВ и снижалась ее суточная вариабельность (рис. 3, 4).

К окончанию лечения хорошего контроля БА по клинко-функциональным показателям (ПСВ — > 80 % долж., отсутствие приступов удушья, восстановление нормальной физической активности) достигли 18 (75 %) пациентов в группе будесонида и 21 (70 %) в группе преднизолона, неполный контроль наблюдался в 6 (25 %) и 9 (30 %) случаях соответственно. У пациентов, получавших преднизолон, средняя продолжительность терапии была достоверно

Таблица 4
Динамика клинических и функциональных показателей в период обострения БА и после его купирования ($M \pm SD$)

Показатель	Группа будесонида (n = 24)		Группа преднизолона (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Приступы удушья, сутки ⁻¹	7,8 ± 3,9	0,5 ± 1,1 ¹	7,4 ± 2,9	0,6 ± 1,1 ²
Потребность в КДБА, доз в сутки	11,4 ± 5,7	0,6 ± 1,2 ¹	11,7 ± 4,6	0,6 ± 1,1 ²
ЧД, мин ⁻¹	23,6 ± 2,6	15,4 ± 1,9 ¹	24,0 ± 2,5	16,2 ± 2,5 ²
ОФВ ₁ , %долж.	54,0 ± 16,4	81,8 ± 14,8 ¹	53,5 ± 17,8	83,4 ± 28,4 ²
ФЖЕЛ, %долж.	78,2 ± 21,3	97,9 ± 18,0 ¹	81,1 ± 27,3	97,3 ± 24,2 ²
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.	23,2 ± 15,5	40,3 ± 21,3 ¹	21,5 ± 18,2	40,3 ± 24,7 ²

Примечание: ¹ — $p < 0,001$, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших небулизированный будесонид; ² — $p < 0,001$, различия между показателями до и после лечения обострения БА в группе пациентов, получавших преднизолон.

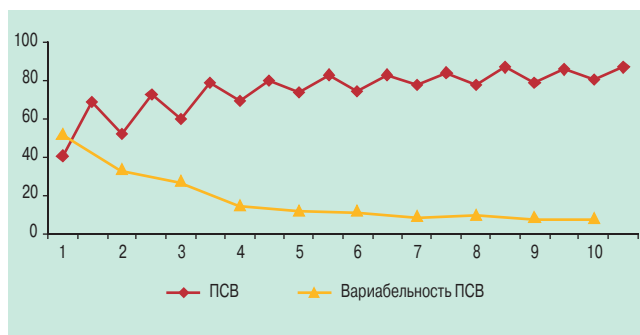


Рис. 3. Динамика ПСВ и ее вариальности в течение курса терапии обострения БА у пациентов, получавших небулизированный будесонид

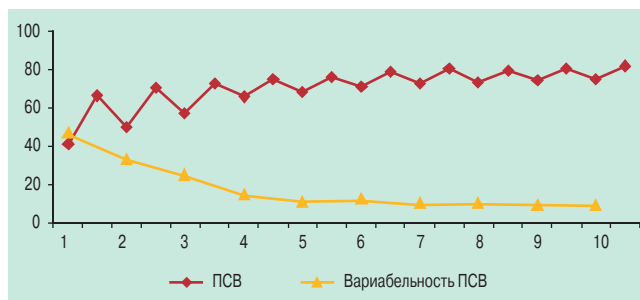


Рис. 4. Динамика ПСВ и ее вариальности в течение курса терапии обострения БА у пациентов, получавших преднизолон

больше, чем у пациентов, включенных в группу будесонида ($9,3 \pm 1,1$ и $6,1 \pm 1,0$ дня соответственно; $p < 0,001$).

На фоне терапии обострения БА наблюдались изменения показателей активности бронхиального

воспаления. В обеих группах в цитограммах ИМ достоверно уменьшился цитоз, количество эозинофилов и нейтрофилов, увеличилось содержание макрофагов, а также значительно снизился уровень метаболитов NO в КВВ, что свидетельствует об уменьшении активности воспаления. Различия между группами по этим показателям выявлены не были (табл. 3).

Анализ клеточного состава ИМ в зависимости от уровня контроля симптомов БА показал, что в группах пациентов, не достигших полного контроля, в стадии обострения БА наблюдается большее относительное содержание нейтрофилов и меньшее содержание эозинофилов по сравнению с пациентами, у которых эффект лечения был выраженным. К окончанию курса терапии обострения заболевания у пациентов с неполным контролем сохранялась достоверно более выраженная нейтрофилия ИМ и меньшее количество альвеолярных макрофагов. Что касается содержания метаболитов NO, то отмечено более выраженное снижение их уровня в группах пациентов, достигших полного контроля симптомов БА (табл. 5, 6).

В целом терапия небулизированным будесонидом хорошо переносилась пациентами. Нежелательные эффекты наблюдались у 6 больных, из них у 3 человек — раздражение слизистой глотки, трахеи и связанный с этим сухой кашель и першение в горле после ингаляции, у 2 человек — появление болей в грудной клетке и у 1 человека — повышение артериального давления. Ни в одном случае отмены препарата не потребовалось. У пациентов, принимавших

Таблица 5
Содержание метаболитов NO в КВВ и клеточный состав ИМ у пациентов, получавших небулизированный будесонид, в зависимости от эффективности лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа полного контроля ($n = 18$)		Группа неполного контроля ($n = 6$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NO, мкМ/л	$9,5 \pm 3,8$	$3,3 \pm 1,52$	$11,7 \pm 4,7$	$5,05 \pm 1,0$
Цитоз, 10^6 /мл	$1,54 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,2$
Альвеолярные макрофаги, %	$33,6 \pm 14,9$	$53,7 \pm 8,2^2$	$32,9 \pm 8,7$	$48,1 \pm 6,5$
Нейтрофилы, %	$30,4 \pm 13,8^1$	$27,0 \pm 4,6^2$	$39,8 \pm 10,4$	$32,4 \pm 5,5$
Эозинофилы, %	$29,9 \pm 19,7^1$	$15,1 \pm 7,2$	$21,6 \pm 19,6$	$14,8 \pm 11,3$
Лимфоциты, %	$4,7 \pm 3,6$	$4,8 \pm 2,8$	$4,9 \pm 3,7$	$5,0 \pm 2,6$

Примечание: ¹ – $p < 0,05$, различия между показателями до начала лечения обострения БА в группах полного и неполного контроля БА; ² – $p < 0,05$, различия между показателями после купирования обострения БА в группах полного и неполного контроля БА.

Таблица 6
Содержание метаболитов NO в КВВ и клеточный состав ИМ у пациентов, получавших преднизолон, в зависимости от эффективности лечения ($M \pm SD$)

Показатель	Группа полного контроля ($n = 21$)		Группа неполного контроля ($n = 9$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NO, мкМ/л	$9,6 \pm 4,4$	$3,4 \pm 1,22$	$10,6 \pm 4,1$	$5,45 \pm 1,5$
Цитоз, 10^6 /мл	$1,5 \pm 0,3$	$1,15 \pm 0,22$	$1,67 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,7$
Альвеолярные макрофаги, %	$36,1 \pm 13,8$	$55,5 \pm 8,32$	$35,0 \pm 8,7$	$47,7 \pm 8,5$
Нейтрофилы, %	$28,3 \pm 6,21$	$24,9 \pm 4,22$	$37,2 \pm 7,8$	$33,1 \pm 8,2$
Эозинофилы, %	$30,1 \pm 18,41$	$15,5 \pm 9,2$	$22,9 \pm 11,8$	$14,5 \pm 5,4$
Лимфоциты, %	$4,6 \pm 3,1$	$4,9 \pm 3,0$	$4,8 \pm 2,7$	$4,7 \pm 2,6$

Примечание: ¹ – $p < 0,05$, различия между показателями до начала лечения обострения БА в группах полного и неполного контроля БА; ² – $p < 0,05$, различия между показателями после купирования обострения БА в группах полного и неполного контроля БА.

Таблица 7

Частота побочных явлений у пациентов с обострением БА

Побочный эффект	Группа будесонида (n = 24)		Группа преднизолона (n = 30)		p
	n	%	n	%	
Повышение АД	1	4,2	4	13,3	0,253
Изжога	0	0	6	20	0,023
Тошнота	0	0	2	6,7	0,304
Боли в эпигастрии	0	0	2	6,7	0,304
Повышение аппетита	0	0	6	20	0,023
Боли в костях	0	0	2	6,7	0,304
Боли в грудной клетке	2	8,3	0	0	0,193
Першение в горле, сухой кашель	3	12,5	0	0	0,081
Бронхолегочная инфекция	0	0	4	13,3	0,087
Всего	6	25	26	86,7	0,000

перорально преднизолон, побочных эффектов было больше. Чаше всего развивались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта — боли в эпигастрии, изжога, тошнота. Достоверное различие между группами обнаружено в отношении развития таких симптомов, как повышение аппетита и изжога (табл. 7). Кроме того, в группе преднизолона у 4 пациентов на 5–7-е сутки лечения появились признаки обострения бронхолегочной инфекции — повышение температуры тела до фебрильных цифр, усиление кашля со слизисто-гнойной мокротой, насморк, общая слабость, по поводу чего 3 больным потребовалось назначение курса антибиотика (табл. 7).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что терапия суспензией будесонида через небулайзер при обострении БА не уступает по эффективности короткому курсу перорального преднизолона.

Подобные результаты были получены в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. *C.A. Mitchell et al.* [16] выполнено мультицентровое рандомизированное исследование, предметом которого стало сравнение эффективности 3 режимов терапии ГКС у 135 больных с тяжелым обострением БА. В течение 24 ч пациенты получали либо 20 мг небулизированного будесонида, либо 30 мг преднизолона *per os*, либо 160 мг преднизолона *per os*. Все 3 режима терапии оказались сравнимы по влиянию на ПСВ до и после приема бронхолитика, т. е. небулизированный будесонид в дозе 20 мг в сутки по эффективности не уступал пероральным стероидам. В этом исследовании использовались высокие дозы будесонида, что потребовало дальнейшей работы по определению возможности применения более низких доз.

T.W. Higenbottam et al. [17] в двойном слепом рандомизированном исследовании сравнили небулизированный будесонид и пероральный преднизолон в качестве терапии тяжелого обострения БА без угрозы для жизни. В нем участвовали 13 больных, которые получали либо небулизированный будесонид в дозе 4 мг каждые 8 ч в течение 48–72 ч, либо преднизолон 40 мг в сутки в течение 9–11 дней. Между

группами не было статистически значимой разницы в абсолютном приросте ОФВ₁ через 24 ч (0,45 и 0,40 л соответственно; $p = 0,87$). При этом наблюдалось более выраженное уменьшение свистящих хрипов и одышки через 24 и 48 ч в группе будесонида. Через 28 дней ОФВ₁ был значительно больше у пациентов, которые получали будесонид. Авторы показали, что в то время как СГКС, кислород и бронходилататоры составляют основу терапии при обострении БА, суспензия будесонида может способствовать восстановлению контроля симптомов заболевания. Недостатком данной работы было малое количество больных, из-за трудностей в наборе которых были представлены результаты неоконченного исследования.

В.П. Серeda и др. [22] изучили клиническую эффективность небулизированного будесонида при обострении БА и определили возможности его применения как альтернативы СГКС. В исследовании участвовали 68 больных, которых разделили на группы в зависимости от ответа на первоначальную терапию бронхолитиками и преднизолоном (120 мг внутривенно). Пациенты, у которых наблюдался хороший ответ на лечение, получали либо небулизированный будесонид 4 мг в сутки, либо преднизолон 120 мг в сутки внутривенно. У пациентов с плохим ответом на лечение эффективность будесонида оценивалась по сравнению с плацебо только в дополнение к СГКС. Эти пациенты получали либо небулизированный будесонид 4 мг в сутки и преднизолон 90 мг в сутки перорально и / или внутривенно, либо плацебо и СГКС в тех же дозах. У больных с хорошей реакцией на первоначальную терапию уже в первые часы отмечалось исчезновение одышки и урежение приступов удушья. При этом динамика клинических симптомов в обеих подгруппах была сравнимой, а выраженность ночных симптомов была меньше в группе будесонида. Также у этих больных отмечалась сравнимая положительная динамика функциональных показателей, к 6-м суткам нормализация ОФВ₁ наблюдалась в группе будесонида у 75 %, а в группе преднизолона — у 50 % больных. Стабильность состояния позволила перевести пациентов на иГКС с 6-го дня лечения. У больных с плохим ответом на первоначальную терапию состояние улучшилось к концу 1-х суток. В подгруппе будесонида по сравне-

нию с плацебо наблюдалась значительная положительная динамика как клинических симптомов, так и функциональных показателей ($p < 0,05$), что позволило раньше отменить СГКС.

Наше исследование показало высокую эффективность небулизированного будесонида при обострении БА. Системные и небулизированные стероиды одинаково уменьшали количество приступов удушья и потребность в КДБА, но при этом в группе небулизированного будесонида наблюдалось более быстрое улучшение таких клинических симптомов, как одышка и свистящее дыхание. Также они оказались сравнимы по влиянию на показатели ФВД и активности бронхиального воспаления. После купирования обострения БА в обеих группах происходило достоверное уменьшение цитоза, количества нейтрофилов и эозинофилов, увеличение количества альвеолярных макрофагов в ИМ и снижение уровня NO в КВВ, что свидетельствует о снижении активности эозинофильного воспаления на фоне терапии ГКС. Кроме того, неполный контроль симптомов после лечения обострения, по-видимому, ассоциирован с более высоким уровнем метаболитов NO и нейтрофильным компонентом воспаления. С одной стороны, это может быть проявлением продолжающегося воспаления в дыхательных путях. С другой стороны, сохранение нейтрофилии ИМ может быть причиной недостаточной эффективности ГКС у этих пациентов.

Терапия небулизированным будесонидом является более безопасной, риск развития побочных явлений при его использовании значительно меньше, чем при лечении СГКС. Мы не изучали влияние небулизированного будесонида на такие показатели, как уровень кортизола и остеокальцина, но такие исследования были проведены ранее. *A.M. Wilson et al.* выявили дозозависимый эффект перорального приема преднизолона в отношении влияния на кортизол плазмы ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо), остеокальцин ($p < 0,05$) и эозинофилы крови ($p < 0,0005$) у больных со стабильной БА, но эти показатели не снижались у пациентов, принимавших небулизированный будесонид [31]. В исследовании *D. Wales et al.* показано, что у здоровых добровольцев уровень кортизола плазмы после ингаляции небулизированного будесонида в дозе 4 мг в сутки не отличается от плацебо ($p > 0,05$) [32]. В исследованиях отечественных авторов не отмечена статистически значимая динамика концентрации кортизола плазмы при купировании обострения БА небулизированным будесонидом в дозе от 1 до 8 мг в сутки ($p > 0,05$) [20, 21].

Заключение

Таким образом, применение суспензии будесонида посредством небулайзера при обострении БА демонстрирует высокую клиническую эффективность, сравнимую с действием СГКС. Этот препарат может использоваться как альтернатива СГКС, при этом терапия является более безопасной.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
2. Rodrigo G., Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116: 285–295.
3. Edmonds M.L., Camargo C.A. Jr., Pollack C.V., Rowe B.H. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a meta-analysis. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2003; 3: CD002308.
4. Rowe B.H., Bota G.M., 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. Matsumoto H., Ishihara K., Hasegawa T. et al. Effect of inhaled corticosteroids and short course of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120: 1468–1473.
6. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; 355: 542–545.
7. Lee-Wong M., Dayrit F.M., Kohli A.R. et al. Comparison of high-dose inhaled fluticasone to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002; 122: 1208–1213.
8. 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.
9. Belda J., Margarit G., Martinez C. et al. Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1143–1149.
10. 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.
11. Shapiro G., Mendelson L., Kraemer M.J. et al. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 789–796.
12. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics.* 1999; 103: 414–421.
13. Devidayal S.S., Kumar L., Jayashree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 835–840.
14. Scott M.B., Skoner D.P. Short-term and long-term safety of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 200–209.
15. Fenne H.A., Селиверстова Н.А., Малахов А.Б. и др. Ингаляционные кортикостероиды (пульмикорт) для небулайзерной терапии у детей. *Пульмонология* 2001; 2: 74–79.
16. 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 (abstract). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: S490.
17. Higenbottam T.W., Britton J., Lawrence D. et al. On behalf of Pulmicort 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; 14: 247–254.
18. Ediger D., Coscun F., Kunt Uzaslan E. et al. Clinical effectiveness of nebulised budesonide in the treatment of acute asthma attacks. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 128–136.
19. Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2002; 3: 88–92.
20. 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.
21. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Тишенина Р.С. и др. Эффективность и безопасность Бенакорта (раствор будесонида) при купировании обострения бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2004; 2: 63–67.
22. Середа В.П., Свистов А.С. Эффективность небулизированного будесонида в терапии обострений бронхиальной астмы: проспективное, контролируемое исследование. *Аллергология* 2004; 2: 17–23.
23. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др. Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2006; 4: 58–67.
24. Pin I., Gibson P.G., Kolendowiz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25–29.
25. Lim S., Chung K.F. Potential role of noninvasive markers of inflammation in clinical management of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 64: 1103–1107.
26. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
27. Авдеев С.И., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. *Пульмонология* 1998; 2: 81–85.
28. Jayaram L., Parameswaran K., Sears M.R., Hargreave F.E. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 150–158.
29. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). *Пульмонология* 2002; 1: 57–66.
30. Назаретян Э.Е., Нариманян М.З., Мартиросян Т.В., Гаспарян А.Ю. Содержание окиси азота в слюне и легочная гипертензия у больных с различной степенью тяжести бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2000; 2: 23–27.
31. Wilson A.M., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulised budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998; 114: 1022–1029.
32. Wales D., Makker H., Kane J. et al. Systemic bioavailability and potency of highdose inhaled corticosteroids: a comparison of four inhaler devices and three drugs in healthy volunteers. *Chest* 1999; 115: 1278–1284.

Поступила 09.04.08
© Волкова Л.И., Капитанова Д.В., 2008
УДК 616.248-085.234.032.23

ингаляционный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии



Суспензия

(БУДЕСОНИД)



Вдохните жизнь!



- УНИКАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ¹
- ЭФФЕКТИВНАЯ И НАДЕЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА СИСТЕМНЫМ ГКС ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ БА И ХОБЛ ^{2,3,4}
- ЕДИНСТВЕННЫЙ ГКС, РАЗРЕШЕННЫЙ К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ ОТ 6 МЕСЯЦЕВ И У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ^{5,6}



Краткие инструкции по применению препарата

119334, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр. 1, тел.: (495) 799 56 99, факс: (495) 799 56 98
www.astrazeneca.ru

AstraZeneca 

Распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения г. Томска

ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России", г. Томск

M.A.Balaganskaya, L.I.Volkova, N.G.Polsha, A.V.Chigan, N.V.Tsizin, S.V.Baranovskaya

Prevalence of adult asthma at Tomsk

Summary

The aim of this study was to estimate prevalence of asthma in adults at industrial city Tomsk. A total of 2000 responders aged 18 to 75 yrs participated in the study. Prevalence of asthma-like symptoms was estimated using the standardized questionnaire ECRHS. Two hundred patients with asthma-like symptoms underwent clinical, functional, and allergological examination. Asthma-like symptoms were revealed in 37.8 % of the studied population. Prevalence of asthma was 9.8 %. These findings significantly exceed official data. Asthma was newly diagnosed in 60 % of symptomatic adults that is evidence of late detection of the disease.

Резюме

Цель данного исследования — изучить распространенность бронхиальной астмы (БА) у взрослого населения в промышленном городе Томске. На 1-м этапе проводился анкетный скрининг 2 000 человек в возрасте от 18 до 75 лет с использованием вопросника ECRHS. На 2-м этапе проводилось клиническое, функциональное и аллергологическое обследование пациентов с астмоподобными симптомами. Астмоподобные симптомы выявлены у 37,8 % человек. Распространенность БА составила 9,8 %, что значительно превышает данные официальной статистики. Впервые выявленная БА была диагностирована в 60 % случаев. Показатели распространенности БА, установленные в ходе эпидемиологического исследования, значительно превосходят данные официальной статистики, что свидетельствует о поздней диагностике БА в общей лечебной сети г. Томска.

За последнее столетие бронхиальная астма (БА) из редко наблюдаемой в клинической практике болезни стала одной из самых распространенных как среди детей, так и у взрослых [1–4]. Социальная значимость проблемы БА и материальный ущерб от заболевания диктуют необходимость проведения эпидемиологических исследований в разных регионах. Данная задача нашла отражение в концепции развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004–2008 гг.) [5].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность БА и оценить ее структуру среди взрослого населения г. Томска.

Материалы и методы

Томск — индустриально развитый город, расположенный в зоне резко континентального климата. Наиболее низкая дневная температура достигает -40°C , а наивысшая — $+35^{\circ}\text{C}$. Уровень СО в воздухе повышен.

Распространенность БА изучалась среди взрослого населения в возрасте от 18 до 75 лет. Эпидемиологическое исследование выполнялось в 2 этапа. На 1-м этапе проводился анкетный скрининг с применением вопросника *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) [4].

Для скрининга были случайным образом выбраны врачебные участки, где проводилось сплошное анкетирование жителей 18–75 лет в условиях поквартирных обходов. Предварительный список исследования насчитывал 2 000 человек. С учетом

отказавшихся от анкетирования и неправильно заполнивших вопросники в анализ были включены результаты исследования 1 784 человек (89,2 %).

Согласно критериям ВОЗ, все респонденты были разделены на 3 возрастные группы. В 1-ю группу вошли 1 143 (64,1 %) человека молодого возраста до 45 лет, из них 451 (39,4 %) мужчина и 692 (60,6 %) женщины. Вторую группу составили лица среднего возраста (45–59 лет) — 491 (27,5 %) человек, из них 185 (37,7 %) мужчин и 306 (62,3 %) женщин. В 3-ю группу вошли 150 (8,4 %) человек пожилого возраста (60–75 лет), из них 50 (33,3 %) мужчин и 100 (66,7 %) женщин.

На 2-м этапе, целью которого была верификация диагноза БА с учетом современных диагностических критериев [1, 6], выполнялось клинико-функциональное и аллергологическое обследование лиц, отобранных по результатам скрининга. В исследовании приняли участие 200 человек. Выборка проводилась случайным образом среди респондентов, ответивших положительно, по крайней мере, на 1 из вопросов, касающихся астмоподобных симптомов (АПС). В обязательный минимум обследования входили: врачебный осмотр, исследование функции внешнего дыхания с оценкой обратимости бронхиальной обструкции (*SpiroVision II Spirometry System*, США, и портативный вентилометр "УМ-1", Англия). При отсутствии признаков обратимой бронхиальной обструкции проводился 2-недельный пикфлоуметрический мониторинг для оценки вариабельности пиковой скорости выдоха (пикфлоуметр *Clean, Erich Jaeger*, Германия) [7]. В тех случаях, когда у пациентов

с АПС на основании проведенных исследований диагноз оставался неясен, выполнялся провокационный тест на бронхоконстрикцию с метахолином [8, 9]. Для дифференциальной диагностики кашлевой формы БА и хронического бронхита (ХБ) применялся анализ индуцированной мокроты.

Этиологическая характеристика БА основывалась на результатах аллергологического исследования. Проводился *prick*-тест со следующим набором аллергенов: домашняя пыль, перо подушки, пыльца (береза, тимopheевка, овсяница, полынь). Использовались отечественные аллергены производства ФГПУ "Аллерген" (г. Ставрополь).

Для статистической обработки результатов создавалась электронная база данных в *Microsoft Excel 2000*, а также использовали пакет программ *Statistica 5.0 for Windows*. Сравнение частот и установление признаков проводилось с помощью критерия Пирсона. При сравнении неравночисленных долей ($p < 25\%$) разность между ними оценивали посредством предложенной Фишером величины с введением поправки Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования позволили установить наличие АПС у 675 (37,8 %) респондентов, из них 24,2 % составляли женщины, 13,6 % – мужчины. Получено достоверное различие преобладания АПС среди женщин по сравнению с мужчинами ($p = 0,01$).

При оценке частоты АПС в возрастных группах обращает на себя внимание увеличение их количества с возрастом. Доля АПС среди лиц старшей возрастной группы составила 48,6 %, у лиц молодого и среднего возраста – 36,3 и 40,3 % соответственно. Достоверное различие распространенности АПС имело место у лиц молодого и старшего возраста ($p = 0,01$).

Распределение положительных ответов в зависимости от пола в разных возрастных группах представлено на рис. 1, достоверная разница отмечается только между мужчинами молодого и старшего возраста.

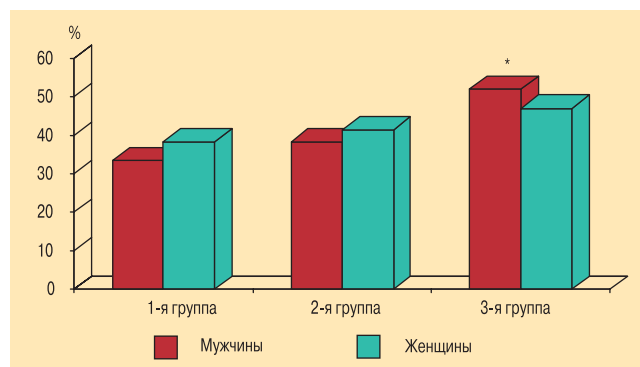


Рис. 1. Распределение положительных ответов между мужчинами и женщинами в зависимости от возраста
Примечание: * – $p < 0,05$ (различие между 1-й и 3-й возрастными группами у мужчин).

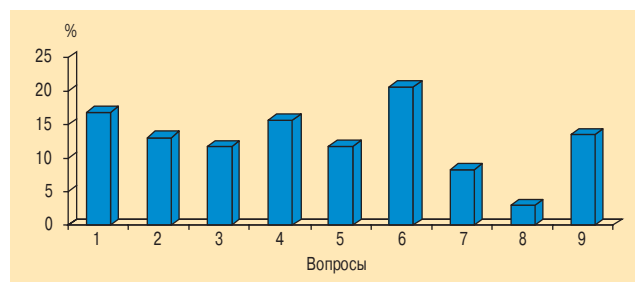


Рис. 2. Частота положительных ответов на вопросы анкеты в общей выборке ($n = 1784$)

Анализ результатов анкетирования позволил установить, что частота положительных ответов респондентов на каждый вопрос составила от 3,0 до 20,6 % (рис. 2). Чаще, чем на другие, участники исследования утвердительно ответили на 6-й вопрос скрининг-анкеты: "Просыпались ли Вы от приступа сильного кашля в течение последних 12 месяцев?" (20,6 % положительных ответов). Утвердительные ответы на вопросы о затрудненном или свистящем дыхании в течение последних 12 месяцев (1-й вопрос) и о пробуждении с чувством тяжести в грудной клетке (4-й вопрос) заняли 2-е и 3-е места по частоте среди положительных ответов (16,9 и 15,7 % соответственно). Меньше всего положительных ответов получено на 8-й вопрос о постоянном использовании противоастматических препаратов (3 %).

Симптомы аллергических заболеваний носа (АЗН), включая поллиноз (9-й вопрос), имелись у 241 (13,5 %) человека из 1 784. На АЗН в молодом возрасте указали 12,5 % опрошенных, в средней и старшей возрастных группах – 14,7 и 17,3 % соответственно. Достоверных различий по частоте положительного ответа на этот вопрос между группами не наблюдалось.

При анализе результатов анкетирования по каждому вопросу в зависимости от пола и изолированно установлено, что женщины в 1-й и 2-й группах наиболее часто утвердительно отвечали на 6-й вопрос: "Просыпались ли Вы от приступа сильного кашля в течение последних 12 месяцев?" (21,4 и 24,5 % соответственно). Достоверные различия между группами отсутствовали. В 3-й возрастной группе чаще всего зафиксированы положительные ответы на 1-й вопрос: "Было ли у Вас затрудненное или свистящее дыхание в течение последних 12 месяцев?" (29,0 %). При этом отмечаются достоверные различия в количестве утвердительных ответов на этот вопрос у женщин между 1-й и 3-й группами ($p = 0,01$) и 1-й и 2-й группами ($p = 0,05$).

Мужчины в 1-й и 2-й возрастных группах также наиболее часто положительно ответили на 6-й вопрос: "Просыпались ли Вы от приступа сильного кашля в течение последних 12 месяцев?" (16,9 и 21,1 % положительных ответов соответственно, $p > 0,05$). В 3-й группе наиболее частым был утвердительный ответ на 4-й вопрос: "Просыпались ли Вы с чувством тяжести в грудной клетке в течение последних 12 месяцев?" (38,0 %). При этом отмечаются существенные различия в положительных ответах на данный

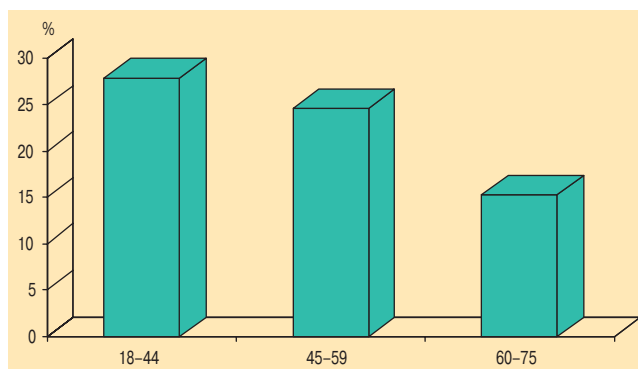


Рис. 3. Удельный вес клинически диагностированной БА у лиц с АПС в разных возрастных группах

вопрос между 1-й и 3-й группами ($p = 0,001$), а также 1-й и 2-й группами ($p = 0,01$) и 2-й и 3-й группами ($p = 0,05$). На все вопросы ответили утвердительно 17 человек, что составило 0,9 %.

На 2-м этапе при клиническом обследовании лиц с АПС были получены следующие результаты. Из 200 человек диагноз БА установлен у 52 респондентов (26 %). Удельный вес клинически диагностированной БА (КДБА) в разных группах снижается с возрастом (рис. 3). Наибольший процент КДБА отмечен в 1-й и 2-й возрастных группах (27,9 и 24,6 % соответственно), в 3-й группе он составил 15,3 %, однако достоверное различие по этому показателю отсутствует.

Среди форм БА преобладает атопическая, которая в общей выборке была обнаружена в 77,3 % случаев. У мужчин ее удельный вес составил 84,6 %, у женщин – 75 %. В структуре КДБА чаще всего отмечается легкое течение заболевания (68 %), средняя степень тяжести наблюдалась в 30,1 % случаев, тяжелая – в 1,9 %. У мужчин БА легкого течения выявлена в 69 % случаев, у женщин – в 67 %.

У пациентов с атопической БА достоверно преобладает ($p = 0,001$) легкая степень, тогда как у больных неатопической формой достоверное различие между частотой встречаемости степеней тяжести отсутствует.

Впервые выявленная БА была диагностирована у 60 % обследованных. Ее распространенность среди лиц молодого возраста составила 65,5 %, а у лиц среднего возраста – 59 %. Среди больных пожилого возраста случаев впервые выявленной БА не оказалось.

Анализ частоты впервые выявленной БА в зависимости от пола показал, что в молодом и среднем возрасте она была несколько выше у женщин (70 и 60 % соответственно), чем у мужчин (55 и 50 % соответственно), но достоверные различия по этим данным не получены. Преобладает легкая степень заболевания (90,7 %), среди мужчин она составляет

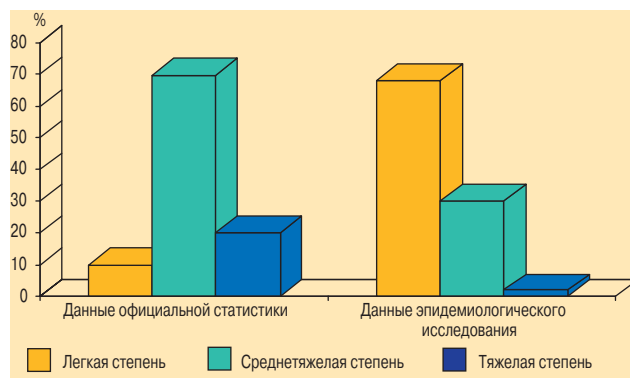


Рис. 4. Сравнение структуры тяжести БА

100 %, среди женщин – 88,3 %. Остальные случаи относились к средней степени тяжести. У пациентов с ранее диагностированной БА преобладает средняя степень тяжести (55 %).

Исследование показало высокую распространенность БА. Среди взрослого населения она составила $9,8 \pm 0,7$ % от общей популяции, при этом БА наиболее часто встречается у лиц до 45 лет ($9,9 \pm 0,9$ %) и 45–59 лет ($10,0 \pm 1,4$ %). У респондентов от 60 до 75 лет распространенность БА снижается до $7,3 \pm 2,1$ %. Достоверные различия по данному показателю между возрастными группами не обнаружены.

Анализ распространенности БА в зависимости от пола выявил тенденцию к большей частоте заболевания у женщин (10,3 %), чем у мужчин (9,3 %), однако эти различия также не достигают степени статистически значимых.

Согласно данным официальной статистики за последние 10 лет среди взрослого населения, проживающего в г. Томске, отмечен рост показателей распространенности БА с 0,39 % до 0,96 %, т. е. в 2,5 раза. Учитывая данные нашего исследования, приходится констатировать выраженное несоответствие показателей статистики результатам эпидемиологического исследования. Так, по сведениям Департамента здравоохранения г. Томска в 2000 г. распространенность БА составляла 0,96 %, т. е. была ниже эпидемиологических показателей в 10 раз.

Сравнение структуры тяжести БА, установленной в нашем исследовании и по данным регистра заболевания, показало следующие различия. Если среди больных, выявленных в ходе эпидемиологического скрининга, преобладала БА легкого течения (68 %), то, согласно регистру, большую часть составляют случаи БА среднетяжелого и тяжелого течения (69,8 и 20,2 % соответственно), тогда как на долю легких форм приходится только 10 % (рис. 4). Таким образом, очевидна поздняя диагностика БА среди взрослого населения.

Таблица
Структура заболеваний, выявленных у пациентов с АПС, у которых не подтвержден диагноз БА

Возрастные группы	Сердечно-сосудистая патология, %	ХБ, ХОБЛ, %	Заболевания щитовидной железы	Онкопатология, %	Патология лор-органов, %
18-44		6,4	1,3		
45-59	18,8	10,3	1,7	5,1	3,4
60-75	54,4	9		9	

Клиническое обследование пациентов, у которых не был установлен диагноз БА, показало, что большинство АПС было связано с наличием у них ХБ, сердечно-сосудистой и другой патологии, имеющей сходную клиническую картину. В основном подобные случаи отмечены среди больных в возрасте > 45 лет (таблица).

Заключение

1. Распространенность БА среди взрослого населения г. Томска составила 9,8 % в общей популяции, при этом наиболее часто данное заболевание встречается у лиц до 45 (9,9 %) и 45–59 лет (10 %). У респондентов 60–75 лет распространенность БА снижается до 7,3 %. Среди мужчин распространенность составляет 9,3 %, среди женщин – 10,3 %.
2. Данные распространенности БА, полученные в ходе эпидемиологического исследования, значительно превосходят показатели официальной статистики (0,9 %), что свидетельствует о поздней диагностике БА в общей лечебной сети г. Томска.
3. В структуре БА преобладает atopическая форма (77,3 %) и легкое течение заболевания (68 %). В молодом возрасте atopическая форма БА составляет 93,2 % в среднем – 72,7 %, в старшем – 50 % случаев. Легкое течение заболевания в молодом возрасте встречается в 82,6 %, в среднем и старшем возрасте – в 63,6 и 33,3 % случаев соответственно.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
2. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Медицина; 1997; т. 1: 400–423.
3. Burney P.G. The Burden of asthma. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (49): 326–328.
4. Burney P., Chinn S., Jarvis D. et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medications in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur. Respir. J. 1996; 9 (3): 687–695.
5. Чучалин А.Г., Аверьянов А.В., Антонова Н.В. и др. Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004–2008 гг.). Пульмонология 2004; 1: 34–38.
6. Метод оптимизации антиастматической терапии / Чучалин А.Г., Антонов А.С., Сахарова Г.М. и др. М.; 1997.
7. Лещенко И.В., Чирков И.В., Лившиц А.А. Эпидемиология бронхиальной астмы в крупном промышленном регионе. Тер. арх. 1998; 12: 41–43.
8. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.И. и др. Распространенность и клинико-аллергическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. Пульмонология 1999; 1: 42–49.
9. Федосеев Г.Б., Емельянов Г.Р., Сергеева Н.И. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. Тер. арх. 2003; 1: 23–26.

Поступила 16.02.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-053.8

Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой

ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия Росздрава", г. Иваново

S.A.Boruta, E.R.Shakhnis, M.G.Omelyanenko

Role of endothelial dysfunction in pathogenesis of pulmonary hypertension in bronchial asthma patients

Summary

The aim of this work was to investigate a role of endothelial dysfunction for development of pulmonary hypertension in young and middle-aged bronchial asthma (BA) patients. In total, 56 patients with mild and moderate persisting BA were examined. The endothelial function was assessed using nitrate levels in erythrocytes and plasma and L-arginin concentration in plasma. Endothelial dysfunction was more prominent in patients with moderate BA. Severity of endothelial dysfunction correlated to obstructive disorders. Plasma and erythrocytes nitrates and plasma L-arginin concentrations were lower in females than were in males and were lower in middle-aged patients compared to youngs. Endothelial dysfunction was more severe in patients with pulmonary hypertension than were patients with normal pulmonary artery pressure. Correlations were revealed between plasma level of nitrates and pulmonary artery pressure, plasma level of nitrates and the right ventricle size. Therefore, endothelial dysfunction could result in cardiovascular pathology in asthmatic patients.

Резюме

Целью работы явилась оценка роли эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии легочной гипертензии (ЛГ) у больных бронхиальной астмой (БА) молодого и среднего возраста. Обследованы 56 больных с легкой и среднетяжелой персистирующей БА. Эндотелиальную функцию (ЭФ) оценивали по уровню нитратов (NO_3^-) в плазме, NO_3^- в эритроцитах и содержанию L-аргинина в плазме. Выявлено наличие ЭД у больных БА легкой и средней степени тяжести, более выраженные нарушения ЭФ отмечены у больных среднетяжелой БА. Расстройства ЭФ зависели от степени обструктивных нарушений функции внешнего дыхания. ЭД оказалась более выраженной у женщин по сравнению с мужчинами и у больных среднего возраста по сравнению с молодыми пациентами. У пациентов с ЛГ ЭД по всем исследуемым показателям была более выраженной, чем у больных с нормальным СДЛА. Выявлены корреляционные связи между показателями ЭФ и гемодинамики малого круга кровообращения (МКК). Таким образом, для больных БА характерно нарушение функциональной активности эндотелия, более выраженное при среднетяжелом течении заболевания, ведущее к вазоконстрикции в МКК и формированию ЛГ.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, причем ее частота резко возросла за последние 10 лет. Особое внимание в эпидемиологических исследованиях уделяется смертности от БА и ее осложнений среди лиц трудоспособного возраста [1]. Частые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы ухудшают прогноз заболевания, что делает актуальной проблему их ранней диагностики и профилактики.

Пока нет единого мнения, сопровождается ли БА нарушениями гемодинамики малого круга кровообращения (МКК). Ряд авторов отмечают, что при БА имеет место вазоконстрикция сосудов МКК, ведущая к гипертрофии, дилатации и недостаточности правого желудочка (ПЖ) [2, 3]. Но вопрос о том, какие патогенетические механизмы лежат в основе этих изменений при БА, до сих пор не решен. По мнению большинства исследователей, ведущим фактором развития изменений гемодинамики у больных с хроническими заболеваниями легких является гипоксия [4]. Снижение напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, вызывая усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны, и повышает эфферентную симпатическую вазоконстрикторную активность на периферии. По мере усугубления

бронхиальной обструкции нарастает центральная α -адренергическая и дофаминергическая активность. Повышение активности симпатoadреналовой системы (САС) способствует нарушению функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилению модулирующего влияния АКТГ на минералокортикоидную функцию надпочечников, приводя к увеличению секреции альдостерона [4]. Повышение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно — через активацию САС [5]. При бронхиальной обструкции высока активность РААС, в том числе ее тканевых компонентов. Помимо гипоксии, резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, также приводят к активации САС и развитию вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления влияют не только на САС, но и на синтез биологически активных веществ, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса (простагландины, предсердный натрийуретический пептид) [4].

По-новому осмыслить патогенез сердечно-сосудистых изменений при многих заболеваниях помогло изучение эндотелиальной дисфункции (ЭД). В настоящее время сформировалось учение о дис-

функции эндотелия, определяемой как нарушение равновесия релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов. Возможно, гипоксия при заболеваниях легких может изменять сосудистый тонус путем влияния на эндотелий-зависимые вазодилатирующие механизмы за счет повышения выработки эндотелина, тромбоксана и снижения секреции оксида азота (NO) [6–10]. NO присутствует во всех типах эндотелия независимо от размера, принадлежности и предназначения сосуда и выполняет важнейшие функции, в том числе является наиболее мощным из известных эндогенных вазодилататоров, регулирует периферическое сопротивление и перераспределение кровотока [11]. Хроническая гипоксия сопровождается нарушением эндотелиальной функции, а потеря эндотелий-зависимой вазодилатации и состояние хронической вазоконстрикции в системе легочной артерии приводят к структурной перестройке сосудистой стенки. Дефицит NO в эндотелии стимулирует пролиферацию клеток сосудистой стенки, в результате чего увеличивается число сосудов с гипертрофированным мышечным слоем, имеющим фиброзные элементы, и легочная гипертензия (ЛГ) становится необратимой. В эксперименте показано, что эти изменения происходят уже через 1 ч после возникновения гипоксии [3]. Однако работы по изучению дисфункции эндотелия при БА немногочисленны и посвящены лишь отдельным ее проявлениям [2, 3, 7, 8].

Цель исследования — изучить роль ЭД в формировании ЛГ у больных БА молодого и среднего возраста.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 52 больных персистирующей БА (25 мужчин и 27 женщин) 18–55 лет (средний возраст — $35,3 \pm 9,7$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 32 лет, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ОГУЗ "Ивановская областная клиническая больница" г. Иваново. Диагноз БА устанавливался на основании клинической картины, данных лабораторных, инструментальных и функциональных методов диагностики. Выбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением лиц в возрасте < 18 лет и > 59 лет, пациентов с сопутствующей ИБС, сахарным диабетом, онкопатологией, диффузными заболеваниями соединительной ткани, острыми заболеваниями верхних дыхательных путей, пневмонией, а также получавших лечение системными глюкокортикостероидами. В зависимости от степени тяжести все участники были распределены на 2 группы: 1-я группа — больные с легкой степенью тяжести персистирующей БА ($n = 25$), 2-я группа — больные со средней степенью тяжести персистирующей БА ($n = 27$). Контрольную группу для оценки эндотелиальной функции (ЭФ) составили 33 практически здоровых некурящих донора крови (16 мужчин и 17 женщин) в возрасте 25–50 лет (средний возраст —

$37,6 \pm 1,5$ года), сопоставимых по полу и возрасту с больными БА.

Ультразвуковое исследование сердца всех больных включало определение размера полости правого желудочка (ПЖ) и среднего давления в легочной артерии (СДЛА) по формуле *Kitabatakae*. Нормой показателя СДЛА считали 7–19 мм рт. ст. ЭФ анализировали по уровню нитратов (NO_3^-) в плазме и эритроцитах потенциометрическим методом и по содержанию L-аргинина в плазме методом тонкослойной хроматографии. Этот диагностический комплекс позволяет косвенно оценить продукцию NO эндотелием сосудов. Известно, что NO образуется в эндотелиоцитах под действием фермента NO-синтазы путем окисления терминального атома азота L-аргинина и является очень лабильной молекулой с временем жизни 6–10 с, быстро превращается в ион нитрита (NO_2^-), а затем в присутствии железа гема — в более стабильный ион NO_3^- . В условиях организма в качестве метаболитов преобладают нитраты [11]. Забор крови для определения показателей ЭФ проводился утром натощак из локтевой вены. За 3 дня до исследования пациенту назначали диету, исключив продукты с большим количеством экзогенных нитратов (овощи, колбасные изделия, копчености и продукты, содержащие консерванты).

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики с помощью программы *Statistica 6.0*. Вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по критерию Стьюдента (t). Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r). Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, его этиологической формы, степени тяжести, степени нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) и наличия ЛГ представлена в табл. 1. Число женщин и мужчин, а также пациентов молодого и среднего возраста с БА достоверно не различались. У подавляющего большинства больных БА длительность заболевания превышала 5 лет и в среднем составила $19,2 \pm 6,3$ года с дебютом в раннем детском возрасте на фоне атопии, продолжением в течение всего детства и далее во взрослом состоянии. Соотношение больных экзогенной аллергической и эндогенной неаллергической БА свидетельствует о меньшей распространенности эндогенной формы БА в популяции [1]. У 46 % обследованных больных выявлено повышение СДЛА.

В контрольной группе уровень нитратов в эритроцитах составил $0,39 \pm 0,04$ ммоль/л, нитратов в плазме — $0,97 \pm 0,1$ ммоль/л, концентрация L-аргинина в плазме достигала $59,3 \pm 10,0$ мкмоль/л. Показатели функции эндотелия у больных с легким и среднетяжелым течением БА представлены в табл. 2. Призна-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных БА

Показатель	Число больных (n = 52)	%
Пол:		
женский	27	52
мужской	25	48
Возраст, лет:		
18–44	25	48
45–59	27	52
Длительность заболевания, лет:		
< 1	11	21
1–5	12	23
> 5	29	56
Этиологическая форма заболевания:		
экзогенная	37	71
эндогенная	15	29
Степень тяжести:		
легкая персистирующая	25	48
средняя персистирующая	27	52
Степень обструктивных нарушений ФВД:		
нет	14	27
1-я степень	18	35
2-я степень	20	38
Наличие легочной гипертензии:		
нет (СДЛА < 19 мм рт. ст.)	28	54
легочная гипертензия	24	46

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания, СДЛА – среднее давление в легочной артерии.

ки дисфункции эндотелия были выявлены у 92 % пациентов 1-й группы и у всех пациентов 2-й группы. Уровень NO_3^- в эритроцитах и L-аргинина в плазме у больных со средней степенью тяжести БА был достоверно ниже, чем у лиц с легким течением. Эти результаты согласуются с данными литературы: ведущим фактором нарушения ЭФ у больных с легочной патологией является гипоксия [4, 7], которая прогрессирует с ростом тяжести заболевания.

Подтверждают это предположение и результаты исследования ЭФ в зависимости от степени нарушения ФВД (табл. 3). Уровень метаболитов NO и L-аргинина в плазме у больных с 1-й степенью обструктивных нарушений (объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ_1) – $65,2 \pm 4,2$ %) был достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. У пациентов со 2-й степенью обструктивных нарушений (ОФВ_1 – $47,2 \pm 4,8$ %) уровень NO_3^- в плазме и эритроцитах оказался статистически значимо ниже, чем у больных с уме-

ренными обструктивными нарушениями и нормальными показателями ФВД (ОФВ_1 – $101,5 \pm 5,6$ %). Достоверные различия уровня NO_3^- и L-аргинина в плазме у больных без нарушения ФВД по сравнению с контрольной группой могут быть обусловлены участием в механизмах развития ЭД при БА биологически активных веществ (лейкотриены, цитокины и др.), концентрация которых изменяется при хроническом персистирующем воспалении дыхательных путей с вовлечением сосудов микроциркуляторного русла [7].

Были исследованы показатели ЭФ в зависимости от наличия или отсутствия повышения СДЛА (табл. 2). Выявлен достоверно более низкий уровень метаболитов NO и концентрация L-аргинина в плазме у больных БА с признаками ЛГ. Эти данные свидетельствуют о том, что при БА усугубление ЭД сопровождается нарастанием выраженности сосудистых изменений в МКК.

Нами было проведено углубленное исследование маркеров ЭД в зависимости от пола, возраста и этиологической формы заболевания. Показатели ЭФ у больных БА в зависимости от пола и возраста представлены в табл. 4. Отмечалась более выраженная ЭД у женщин, у которых был выявлен достоверно более низкий уровень NO_3^- в эритроцитах и плазме и концентрация L-аргинина в плазме по сравнению с мужчинами. Возможно, эти особенности объясняются гормональным статусом больных и связаны с метаболизмом эстрогенов. Известно, что нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном проявляется в негативном воздействии на водно-минеральный обмен и РААС, что не может не затронуть, в свою очередь, и состояние системы "NO–эндотелий".

Из 2 возрастных групп пациентов признаки дисфункции эндотелия оказались более выражены у больных среднего возраста, у которых отмечено достоверное снижение уровня NO_3^- в эритроцитах и L-аргинина в плазме по сравнению с лицами молодого возраста. Возможно, это связано с нарастанием длительности и тяжести заболевания, а также с возрастными особенностями формирования ЭД. Не были выявлены достоверные различия между больными экзогенной и эндогенной БА на основании уровня NO_3^- в плазме и эритроцитах и концентрации L-аргинина в плазме.

По результатам эхокардиографического исследования СДЛА почти у $1/2$ больных превышало нормальный показатель и было достоверно выше при средне-

Таблица 2
Показатели эндотелиальной функции в зависимости от степени тяжести БА и наличия ЛГ

Показатели	Степень тяжести БА		Наличие ЛГ		p
	легкая (n = 25)	средняя (n = 27)	без ЛГ (n = 28)	ЛГ (n = 24)	
NO_3^- в эритроцитах, ммоль/л	$0,36 \pm 0,12$	$0,24 \pm 0,05^*$	$0,35 \pm 0,15$	$0,25 \pm 0,08^*$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
NO_3^- в плазме, ммоль/л	$0,63 \pm 0,01^*$	$0,64 \pm 0,12^*$	$0,71 \pm 0,11^*$	$0,60 \pm 0,09^*$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
L-аргинин в плазме, мкмоль/л	$13,0 \pm 3,2^*$	$8,9 \pm 3,4^*$	$13,1 \pm 4,0^*$	$8,8 \pm 2,1^*$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Примечание: p_1 – достоверность различий между больными БА легкой и средней степени тяжести; p_2 – достоверность различий между пациентами с наличием ЛГ и без нее; * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3
Показатели ЭФ в зависимости от степени нарушения ФВД

Показатели функции эндотелия	Степень обструктивных нарушений ФВД			p
	норма (n = 14)	1-я степень (n = 18)	2-я степень (n = 20)	
NO ₃ ⁻ в эритроцитах, ммоль/л	0,35 ± 0,13	0,32 ± 0,10*	0,26 ± 0,08*	p ₀₋₁ – NS p ₀₋₂ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05
NO ₃ ⁻ в плазме, ммоль/л	0,65 ± 0,05*	0,62 ± 0,12*	0,61 ± 0,11*	p ₀₋₁ – NS p ₀₋₂ – NS p ₁₋₂ < 0,05
L-аргинин в плазме, мкмоль/л	12 ± 2,4*	11 ± 4,0*	11 ± 2,4*	p ₀₋₁ – NS p ₀₋₂ – NS p ₁₋₂ – NS

Примечание: NS – различия недостоверны; p₀₋₁ – достоверность различий между пациентами без обструктивных нарушений ФВД и с 1-й степенью нарушения; p₀₋₂ – достоверность различий между пациентами с ненарушенной ФВД и нарушением 2-й степени; p₁₋₂ – достоверность различий между пациентами с 1-й и 2-й степенями нарушения ФВД; * – различия с контрольной группой достоверны.

тяжелом течении БА, чем при легком (24,1 ± 3,2 и 19,7 ± 2,1 мм рт. ст. соответственно). Размер полости ПЖ у всех пациентов был в пределах нормы, но оказался достоверно более высоким у больных 2-й группы, чем в 1-й группе (36,3 ± 0,5 и 31,2 ± 2,2 мм соответственно). Были выявлены умеренные отрицательные корреляционные связи между уровнем NO₃⁻ в плазме и СДЛА (r = -0,62 при легком течении и r = -0,69 при средней степени тяжести БА), а также между уровнем NO₃⁻ в плазме и размером полости ПЖ (r = -0,58 при легком течении и r = -0,64 при средней степени тяжести БА), что свидетельствует о взаимосвязи нарушения функциональной активности эндотелия при БА с изменениями легочной гемодинамики. Возможно, нарушение выработки нитратов эндотелием сосудов может иметь определенное патогенетическое значение в развитии этих изменений.

Заключение

1. Признаки дисфункции эндотелия по изменению уровней метаболитов NO в плазме и эритроцитах, а также L-аргинина в плазме были выявлены у 92 % больных БА легкого персистирующего течения и у всех пациентов с БА среднего персистирующего течения.
2. Выраженность ЭД у больных БА зависела от пола, возраста, степени нарушения ФВД, наличия ЛГ и не зависела от этиологической формы заболевания.
3. Системная ЭД у больных БА может быть возможным механизмом возникновения и развития изменений гемодинамики в сосудах МКК и формирования ЛГ.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.; 2007.
2. Юлдашева И.А., Аляви А.И., Арипова М.И. Легочная гипертензия и особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2003; 2: 39–41.
3. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2004; 5: 36–49.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 535–538.
5. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем. Моск. мед. журн. 2001; 1: 23–25.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2004; 14 (2): 70–76.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Изменения функционального состояния эндотелия у больных бронхиальной астмой на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Пульмонология 2001; 11 (2): 13–19.
8. Ребров А.П., Кароли Н.А., Мешковская О.В. Неинвазивное определение функции периферических сосудов у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2002; 12 (2): 38–44.
9. Allison A.B., Frank B.H. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73 (4): 673–686.
10. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T. et al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats. Am. J. Hypertens. 2001; 14 (3): 276–285.

Поступила 24.09.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.248-06:616.131-008.331.1-092

Таблица 4
Показатели эндотелиальной функции в зависимости от пола и возраста больных

Показатели	Пол		Возраст, лет		p
	мужчины (n = 27)	женщины (n = 29)	18–44 (n = 26)	45–55 (n = 30)	
NO ₃ ⁻ в эритроцитах, ммоль/л	0,30 ± 0,12	0,25 ± 0,09	0,34 ± 0,10	0,25 ± 0,06	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
NO ₃ ⁻ в плазме, моль/л	0,70 ± 0,11	0,61 ± 0,17	0,66 ± 0,05	0,69 ± 0,14	p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
L-аргинин в плазме, мкмоль/л	10,6 ± 2,4	9,1 ± 1,8	11,0 ± 1,6	9,2 ± 2,2	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий между пациентами мужского и женского пола, p₂ – достоверность различий между пациентами молодого и среднего возраста.

Использование функциональных проб в оценке артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой

ГУ "Дальневосточный научный центр Сибирского отделения РАМН", г. Владивосток

B.I.Geltser, T.A.Brodsкая, V.A.Nevzorova

Application of functional tests to estimate arterial stiffness in asthmatic patients

Summary

The purpose of the research was to study mechanical properties of the aorta using functional tests in patients with asthma. We examined 54 asthmatic patients and 25 healthy volunteers using noninvasive arteriography (arteriograph TensioClinic TL1, TensioMed, Hungary), exercise (PE) and nitroglycerine (NG) tests. Transitory increase in aortal stiffness was observed in patients with exacerbation of severe and moderate asthma. The degree of this increase closely correlated to severity of the disease, ventilation disorders, and hypoxemia. These results suggest higher cardiovascular risk in such patients. Patients with asthma demonstrated amplified or weakened reaction of aortic pulse wave velocity (aPWV) to the PE depending on baseline values of these parameters: higher aPWV corresponded to weaker reaction to PE, and vice versa. As a whole, reduction in arterial stiffness during the NG test in asthma patients was significantly less than in healthy persons. The aPWV reaction to NG was more prominent during exacerbations of severe asthma. Therefore, functional tests investigating mechanical properties of aorta substantially supplemented traditional arteriography. Pathological reaction to PE was seen in some patients with stable asthma and normal aPWV values.

Резюме

Целью исследования было изучение механических свойств аорты у пациентов с бронхиальной астмой (БА) с функциональными пробами. Обследовано 54 больных БА и 25 здоровых добровольцев соответствующего возраста методом неинвазивной артериографии (артериограф *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия)) с пробами с физической нагрузкой (ФН) и нитроглицерином (НТГ). У больных среднетяжелой и тяжелой БА в период обострения наблюдается транзиторное повышение жесткости аорты. Степень ее увеличения тесно коррелирует с тяжестью заболевания, выраженностью вентиляционных нарушений и уровнем гипоксемии. Эти изменения свидетельствуют об повышении сердечно-сосудистого риска у данной категории больных. При проведении пробы с ФН среди пациентов с БА выявляются лица с усиленной и ослабленной реакцией аортальной скорости пульсовой волны (СПВА) на нагрузку. Выраженность реакции СПВА на ФН зависит от исходных значений этих показателей: более высоким базальным значениям СПВА соответствует низкая реакция на ФН и наоборот. В целом в группе больных БА снижение артериальной ригидности после приема НТГ достоверно меньше, чем у здоровых лиц. При обострении тяжелой БА реакция СПВА на НТГ усилена. Степень снижения артериальной ригидности в ответ на НТГ связана с уровнем гипоксемии и длительностью течения заболевания. Использование функциональных тестов для исследования механических свойств аорты существенно расширяет возможности традиционного артериографического исследования. Так, среди больных БА с нормальными значениями СПВА в стадии ремиссии при ФН выявляются лица с патологически измененной реакцией на нагрузку.

В настоящее время избыточная жесткость центральных артерий рассматривается как важный фактор патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Доказано, что повышение ригидности аорты является независимым предиктором роста сердечно-сосудистого риска и смертности среди лиц с артериальной гипертензией и в общей популяции [2, 3]. Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение избыточной артериальной ригидности при атеросклерозе, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности [2, 4, 5]. В ряде работ представлены данные о нарушении механических свойств центральных артерий у пациентов некардиологического профиля: с хронической почечной патологией, ревматоидным артритом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [6, 7]. Приведены результаты, демонстрирующие влияние повышенной ригидности артерий на исход и прогноз этих заболеваний [6, 8].

Субстратом стойкого повышения ригидности артерий являются структурно-анатомические изменения в их стенках, характеризующиеся диффузным

фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса, повышением содержания коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [1–4]. Известно, что стабильному повышению артериальной ригидности могут предшествовать эпизоды ее транзиторного повышения. Временное увеличение ригидности центральных артерий может носить как физиологический (компенсаторный, при адаптации к физической нагрузке), так и патологический характер [1]. Большое значение в преходящем нарушении механических свойств сосудов придается увеличению напряжения сдвига на эндотелии повышенным давлением, возрастанию концентрации циркулирующих вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса, нарушению функциональной активности сосудистого эндотелия и гладкомышечных клеток [1, 6].

В единичных исследованиях продемонстрировано транзиторное повышение ригидности аорты при

обострении бронхиальной астмы (БА), способствующее росту сердечно-сосудистого риска в этот период заболевания [9]. Однако многие функциональные аспекты изменения механических свойств аорты у данной категории больных до сих пор не изучены.

Известно, что использование функциональных нагрузочных проб существенно повышает информативность проводимых исследований и улучшает качество диагностики. В литературе последних лет имеются лишь единичные работы, характеризующие реакцию скорости распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) на предъявляемые воздействия, в частности физическую нагрузку (ФН) [10, 11].

Цель настоящего исследования состояла в изучении механических свойств аорты у больных БА с использованием функциональных проб с ФН и нитроглицерином (НТГ).

Материалы и методы

Обследованы 54 больных БА, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Городской клинической больницы № 1 г. Владивостока. Средний возраст пациентов составил $45 \pm 3,1$ года, среди них было 24 (44,4 %) мужчины и 30 (56,6 %) женщины. Диагноз БА устанавливался в соответствии с рекомендациями GINA. Были выделены группы пациентов со среднетяжелым (31 человек) и тяжелым (23 человека) течением БА. Все они получали стандартную терапию, соответствующую тяжести заболевания. В исследование не включали пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, дислипидемиями, застойной сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. Больные БА были обследованы дважды: при поступлении в стационар на фоне обострения и в фазе ремиссии. Контрольную группу составили 25 здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста. Обследование проводилось в одно и то же время суток, после 20-минутного отдыха, в положении сидя. Накануне, минимум за 2 ч, был исключен прием всех препаратов, употребление кофе, курение.

Оценка ригидности центральных артерий проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, распространяющейся по аорте, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии на артериографе *TensioClinic TL1* (*TensioMed*, Венгрия). Анализировались форма пульсовой кривой, ее амплитуда, длительность периода изгнания левого желудочка (ПИЛЖ), время прохождения отраженной пульсовой волны, показатели величины артериального давления (АД), пульсового давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Определяли основные характеристики артериальной ригидности: СПВА (м/с) и индекс аугментации (ИА, %) [12]. На кривой диастолического давления определялись систолический и диастолический индексы площади (ИПС и ИПД, %) с учетом ПИЛЖ и ЧСС как показатели объемно-временного соотношения перфузии коро-

нарных артерий в периоды систолы и диастолы по отношению друг к другу [12].

Артериографическое исследование выполняли в покое, сразу после пробы с ФН проводили тест с 3-минутной ходьбой (дорожка "Тредмил", 4 км/ч (3,0–3,5 МЕТ)), а через 3 мин после пробы с НТГ пациенты принимали 0,5 мг сублингвально. Период между пробами составил 20–30 мин. Изменение СПВА, ИА и ИПС / ИПД после проб оценивали в процентном отношении к исходной величине:

$$\Delta \text{СПВА} (\%) = (\text{СПВА}_{\text{ФН}} - \text{СПВА}_{\text{покой}}) - 100 \% / \text{СПВА}_{\text{покой}}$$

Аналогичным образом рассчитывались $\Delta \text{ИА} (\%)$ и $\Delta \text{ИПС} / \text{ИПД} (\%)$.

Сатурацию кислорода крови (SaO_2) измеряли пальцевым пульсоксиметром *9500 ONYX* (*Nonin Medical*, США).

Результаты обрабатывали с использованием программы *Statistica 6,0*. Значения представлены в виде средней арифметической $\pm$ стандартное отклонение от средней ($M \pm \sigma$). Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

В целом по группе больных БА в период обострения ригидность аорты была достоверно большей, чем у здоровых лиц (табл. 1). Это выражалось в увеличении СПВА и ИА как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении заболевания ($p < 0,001$). При этом СПВА у пациентов с тяжелой БА почти в 2 раза превосходила значение данного показателя у здоровых лиц. На фоне увеличения ригидности аорты соотношение ИПС / ИПД было смещено в сторону ИПС ($p < 0,05$), что свидетельствовало об ухудшении коронарного кровотока в этот период. Независимо от уровня повышения жесткости артериального русла при обострении, в период ремиссии СПВА, ИА и ИПС / ИПД приближались к контрольным величинам. У большинства пациентов с тяжелой БА (78 %) значения ИА и ИПС / ИПД были более низкими, чем у здоровых лиц и у больных БА средней тяжести.

Патофизиологическое значение повышения ригидности центральных артерий заключается, прежде всего, в снижении способности сосудистой системы адекватно реагировать на быстро изменяющиеся условия гемодинамики, в увеличении постнагрузки на миокард и нарушении коронарного кровотока [1, 3, 13, 14]. Кроме того, ригидная аорта не справляется с аккумуляцией объема и энергии крови в момент сердечного выброса, в результате чего большая часть его энергии направляется прямо на периферию, где эндотелий артерий подвергается избыточной стимуляции, способствуя дополнительному риску сосудистых катастроф [5]. Таким образом, в период обострения БА создаются условия для существенного повышения кардиоваскулярного риска, особенно при тяжелом течении заболевания. Транзиторное повышение артериальной ригидности в этот период обусловлено нейрогуморальной активацией

Таблица 1
Показатели функциональной активности аорты
больных БА, по данным непрямой артериографии

Показатели	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА	Контроль
СПВА, м/с	7,47 ± 1,2**	10,5 ± 1,3***	6,2 ± 1,1
	6,3 ± 1,2#	6,1 ± 1,05***	
ИА, %	-25,1 ± 8,2***	14,4 ± 5,8***	-40,9 ± 8,1
	-38,6 ± 6,7#	-54,3 ± 7,8***, ###	
ИПС / ИПД	1,128 ± 0,14**	0,949 ± 0,09	0,862 ± 0,15
	0,914 ± 0,06**	0,882 ± 0,1#	
SaO ₂ , %	90,8 ± 1,9*	81,6 ± 3,7***	96,3 ± 2,6
	96,8 ± 1,4#	95,2 ± 2,5***	
Проба с физической нагрузкой			
ΔСПВА, %	+37,3 ± 14,2	+5,8 ± 7,9*	+21,6 ± 2,7
	+13,1 ± 3,6***	+11,5 ± 2,8***	
ΔИА, %	+9,4 ± 11,2	-8,9 ± 7,3***	+10,9 ± 4,8
	-8,2 ± 2,6***	-3,5 ± 1,7***	
ΔИПС / ИПД	-15,1 ± 3,2***	-4,2 ± 3,6***	+7,2 ± 2,4
	-7,3 ± 4,3***	-2,6 ± 1,8***	
Проба с нитроглицерином			
ΔСПВА, %	-14,8 ± 6,3*	-53,1 ± 2,3***	-21,9 ± 6,1
	-12,5 ± 5,2*	-8,4 ± 4,7*	
ΔИА, %	-38,6 ± 8,0	-89,5 ± 5,5***	-39,5 ± 7,6
	-25,2 ± 7,1	-28,7 ± 6,9	
ΔИПС / ИПД	+24,5 ± 3,8	+29,9 ± 6,1	+26,1 ± 8,7
	+2,4 ± 1,5***	+8,3 ± 3,2***	

Примечание: выше представлены показатели в период обострения БА, ниже – в период ремиссии. Достоверность различий: * – между каждой из групп больных БА и группой контроля, # – между периодом обострения и ремиссии; 1 значок – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,01$; 3 – $p < 0,001$.

и ассоциированными с ней гиперкинетическими сдвигами кровообращения, а также системным воспалением, гипоксией, оксидативным стрессом, дисфункцией эндотелия [1, 13, 15]. Нормализация показателей жесткости аорты в период ремиссии свидетельствует о преобладающей роли в ее формировании функционального, а не органического компонента.

Проба с ФН, используемая для оценки функционального состояния крупных артерий эластического типа, в частности аорты, дает представление о регулирующей роли этого сосуда при интенсификации кровообращения. Индуцированное ФН повышение ударного и минутного объемов крови, ЧСС, АД в норме сопровождается увеличением СПВА, соразмерным интенсивности ФН [10, 11]. Увеличение СПВА в данном случае характеризует степень целенаправленного компенсаторного повышения жесткости крупных артерий, необходимого для перемещения увеличенного объема крови в сосудистой системе, и связано, прежде всего, с положительным тонотропным действием симпатической нервной системы [10]. Можно предположить, что, чем выше потенциальная способность аорты к сопротивлению избыточному центральному АД и чем лучше ее демпфирующие свойства, тем более значительный уровень ΔСПВА будет наблюдаться при ФН. Известно также, что увеличение СПВА лимитировано биологическими возможностями сердечно-сосудистой системы [10]. В нашем исследовании у здоровых лиц проба с ФН в определенной мере увеличивала СПВА

и ИА, но не приводила к существенному изменению условий коронарной перфузии.

При анализе результатов пробы с ФН у пациентов с БА наблюдался достаточно широкий разброс показателей ригидности аорты (табл. 1, рисунок). В период обострения заболевания у большинства больных среднетяжелой БА (62 %) происходило чрезмерное нарастание СПВА в ответ на выполнение ФН – в среднем на 74,3 % ($p < 0,001$). В некоторых случаях показатель ΔСПВА достигал +166 % (в абсолютных значениях СПВА составляла 14,8 м/с). У меньшей части пациентов реактивность аорты была сниженной (+12,2 %). Прослеживалась следующая закономерность: избыточная реакция СПВА на ФН наблюдалась у лиц с незначительно увеличенными значениями СПВА в покое, а сниженная – у лиц с исходно более высокими показателями. Показатель ИА у 58 % пациентов со среднетяжелой БА при ФН повышался на 36,8 %. Для лиц с исходно более высокими значениями этого показателя было характерно незначительное снижение ИА (в среднем на 4,3 %). Реакция СПВА на ФН у пациентов с обострением тяжелой БА была однонаправленной. В целом по данной группе реакция аорты на ФН оказалась достоверно сниженной ($p < 0,05$). Так, у 60 % больных значение ΔСПВА находилось в отрицательном диапазоне и составило в среднем -6,1 %, а у 40 % – в положительном (+15,4 %). Реакция ИА на ФН в этой группе пациентов достоверно отличалась от контроля, мало изменяясь по сравнению с исходными величинами.

Как при среднетяжелом, так и при тяжелом течении БА динамика изменения СПВА и ИА на фоне ФН была достаточно тесно связана с исходными значениями этих показателей в покое ($r = -0,35$ и $r = -0,41$). Направление связи указывало на то, что более высоким базальным показателям СПВА соответствовала более низкая реакция на ФН ($p < 0,001$).

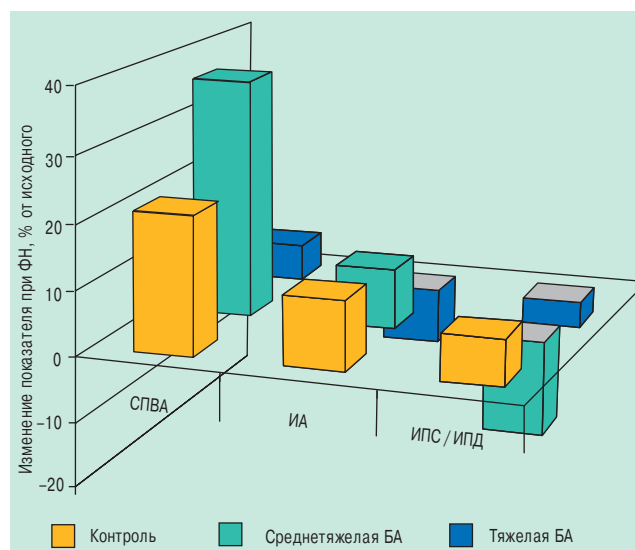


Рисунок. Динамика показателей неинвазивной артериографии при проведении пробы с ФН у здоровых лиц и больных БА в период обострения

Динамика индекса ИПС / ИПД при проведении теста с ФН была направлена противоположно контрольной группе. У 87 % пациентов с БА при ФН индекс ИПС / ИПД снижался, а не повышался, как у здоровых лиц ($p < 0,01$). У больных БА при ФН соотношение индексов кровенаполнения коронарных артерий смешалось в сторону преобладания ИПД, что соответствовало улучшению условий коронарной перфузии.

В период ремиссии у больных БА показатели жесткости аорты в покое не превышали контрольный уровень. Однако реакция СПВА на ФН была достоверно сниженной как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении заболевания (табл. 1). В отличие от периода обострения, разброс значений СПВА при ФН был незначительным. Динамика изменений ИА и соотношения ИПС / ИПД была противоположной по отношению к группе здоровых ($p < 0,001$).

Влияние пробы с НТГ на Δ СПВА связано с эндотелий-независимым расслаблением миоцитов мелких артерий мышечного типа, приводящим к снижению периферического и общего сосудистого сопротивления [16]. В нашем исследовании тест с НТГ у здоровых лиц вызывал уменьшение СПВА и ИА, а соотношение ИПС / ИПД незначительно изменялось в сторону увеличения за счет возрастания ЧСС. Реакция СПВА и ИА на нитраты у больных БА по направленности соответствовала здоровым лицам. Однако при среднетяжелом течении заболевания она была менее выражена в периоды обострения и ремиссии, при тяжелом — в период обострения достоверно повышалась, а в период ремиссии — снижалась (табл. 1). Индекс ИПС / ИПД при пробе с НТГ в период обострения у всех больных изменялся соответственно контрольной группе, а в период ремиссии его реакция была также сниженной. Общая тенденция к снижению чувствительности к нитратам у больных БА, скорее всего, носит гипоксемический характер [17, 18]. В то же время усиленная реакция СПВА и ИА к НТГ в период обострения тяжелой БА может быть обусловлена повышением чувствительности гладких миоцитов к экзогенному оксиду азота [17]. Подтверждает адаптационную гипотезу этих изменений факт возрастания реактивности СПВА и ИА на НТГ по мере утяжеления БА, на что указывает отрицательная корреляция показателей Δ СПВА и Δ ИА с длительностью и тяжестью заболевания (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа установлена положительная взаимосвязь выраженности изменений СПВА и ИА при ФН с показателем SaO_2 и отрицательная — с длительностью БА (табл. 2). Индекс Δ ИПС / ИПД при пробе ФН тесно коррелировал с длительностью БА, однако направление связи было противоположным по сравнению с Δ СПВА. С показателями ОФВ₁ и SaO_2 были тесно связаны значения Δ СПВА, Δ ИА и Δ ИПС / ИПД при пробе с НТГ.

Интересны полученные данные усиленной реакции сосудов больных БА в ответ на ФН и НТГ при

Таблица 2
Корреляция между некоторыми клиническими характеристиками, гипоксией и показателями артериальной ригидности у больных БА

Показатели непрямо́й артериографии	Характеристики больных БА		
	Длительность БА	ОФВ ₁	SaO_2
Δ СПВА при ФН	-0,69**	0,22	0,40*
Δ ИА при ФН	-0,41*	0,12	0,28*
Δ ИПС / ИПД при ФН	0,81***	-0,21	-0,23
Δ СПВА, проба с НТГ	-0,45*	0,87***	0,95***
Δ ИА, проба с НТГ	-0,51**	0,92***	0,96***
Δ ИПС / ИПД, проба с НТГ	0,23	-0,89***	-0,84***

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

обострении БА. При этом в период ремиссии реакция на ФН и НТГ несколько ослабевала. Предварительный анализ показал вероятную взаимосвязь такого состояния с выраженностью вентиляционных нарушений и гипоксемией, а также с длительностью течения БА. Очевидно, наблюдаемые изменения представляют собой результат эффективной работы адаптационных механизмов в ответ на неоднократные эпизоды "раздражения" эндотелиоцитов и гладких миоцитов факторами агрессии БА в периоды обострения. Однако требуется дальнейшее исследование данного вопроса для выяснения природы наблюдаемых явлений.

Заключение

1. У больных среднетяжелой и тяжелой БА в период обострения наблюдается транзиторное повышение ригидности аорты. Степень ее увеличения тесно коррелирует с тяжестью заболевания, выраженностью вентиляционных нарушений и уровнем гипоксемии. Эти изменения свидетельствуют об увеличении кардиоваскулярного риска у данной категории больных.
2. При проведении пробы с ФН среди пациентов с БА выявляются лица с усиленной и ослабленной реакцией СПВА на предъявляемое воздействие. Выраженность реакции СПВА и ИА на ФН зависит от исходных значений этих показателей: более высоким базальным значениям СПВА соответствует низкая реакция на ФН и наоборот.
3. В целом в группе больных БА снижение артериальной ригидности после приема НТГ достоверно меньше, чем у здоровых лиц. При обострении тяжелой БА реакция СПВА и ИА на НТГ усилена (в среднем на 30 %). Степень снижения артериальной ригидности в ответ на НТГ связана с уровнем гипоксемии и длительностью течения БА.
4. Использование функциональных тестов для исследования механических свойств аорты существенно дополняет возможности традиционного артериографического исследования. Так, среди больных БА с нормальными значениями СПВА в стадии ремиссии при ФН выявляются лица с патологически измененной реакцией на нагрузку.

Литература

1. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (5): 932–943.
2. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Consilium Medicum. Болезни сердца и сосудов.* 2006; 1 (4). http://www.consilium-medicum.com/media/bss/06_04/34.shtml.
3. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. the European Network for Non-invasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (21): 2588–2605.
4. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце* 2006; 5 (2): 65–69.
5. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. and al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 (5): 1203–1206.
6. Roman M.J., Devereux R.B., Schwartz J.E. et al. Arterial Stiffness in Chronic Inflammatory Diseases Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries Hypertension. 2005; 46: 194.
7. Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Особенности механических свойств центральных артерий у больных ХОБЛ. В кн.: Белялов Ф.И.(ред.). Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Сборник материалов I межрегиональной конф. Иркутск; 2007. 56–59.
8. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004; 43: 163–168.
9. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А., Моткина Е.В. Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме. *Клиническая медицина.* 2007; 6: 17–23.
10. Карпман В.Л. Сердечно-сосудистая система и транспорт кислорода при мышечной работе. В кн.: Сборник, посвященный 25-летию кафедры спортивной медицины им. проф. В.Л.Карпмана РГАФК. М.; 1994. 12–39.
11. DeVan A.E., Anton M.M., Cook J.N. et al. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 2287–2291.
12. Arteriograph TensioClinic and its program TensioClinic. User's manual. Early diagnosis of arteriosclerosis. <http://www.tensiomed.com/eng/tclin>.
13. Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K., Jamerson K.A. Markers of malign across the cardiovascular continuum: interpretation and application. Surrogate Markers for Cardiovascular Disease. Functional Markers. *Circulation* 2004; 109: IV31–IV46.
14. Kass D.A. Ventricular arterial stiffening. Integrating the Pathophysiology. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries. *Hypertension* 2005; 46: 185–191.
15. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания. *Тер. арх.* 2007; 3: 76–84.
16. Pauca A.L., Kon N.D., O'Rourke M.F. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart* 2005; 91: 1428–1432.
17. Блажко В.И., Ефимов В.В., Бондарь Т.Н., Талалай И.В. Роль окиси азота в реакции адаптации к гипоксии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Укр. тер. журн.* 2005; 2: 52–55.
18. Манак Н.А., Козич И.А., Карпова И.С. Патогенетические механизмы толерантности к нитратам и возможные пути коррекции. *Кардиология СНГ* 2003; 5: 26–29.

Поступила 01.08.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-07:616.13-072.7

П.Н.Любченко, Т.В.Стоцкая, Т.Г.Кабанова

Профессиональная бронхиальная астма в постконтактном периоде: возможности контроля

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, Москва

P.N.Liubchenko, T.V.Stotskaya, T.G.Kabanova

Occupational bronchial asthma in the post-exposure period: possibilities to control

Summary

Eighty-seven patients with occupational bronchial asthma in the post-exposure period (8.5 years in average) and 105 patients with non-occupational asthma were studied. In 64 % of cases, asthma was induced by high-molecular weight antigens of organic dust of various types. Severe course of the disease and steroid dependence were noted somewhat more often in patients with occupational professional asthma compared to non-occupational one (23 % among men and 30 % among women vs. 21 % and 20 %, respectively). Well-controlled occupational asthma was more often (9.60 % and 4.76 %, respectively) which could be explained by elimination of causative agent, annual examination and treatment in clinics of occupational pathology with further correction of the therapy in outpatient primary care facilities. The authors recommend applying criteria of asthma control to estimate the degree of the patient's disability.

Резюме

Обследовано 87 больных профессиональной бронхиальной астмой (БА) в постконтактном периоде, составившем в среднем 8,5 лет, и 105 пациентов с непрофессиональной БА. В 64 % случаев заболевание было вызвано высокомолекулярными антигенами органической пыли различного происхождения. Тяжелое течение и гормонозависимость отмечались несколько чаще в группе профессиональной БА (у 23 % мужчин и 30 % женщин, в группе общих больных — у 21 % мужчин и 20 % женщин). Контролируемая профессиональная БА встречалась чаще, чем в группе сравнения (соответственно 9,60 % и 4,76 %), что можно объяснить спонтанным улучшением течения заболевания при прекращении воздействия причинного фактора, ежегодным обследованием, лечением в клинике профессиональной патологии и коррекцией дальнейшей терапии по месту жительства. Авторы рекомендуют использовать показатели контроля БА при направлении пациентов на медико-социальную экспертизу.

Использование современных методов лечения бронхиальной астмы (БА) ингаляционными глюкокортикоидными (иГКС) и β_2 -адреностимуляторами длительного и короткого действия (ДДБА и КДБА) позволяет добиться значительного улучшения течения заболевания — контроля над ним. Критерии адекватного контроля были приведены в GINA (2002 г.). Это отсутствие дневных и ночных симптомов бронхоспазма, минимальная частота обострений, нормальная физическая активность, отсутствие нерабочих дней из-за болезни, минимальная потребность в адреностимуляторах короткого действия или полное отсутствие ее, соответствие значений объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) должным. Однако даже в странах Западной Европы адекватный контроль в соответствии с приведенными критериями определяется только в 5 % случаев [1]. Поэтому в 2006 г. рабочая группа GINA произвела пересмотр Глобальной стратегии лечения и профилактики БА [2].

Согласно GINA выделяются 3 уровня контроля заболевания: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая БА. В Москве и Московской области в 2003 г. средняя потребность в ингаляциях КДБА составила $2,9 \pm 1,6$ раза в день, средние величины ПСВ — 60–70 % долж., а общий уровень контроля по шкале ACQ достигал $19,3 \pm 6,4$ балла при значениях оптимального контроля и полного

его отсутствия 0 и 42 балла соответственно [1]. При исследовании качества медицинской помощи больным БА в России было установлено, что только 53,5 % пациентов получали адекватную фармакотерапию [3]. Это было связано с неправильной оценкой тяжести заболевания (по выраженности симптомов, а не по базисной терапии) и соответственно с подбором адекватной терапии. В этой работе в 8 из 20 изученных регионов, в том числе в Московской области, более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов отмечалось тяжелое течение БА и только в немногих более 5 % случаев определялся адекватный контроль. В обоих исследованиях случаи профессиональной БА не выделялись.

Целью данной работы стало изучение течения профессиональной БА у пациентов Московской области после прекращения воздействия производственных аллергенов и оценка возможностей контроля над этой формой заболевания.

За весь период существования службы профпатологии в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва) было выявлено около 1 000 случаев профессиональной БА в Московской области. В структуре профессиональной заболеваемости в области БА в последние годы занимала 11 %. По сравнению с 1979 г. этот показатель увеличился в 16 раз [4]. В целом по Московской области заболеваемость БА составляет в последние годы 6,4–6,8 случая в год на

1 000 человек [5]. В промышленных странах производственная БА наблюдается в 13–15 % случаев, в развивающихся, с меньшей индустриализацией, — в 6 %; среднегодовая заболеваемость в развитых скандинавских странах — 18 случаев на 100 000 населения, в развивающихся — 2 на 100 000 [6, 7]. Исследователи отмечают гиподиагностику в развивающихся странах и недостаточную материальную компенсацию заболевания во всех странах мира.

В Московской области наиболее частой причиной возникновения БА в производстве было воздействие хлопковой, шерстяной, льняной пыли, смешанной органической пыли животноводческих ферм и птицефабрик, лекарственных препаратов, вакцин у медицинских и ветеринарных работников; реже отмечались химические аллергены, неорганическая пыль. Как видно из приведенных данных, чаще возбудителями заболевания были высокомолекулярные аллергены. В литературе имеются сообщения о производственной БА, возникшей у повара из-за моркови [7], у рабочих, занимающихся разведением белых грибов [8], о формировании заболевания из-за чистящих, моющих препаратов и химических средств для ухода за волосами [1].

Материалы и методы

В клинике было обследовано 192 пациента (разработано 210 историй болезни), из них 87 больных — с профессиональной БА, спровоцированной воздействием вышеуказанных аллергенов, и 105 человек с общим заболеванием составили группу сравнения. Все пациенты с БА сразу после установления связи заболевания с профессией были трудоустроены таким образом, чтобы исключить контакт с производственными аллергенами, или вообще оставили работу с компенсацией ущерба здоровью по причине профзаболевания. В основной группе было 17 (19,5 %) мужчин и 70 (80,5 %) женщин. Соотношение мужчин и женщин составляло 1 : 4, что превышает показатели в общей популяции — 1 : 1,5 или 1 : 3 [9]. Отчасти это связано с большей занятостью женщин в легкой (текстильной) промышленности, в животноводстве и птицеводстве, в медицине. В группе сравнения мужчин было 42 (40 %), женщин — 63 (60 %) (соотношение 2 : 3). Возраст обследованных пациентов основной группы был старше, чем в группе сравнения: у мужчин — 56,7 года и 46 лет, у женщин — 52,9 года и 49 лет соответственно.

Продолжительность воздействия профессиональных аллергенов в концентрациях, не резко пре-

вышающих ПДК, у мужчин составила 28 лет (от 14 до 42 лет), у женщин — 22 года (от 8 до 44 лет). В постконтактном периоде пациенты наблюдались в среднем 8,5 лет, отдельные больные — до 25–28 лет.

Наличие симптомов БА длительное время после исключения производственного фактора наблюдали *P.Klusackova et al.* [10] — через 6,5 лет у 86,5 % пациентов. Более благоприятное течение в постконтактном периоде отмечалось при латексной БА [11]. Повышенная бронхоспастическая чувствительность после прекращения экспозиции аллергена может поддерживаться вторичным воспалительным процессом в воздухоносных путях, что подтверждается наличием патогенных микробов в слюне, сопутствующими синуситами, плевральными сращениями после воспалительных процессов [12].

Степень тяжести определялась на основании частоты приступов удушья, стойкости симптомов, частоты госпитализаций, состояния функции внешнего дыхания, базисной терапии; наличие гормонозависимой БА расценивали как тяжелое течение. Определяли уровень эозинофилов в крови и мокроте, проводили кожное тестирование для выявления сенсибилизации к домашней и библиотечной пыли, клещу, цветочной пыльце, пищевым аллергенам.

У части больных определяли общий и специфический иммуноглобулин Е к некоторым производственным аллергенам (ржаной и пшеничной муке, хлопковому антигену). В особо сложных для экспертизы случаях использовали провокационные тесты с предполагаемым аллергеном. Тест считался положительным при снижении ОФВ₁ на 20 % от исходного.

Уровень контроля над профессиональной и общей БА оценивали в соответствии с рекомендациями GINA пересмотра 2006 г. [2].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены сведения о тяжести профессиональной БА в сравнении с общим заболеванием.

Из представленных данных следует, что достоверных различий в тяжести заболевания профессиональной и общей этиологии не выявлено, хотя можно отметить тенденцию к большей частоте тяжелого течения у женщин с профессиональной БА и меньшей распространенности среди них легкой формы.

По данным литературы, тяжесть течения производственной БА зависит от продолжительности воздействия промышленного аллергена: чем она меньше, тем выше уровень выздоровления (36 %). Неспецифическая бронхиальная гиперреактивность

Таблица 1
Течение БА в основной группе и группе сравнения

Тяжесть течения БА	Профессиональная БА (n = 87)		Общая БА (n = 105)	
	мужчины (n = 17)	женщины (n = 70)	мужчины (n = 42)	женщины (n = 63)
Персистирующая тяжелого течения, гормонозависимая, n (%)	4 (23,5)	21 (30 ± 5,47)	9 (21,4)	13 (20,63 ± 5,09)
Персистирующая средней степени тяжести, n (%)	11 (64,7)	39 (55,7)	24 (57,17)	38 (60,32)
Персистирующая легкого течения, n (%)	–	4 (5,72)	9 (21,42)	12 (19,05)
Стойкая ремиссия, n (%)	2 (11,8)	6 (8,58)	–	–

чаще встречалась у пациентов, у которых заболевание было вызвано высокомолекулярными агентами [13]. Другие авторы считают, что тяжесть производственной БА не зависит от молекулярного веса причинного фактора [14].

В нашем исследовании у мужчин с тяжелым течением профессиональной БА средний стаж работы с производственными аллергенами был незначительно больше (29,6 года), чем во всей группе (28 лет). У женщин, напротив, тяжелая БА наблюдалась при более коротком стаже — 18,8 года, а легкая — при стаже 17,1 года (общий стаж во всей группе — 22,1 года). Все различия статистически недостоверны.

Длительность болезни в основной группе с момента признания заболевания профессиональным составила 8,5 года, в группе сравнения — 15,8 года. В анализируемой случайной выборке пациентов с профессиональной БА высокомолекулярные антигены органической пыли (хлопковой, шерстяной, мучной, комбикормов, возможно, загрязненными грибами, перхоти животных и птиц, экскрементов) были ответственны за развитие заболевания у 56 (64,3 %) человек, низкомолекулярные (формальдегид, диизоцианат, эпихлоргидрин, сварочный аэрозоль, неорганическая пыль) — у 28 (32,2 %) человек, лекарства — у 3 (3,5 %) больных. Тяжелое и среднетяжелое течение БА в 2 раза чаще было обусловлено воздействием высокомолекулярных аллергенов.

Негативное влияние на течение БА оказывает аллергический ринит [15]. Авторы считают, что контроль БА невозможен без адекватной терапии патологии верхних дыхательных путей. В группе больных профессиональной БА аллергический ринит наблюдался у 12 (13,79 %) пациентов, полипоз носа — у 4 (4,59 %) человек. Частой сопутствующей патологией был хронический обструктивный бронхит, особенно у мужчин (13 случаев, 76,47 %); у женщин он был диагностирован в 45,98 % случаев (у 40 пациенток).

Исследователи не пришли к единому мнению о влиянии курения на течение производственной астмы. Так, *A.Siracusa et al.* [17] считают, что связь между производственной БА и курением сложная и противоречивая. *J.Minov et al.* [18] обнаружили, что сочетание ежедневного курения и воздействия органической пыли у текстильных и сельскохозяйственных рабочих усиливает бронхоконстрикцию при физической нагрузке. *W.Anees et al.* [19], исследуя скорость снижения ОФВ₁ у больных с производственной БА, отметили, что скорость падения ОФВ₁ за год не была статистически значимо хуже у курящих, чем у никогда не куривших и применение иГКС также на нее не влияло.

Среди мужчин основной группы 6 человек выкуривали по 0,5–1,0 пачки сигарет в день, 8 не курили и у 3 статус курения не был установлен. Среди больных тяжелой и среднетяжелой БА количество курильщиков и некурящих было равным. В основной группе среди женщин со среднетяжелой БА 3 пациентки курили. В группе сравнения среди мужчин с выясненным статусом курения некурящих было 41,67 %, курящих — 58,33 %. Различия в тяжести БА среди

курящих и некурящих не было выявлено. Небольшое количество наблюдений не позволяет высказаться определенно о влиянии курения на тяжесть профессиональной БА в нашем исследовании.

Поскольку в GINA (2006 г.) ожирение признано фактором риска БА [2], был проанализирован индекс массы тела у пациентов в обеих группах. Ожирение I–IV степеней отмечалось у 71,18 ± 5,89 % пациентов с профессиональной БА и I–III степеней — у 48,27 ± 6,56 % больных группы сравнения ($p < 0,05$, различия достоверны). Такую разницу в частоте нарушения липидного обмена можно отчасти объяснить большей распространенностью тяжелой профессиональной БА среди женщин (табл. 1) и часто применяемым лечением этой категории системными ГКС.

Потенциальный триггер БА — гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) [20]. Патофизиологическими механизмами пищевой кислотоиндуцированной бронхоконстрикции являются вагусный медиаторный рефлекс, повышенная бронхиальная реактивность, микроаспирация. *Р.Н.Плешко и др.* [21] выявили высокую сопряженность ГЭР с тяжелой формой БА ($\chi^2 = 15,05$; $p < 0,0005$). Наличие ГЭР повышает шанс перехода легкой БА в тяжелую в 9,1 раза, а среднетяжелой в тяжелую — в 21,8 раза. *С.Н.Wong et al.* [22] выявили ГЭРБ у 17 из 30 больных плохо контролируемой БА (56,7 %).

Эндоскопическое обследование было проведено у 32 больных профессиональной БА и у 34 пациентов группы сравнения. Недостаточность кардии была обнаружена у 22 пациентов основной группы (68,75 %) и у 11 человек в группе сравнения (32,35 %). Эзофагит наблюдался у 17 больных основной группы (77,3 %) и у 6 пациентов в группе сравнения (54,5 %). У 1/3 больных профессиональной БА с недостаточностью кардии эзофагит был эрозивным.

Таким образом, по результатам анализа результатов обследования 87 пациентов с профессиональной БА можно судить, что заболевание развивалось при большом стаже работы в контакте с производственными аллергенами, чаще высокомолекулярной массы. В большом числе случаев заболевание сочеталось с хроническим обструктивным бронхитом, ожирением и ГЭР. Достоверные различия в тяжести течения БА в обеих группах не получены, но отмечается тенденция к более тяжелому течению заболевания у женщин в основной группе.

В табл. 2 представлена терапия, проводившаяся до поступления пациентов в клинику (у 7 больных с общим заболеванием сведения о предшествующем лечении выяснить не удалось).

Из табл. 2 видно, что большинство больных в обеих группах получали лечение иГКС и β_2 -адрено-стимуляторами. Однако значительное место в базисной терапии занимали системные ГКС, особенно в основной группе, и теофиллины в обеих группах, особенно у мужчин, предвзято относящихся к приему стероидов.

Выздоровления при профессиональной БА не было выявлено ни в одном случае. Длительная

Таблица 2
Терапия больных БА до поступления в клинику

Методы лечения	Профессиональная БА (n = 87)	Общая БА (n = 98)
Системные ГКС + иГКС + β_2 -адреностимуляторы, n (%)	25 (28,7)	21 (21,42)
иГКС + КДБА и ДДБА, n (%)	40 (45,97)	40 (40,8)
Теофиллины + КДБА, n (%)	16 (19,39)	21 (21,42)
КДБА и реже ДДБА, n (%)	5 (5,75)	13 (13,3)
Гомеопатические препараты, n (%)	1 (1,16)	1 (1,02)
Лечение отсутствовало, n (%)	–	2 (2,04)

ремиссия на фоне базисной терапии наблюдалась у 8 человек (9,2 %). Результаты анализа контроля заболевания представлены в табл. 3.

Эти данные демонстрируют, что контроля над профессиональной БА удавалось добиться чаще, чем над общей. Возможно, это связано со спонтанным улучшением течения заболевания после прекращения воздействия причинного фактора, более редким сочетанием с патологией носа (аллергическим ринитом), ежегодным лечением в клинике профпатологии, где проводилась коррекция дальнейшей терапии по месту жительства. Особое внимание при этом уделяется гормонозависимой БА — снижению дозы системного ГКС, в частности назначению будесонида / формотерола в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки с последующим ступенчатым снижением дозы преднизолона [23]. При оценке степени контроля БА необходимо учитывать объективные данные: зафиксированные приступы удушья, уровень ОФВ₁ или ПСВ, частоту обострений.

Заключение

1. Профессиональная БА у пациентов Московской области диагностируется в позднем возрасте (в среднем в 53 года) при продолжительности воздействия производственного аллергена в среднем 23 года.
2. Среди промышленных факторов, ответственных за возникновение БА, 64,4 % относятся к высокомолекулярным антигенам органической пыли различного происхождения, 32,2 % — к низкомолекулярным химическим соединениям и неорганической пыли, 3,4 % — к лекарственным препаратам.
3. Симптомы БА сохраняются в среднем в течение 8,5 лет после прекращения контакта с профессиональными вредностями, но у отдельных больных — до 25–28 лет.
4. У больных профессиональной БА прослеживается тенденция к более тяжелому течению, особен-

но у женщин, контактировавших с высокомолекулярными антигенами, по сравнению с пациентами с общей БА.

5. Контроля над заболеванием чаще удавалось добиться в группе профессиональной БА, в которой БА была контролируемой в 9,2 % случаев, частично контролируемой — в 59,8 %, неконтролируемой — в 31 %. Это связано со спонтанным улучшением течения заболевания после элиминации производственного фактора, ежегодными обследованиями и лечением в клинике профпатологии с коррекцией дальнейшей терапии по месту жительства пациентов. В группе сравнения соответствующие показатели составили 4,76; 54,29 и 40,95 %.
6. Рекомендуется указывать степень контроля БА, направляя пациента с профессиональным или общим заболеванием на медико-социальную экспертизу.

Литература

1. Цой А.Н., Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL. Пульмонология 2004; 4: 92–104.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.; 2007.
3. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.А. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Пульмонология 2006; 6: 94–102.
4. Любченко П.Н., Горенков С.В., Кабанова Т.Г., Виноградова Е.Л. Профессиональная заболеваемость в Московской области. Здравоохран. Российской Федерации 2004; 3: 39–40.
5. Ресурсы и основные показатели деятельности учреждений здравоохранения Московской области за 5 лет (2001–2006 гг.). М.; 2006.
6. Jeebhay M.F., Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialized world: a review. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007; 11 (2): 122–133.
7. Moreno-Ancillo A., Gil-Adrados A.C., Dominguez-Noche C. et al. Occupational asthma due to carrot in a cook. Allergol. Immunopathol. (Madr.) 200; 33 (5): 288–290.
8. Venturini M., Lobera T., Blasco A. et al. Occupational asthma caused by white mushroom. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2005; 15 (3): 219–221.
9. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки: Руководство. М.; 2005.
10. Klusackova P., Pelclova D., Jindriska Levedova D. et al. Occupational asthma after withdrawal from the occupational allergen exposure. Ind. Health 2006; 44 (4): 629–638.
11. Ameille J., Descatha A. Outcome of occupational asthma. Curr. Opin Allergy Clin. Immunol. 2005; 5 (2): 125–128.

Таблица 3
Контроль над профессиональной и общей БА

БА	Течение		
	контролируемое	частично контролируемое	неконтролируемое
Профессиональная, n (%)	8 (9,2)	52 (59,8)	27 (31)
Общая, n (%)	5 (4,76)	57 (54,29)	43 (40,95)

12. Meyer W.C. Prognosis of occupational bronchial asthma after change of occupation and elimination of antigen (authors transl). Münch. Med. Wochenschr. 1977, 119 (11): 363–366.
13. Rachiotis G., Savani R., Brant A. et al. Outcome of occupational asthma after cessation of exposure: a systematic review. Thorax 2007; 62 (2): 147–152.
14. Descatha A., Le Guillou F., Cohen-Jonathan A.M. et al. Is the severity of occupational asthma related to the molecular weight of the allergen? Rev. Mal. Respir. 2006, 23 (2): 135–140.
15. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии. Пульмонология 2006; 3: 100–106.
16. Васильева О.С. Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика. Пульмонология 2006; 5: 61–68.
17. Siracusa A., Marabini A., Folletti J. et al. Smoking and occupational asthma. Clin. Exp. Allergy. 2006; 36 (5): 577–584.
18. Minov J., Karadzinska-Bislimovska J. et al. Exercise – induced bronchconstriction in textile and agricultural wokers and in bakers. Arch. Hig. Rada Toksikol. 2006; 57 (4): 379–386.
19. Anees W., Moore V.C., Burge P.S. FEV₁ decline in occupational asthma. Thorax 2006; 61 (9): 741–742.
20. Harding S.M. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. J. Allergy. Clin. Immunol. 1999; 104 (2, pt. 1): 251–259.
21. Плешко Р.И., Огородова Л.М., Суходоло И.В., Геренг Е.В. Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности. Пульмонология 2006; 1: 60–63.
22. Wong C.H., Chua C.J., Liam C.K., Goh K.L. Gastroesophageal reflux disease in "difficultto-control" asthma prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 23: 1321–1327.
23. Авдеев С.Н., Эттеева З.С., Вознесенский Н.А. и др. Симбиокорт у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой: возможность снижения дозы системных стероидов. Пульмонология 2005; 4: 71–79.

Поступила 05.09.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-057-07

О.В.Козина¹, В.В.Андрушкевич², А.Э.Сазонов², И.В.Петрова², В.А.Егоров³, Е.В.Комякова¹, Н.Н.Чусова⁴,
М.С.Юсубов², Л.М.Огородова²

Клинико-биохимические аспекты развития обструкции бронхов при бронхиальной астме

1 – Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Петропавловск-Камчатский;

2 – Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск;

3 – Камчатский областной онкологический диспансер, г. Петропавловск-Камчатский;

4 – Городская больница №1, г. Петропавловск-Камчатский

O.V.Kozina, V.V.Andrushkevich, A.E.Sazonov, I.V.Petrova, V.A.Egorov, E.V.Komyakova, N.N.Chusova, M.S.Yusubov, L.M.Ogorodova

Clinical and biochemical aspects of development of bronchial obstruction in asthma

Summary

The aim of this study was to investigate NO- and lipid peroxidation (LPO)-related airway reactivity and its correlation to ventilation disorders in different clinical variants of asthma. NO, malone dialdehyde, IL-4, TNF- α , and IgE were measured in BAL fluid and blood serum of 39 asthma patients and 15 healthy volunteers matched for age and gender.

In patients with stable asthma, airflow parameters in small and medium airways were significantly decreased compared to those of healthy persons. Concentrations of key cytokines of atopic inflammation in BAL fluid and serum were increased in asthma patients. Serum IgE tended to decrease and IL-4 and TNF- α in BAL fluid increased in asthma patients while the disease worsened. Inverse correlations were found between NO and TNF- α , malone dialdehyde concentration and parameters of bronchial obstruction.

In conclusion, NO production in airways is caused by strong accumulation of inflammatory cells with high metabolic activity resulting in release of inflammatory and pro-inflammatory cytokines which regulate immunopathological reagine-induced inflammation.

Резюме

Цель исследования состояла в оценке активности оксида азота (NO) и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в дыхательных путях при различных клинических формах БА и взаимосвязи этих процессов с нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД). Проведена оценка содержания NO, малонового диальдегида (МДА), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли α (TNF- α) и иммуноглобулина Е (IgE) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и сыворотке крови 39 пациентов с БА и у 15 добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. У всех обследованных больных БА в период клинической ремиссии, в отличие от здоровых лиц, достоверно снижены показатели, характеризующие проходимость мелких и средних бронхов. Подтверждено повышение содержания ключевых цитокинов atopического воспаления в ЖБАЛ и в сыворотке крови больных БА. Выявлены тенденции к снижению содержания IgE в сыворотке крови и повышению IL-4 и TNF- α в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных БА по мере нарастания тяжести заболевания. Обнаружены отрицательные корреляции между NO и TNF- α , уровнем МДА и показателями, характеризующими ФВД и степень бронхиальной обструкции. NO-продуцирующая функция дыхательных путей обусловлена мощной аккумуляцией воспалительных клеток в респираторной системе и их высокой метаболической активностью, проявляющейся выработкой воспалительных и провоспалительных цитокинов, регулирующих иммунопатологическое реактивное воспаление.

По современным представлениям, воспаление дыхательных путей является основным морфологическим признаком бронхиальной астмы (БА), определяющим ее клинические симптомы и нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) [1–3]. Поскольку биохимические нарушения предшествуют морфологическим изменениям в легких, особое внимание многих исследователей сосредоточено на изучении роли оксида азота (NO) [4–9] и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 10–13].

Огромный интерес клиницистов к NO как ключевой молекуле воспаления обусловлен особенностями его экспирации и возможностью использования в качестве маркера для оценки тяжести заболевания [1, 2, 14, 15]. Согласно исследованиям ряда авторов концентрация NO в крови, конденсате выдыхаемого воздуха, бронхоальвеолярном лаваже

(ЖБАЛ) значительно увеличивается при воспалительных заболеваниях [4, 5, 14, 16–18]. Доказано, что резкое увеличение секреции NO может усугублять аллергическое воспаление в дыхательных путях через подавление продукции интерферона- α и стимуляцию образования интерлейкинов 4 и 5 (IL-4 и IL-5), в свою очередь играющих ключевую роль в формировании эозинофилии и повышении экспрессии иммуноглобулина Е (IgE) [17, 19, 20]. Известно, что высокие концентрации сывороточных IL-4 и фактора некроза опухоли α (TNF- α) являются маркерами БА и в целом отвечают за atopическое воспаление [16, 21, 22]. Эти цитокины способны через активацию транскрипционного ядерного фактора NF-карпа- β приводить к экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS), отвечающей за синтез больших количеств NO при БА [1, 20, 23–25].

К настоящему времени установлено, что у больных БА по сравнению со здоровыми людьми отмечается активизация ПОЛ на фоне недостаточности систем антиоксидантной защиты, кроме того, процессы ПОЛ значительно усиливаются при обострении заболевания [4, 10–13].

Существующая обширная литература представляет данные, поддерживающие как противовоспалительный, так и провоспалительный вклад NO в инициацию и развитие заболевания [3, 7–9]. Однако, на сегодняшний день связь между уровнем NO, интенсивностью ПОЛ, степенью гиперреактивности бронхов и симптомами БА не до конца выяснена.

Цель исследования состояла в оценке параметров NO- и ПОЛ-зависимых процессов в дыхательных путях для выявления вклада нитрозилирующего и оксидативного стресса при различных клинических формах БА и его взаимосвязи с нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД).

Материалы и методы

За период 2005–2006 гг. проведено обследование и тестирование 39 жителей г. Петропавловска-Камчатского, страдающих БА, и находящихся на амбулаторном лечении в поликлиническом отделении Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Для диагностики БА и оценки ее тяжести использовали критерии GINA [26]. Группу контроля составили 15 добровольцев без БА и других атопических заболеваний. Исследования во всех группах проводили на основании информированного согласия участников. Атопический статус оценивали с помощью аллергологического анамнеза, проведения кожных аллергопроб, исследования уровня общего IgE сыворотки крови.

Бронхоскопию проводили в утренние часы натощак под местной анестезией 10%-ным лидокаином. Введение 150 мл стерильного предварительно подогретого до 37 °C физиологического раствора через сегментарный или субсегментарный бронх осуществлялось дробно по 20–60 мл. Полученные бронхоальвеолярные смывы были разделены на аликвоты для последующего определения стабильных метаболитов NO – NO₂⁻ и NO₃⁻ (спектрофотометрически с помощью реактива Грисса) [15], малонового диальдегида (МАД) – по реакции с тиобарбитуровой кислотой [27], свободных цитокинов – IL-4 и TNF-α (иммуноферментным методом с использованием наборов "Вектор-Бест", каталожные №№ А8754 и А8756 соответственно, чувствительность анализа –

до 2 пг/мл), реактивных антител – IgE (иммуноферментным методом с использованием наборов "Хема-Медика", каталожный № К200, чувствительность анализа – 0–10 МЕ/мл).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ *Statistica 5.5a*. При анализе данных были использованы общепринятые методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции (тест Спирмена). Изменения считались значимыми при достоверности $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Тяжесть БА была классифицирована с учетом текущей степени лечения на основе признаков, сохраняющихся в течение последних 2 недель до включения в исследование. У 8 человек была выявлена легкая, у 19 – среднетяжелая и у 12 больных – тяжелая форма течения БА. Средний возраст пациентов БА составил $52,51 \pm 22,35$ года, длительность заболевания – от 1,5 до 47 лет. Контрольная группа была сопоставима по возрасту и полу (табл. 1).

Для оценки характера нарушений ФВД и доказательства обратимости бронхообструкции были определены форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), максимальные объемные скоростные потоки выдоха на уровне 25, 50, 75 % от ФЖЕЛ (МОС_{25–75}) (спирометрия) и пиковая скорость выдоха – ПСВ (пикфлоуметрия) (рисунок).

У всех обследованных больных, в отличие от здоровых лиц, наряду с клиническими проявлениями заболевания регистрировалось значительное снижение всех изучаемых показателей ФВД. При определении уровня бронхиальной обструкции установлено достоверное снижение показателей, характеризующих проходимость мелких (МОС₂₅) и средних (МОС₅₀) бронхов больных БА, тогда как крупные бронхи были вовлечены в процесс гораздо в меньшей степени, о чем свидетельствовали статистически незначимые изменения МОС₇₅.

Учитывая значение мембранодеструктивных процессов в формировании воспаления и хронизации заболевания, изучали состояние ПОЛ, исследуя содержание его конечного продукта – МДА в ЖБАЛ (табл. 2).

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группы пациентов			
	контроль	легкая БА	среднетяжелая БА	тяжелая БА
Число мужчин	3	5	1	1
Число женщин	12	3	18	11
Возраст, лет ($M \pm m$)	45,32 ± 7,3	41,75 ± 21,11	43,26 ± 12,53	54,58 ± 6,88
Длительность заболевания, лет ($M \pm m$)		14,63 ± 10,07	13,58 ± 7,23	15,42 ± 11,90

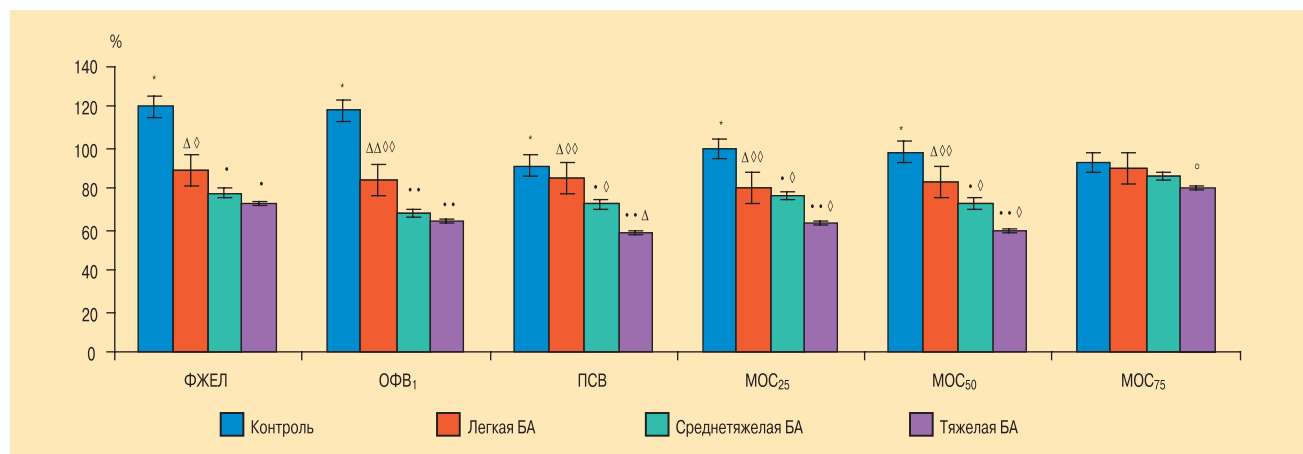


Рисунок. Показатели функциональных тестов во всех группах пациентов

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с БА; • – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ в сравнении с легкой БА; ^Δ – $p < 0,05$; ^{ΔΔ} – $p < 0,001$ в сравнении со средней БА; [◊] – $p < 0,05$; ^{◊◊} – $p < 0,001$ в сравнении с тяжелой БА; ° – $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Установлено, что у больных БА по сравнению со здоровыми лицами происходит усиление пероксидации в ЖБАЛ. Так, проведенное исследование позволило выявить отчетливую зависимость изменения параметра ПОЛ от тяжести состояния пациентов с БА, что согласуется с результатами, полученными ранее другими исследователями [4, 10–12]. Выявленную активацию свободнорадикальных процессов при утяжелении БА возможно связать с усилением генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови, альвеолярными макрофагами, тучными клетками. Усиление процессов ПОЛ и недостаточность систем антиоксидантной защиты делают уязвимыми плазматические мембраны клеток [13]. Вероятно, данный факт связан с хронизацией воспаления, с одной стороны, и с необратимыми процессами ремоделирования стенки дыхательных путей при БА, с другой.

Взаимосвязь анализируемого маркера пероксидации и бронхиальной обструкции проявилась в виде отрицательных корреляций: с увеличением количества значимого для бронхиальной обструкции контролируемого фактора происходило снижение изменяемых параметров ФВД (табл. 3).

Из представленных данных следует, что активация ПОЛ развивается и имеет патогенетический механизм, связанный с ограничением воздушного потока в бронхах. Отметим, что у больных со среднетяжелой и тяжелой формой течения БА были выявлены сильные и средней степени, но статистически достоверные отрицательные корреляции ($r = -0,75...-0,59$ при $p = 0,002-0,049$) между уровнем МДА и показателями, характеризующими ФВД и степень бронхиальной обструкции. Однако у пациентов с легкой персистирующей БА, несмотря на интенсификацию ПОЛ в ЖБАЛ, высокие значения МДА можно интерпретировать только как фактор, связанный с нарушением ФВД.

Изучение NO-продуцирующей функции респираторного тракта обследованных пациентов показало достоверное повышение содержания метаболитов NO в ЖБАЛ у всех больных БА в сравнении со здоровыми лицами (табл. 4). Так, даже у пациентов с легкой БА уровень метаболитов NO был в 4,1 раза выше по сравнению с нормой, а у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания – еще выше. Согласно данным литературы, возрастание

Таблица 2
Содержание МДА в ЖБАЛ больных БА

Показатель	Группы пациентов			
	контроль	легкая БА (0,1–0,25)	среднетяжелая БА (0,24–1,03)	тяжелая БА (0,49–1,52)
МДА, мкМ	0,035 ± 0,03	0,18 ± 0,03* ^Δ #	0,64 ± 0,19**	1,01 ± 0,22**

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля, • – $p < 0,05$ в сравнении с легкой, ^Δ – $p < 0,05$ в сравнении со среднетяжелой, # – $p < 0,05$ в сравнении с тяжелой БА.

Таблица 3
Корреляционный анализ соотношения показателей ФВД, бронхиальной проходимости и содержания МДА у больных БА

Показатели	Группы пациентов		
	легкая БА	среднетяжелая БА	тяжелая БА
ФЖЕЛ / МДА	$r = -0,62; p < 0,048$	$r = -0,59; p < 0,002$	$r = -0,71; p < 0,0027$
МОС ₂₅ / МДА		$r = -0,63; p < 0,002$	$r = -0,66; p < 0,0130$
МОС ₅₀ / МДА		$r = -0,74; p < 0,049$	$r = -0,75; p < 0,0058$

Таблица 4

Уровень метаболитов NO в ЖБАЛ у пациентов, включенных в исследование

Изучаемые показатели	Группы пациентов			
	контроль	легкая БА	среднетяжелая БА	тяжелая БА
Метаболиты NO, мкМ в ЖБАЛ	0,39 ± 0,09	1,62 ± 0,41*	3,28 ± 1,72*	2,46 ± 0,50*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

уровня NO у больных БА может быть связано с увеличением экспрессии iNOS в ответ на воздействие активных форм кислорода или эндотоксинов микроорганизмов. При этом активация через NF- κ B приводит к наибольшей интенсификации деятельности iNOS, избыточной продукции NO и, как следствие, накоплению его метаболитов [1, 24, 25].

Как видно из табл. 4, достоверные различия между группами установить не удалось, отмечалась лишь тенденция повышения уровня метаболитов NO по мере утяжеления заболевания. Видимо, такое распределение NO-продуцирующей функции эпителиального пласта связано с преобладанием обратимых нарушений его целостности и ремиссией заболевания на момент обследования больных БА.

Известно, что NO, являясь медиатором бронходилатации и вазодилатации, активно участвует в иммунных и воспалительных процессах [2, 14, 18]. В многочисленных исследованиях показано, что NO, образующийся в избытке эпителием бронхов, может усугублять аллергическое воспаление через увеличение количества Th2-лимфоцитов и цитокинов [1, 6, 14]. При этом установлено, что высокие концентрации сывороточных IL-1 β , TNF- α и IL-4 являются маркерами БА, участвуют в регуляции процессов аллергического воспаления, и именно эти цитокины обладают наибольшей способностью вызывать экспрессию iNOS, отвечающей за синтез NO при БА [16, 20, 25]. Т. е. существует возможность развития процесса неконтролируемой аутоактивации продукции NO.

При сравнительной оценке показателей цитокинового профиля и маркеров атопического процесса выявлены следующие особенности Th2-ассоциированного процесса (табл. 5). При оценке реактивных антител у больных БА было установлено, что данный признак отражает патогенетическую структуру забо-

левания [17, 19, 21]. Значения общего IgE у больных БА достоверно превышали уровень указанного показателя у представителей группы контроля. Можно отметить, что в период клинической ремиссии наблюдалась тенденция к снижению содержания IgE у больных БА (данные не приведены).

Как в ЖБАЛ, так и в сыворотке периферической крови пациентов с БА обнаружены ключевые цитокины атопического воспаления, тогда как в контрольной группе уровень этих цитокинов возможно было оценить только в сыворотке периферической крови. С увеличением тяжести заболевания уровни IL-4 и TNF- α , регистрируемых в ЖБАЛ, имели тенденцию к росту, в частности при легкой БА их содержание оказалось соответственно в 22 и 27 раз выше, чем у здоровых лиц. Необходимо особо отметить, что уровень IL-4 в сыворотке и ЖБАЛ при тяжелой БА имеет чрезвычайно схожие значения. Несмотря на то, что бронхологические исследования проводились в период ремиссии, повышение уровня IL-4 в ЖБАЛ в зависимости от тяжести заболевания, вероятнее всего, отражает активирующий эффект значимых для БА факторов, определяя непрерывное течение аллергического воспаления.

Важно подчеркнуть, что с нарастанием тяжести процесса увеличивалось и содержание TNF- α . Однако, учитывая, что больные были обследованы во время клинической ремиссии, данный факт указывает на малосимптомную и хроническую персистенцию воспаления дыхательных путей. Так, достоверное прогрессирующее повышение уровня сывороточного и бронхоальвеолярного TNF- α регистрировалось с нарастанием тяжести процесса в сравнении с контролем (в 24 и 28 раз – при легкой, в 163 и 75 раз – при среднетяжелой, в 138 и 208 раз – при тяжелой БА соответственно). При этом известно, что провоспалительные цитокины, в том числе и TNF- α ,

Таблица 5

Уровень цитокинов и реактивных антител у пациентов, включенных в исследование

Изучаемые показатели	Группы пациентов			
	контроль	легкая БА	среднетяжелая БА	тяжелая БА
В сыворотке периферической крови				
IL-4, пг/мл	3,02 ± 1,33* Δ #	47,38 ± 8,57* Δ #	186,75 ± 28,97**	147,01 ± 23,91**
TNF- α , пг/мл	6,18 ± 1,51* Δ #	24,26 ± 6,68* Δ #	63,16 ± 6,00**#	138,50 ± 21,67** Δ
IgE, МЕ/мл	67,21 ± 21,32* Δ #	466,37 ± 210,27**	285,02 ± 73,43**	134,45 ± 33,42** Δ
В ЖБАЛ				
IL-4, пг/мл	не определялся	21,95 ± 5,84* Δ #	94,58 ± 13,90**#	149,27 ± 27,43** Δ
TNF- α , пг/мл	не определялся	28,37 ± 5,51* Δ #	74,95 ± 10,55**#	207,58 ± 26,13** Δ
IgE, МЕ/мл	не определялся	не определялся	0,51 ± 0,33	2,0 ± 0,93

Примечание: * – $p < 0,001$ в сравнении с контролем; # – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ в сравнении с легкой БА; Δ – $p < 0,05$; Δ – $p < 0,001$ в сравнении со средней БА; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ в сравнении с тяжелой БА.

Таблица 6

Значимые корреляционные зависимости цитокинов, метаболитов NO и IgE у больных БА

Сопоставляемые показатели	Легкая БА	Среднетяжелая БА	Тяжелая БА
IL-4 (ЖБАЛ) / IL-4(сыворотка)	$r = 0,71; p = 0,046$	$r = 0,77; p = 0,0001$	
IL-4 (ЖБАЛ) / TNF- α (ЖБАЛ)		$r = 0,70; p = 0,0001$	
IL-4 (ЖБАЛ) / NO (ЖБАЛ)		$r = -0,67; p = 0,001$	
IL-4 (сыворотка) / TNF- α (ЖБАЛ)		$r = 0,73; p = 0,0001$	
IL-4 (сыворотка) / NO (ЖБАЛ)		$r = -0,91; p = 0,0001$	
TNF- α (ЖБАЛ) / NO (ЖБАЛ)	$r = -0,99; p = 0,0001$	$r = -0,72; p = 0,0001$	$r = -0,94; p = 0,0001$
TNF- α (ЖБАЛ) / TNF- α (сыворотка)			$r = 0,81; p = 0,008$
TNF- α (сыворотка) / NO (ЖБАЛ)			$r = -0,70; p = 0,036$
TNF- α (сыворотка) / IgE (сыворотка)		$r = -0,61; p = 0,005$	

способны активировать экспрессию iNOS в альвеолярных макрофагах [1, 16, 20] и посредством повышенной выработки NO нарушать работу реснитчатого эпителия, способствуя хронизации воспаления (в том числе через воздействие на Fas-рецепторы и активацию апоптоза, через усиление экспрессии адгезивных молекул sVCAM-1 и sICAM-1, активацию взаимодействия лейкоцитов сосудистого русла с клетками эндотелия, нарушение состояние эндотелиальных клеток и пр.) [1].

С целью уточнения влияния маркеров воспаления на развитие реактивного иммунопатологического ответа была изучена плотность связи IL-4, TNF- α , NO и IgE у больных БА (табл. 6).

Анализируя коэффициенты корреляции Спирмена, необходимо подчеркнуть, что обнаруженные ассоциации изучаемых параметров чаще всего регистрировались у больных БА среднетяжелой степени, что сопровождалось более выраженными у них показателями уровней метаболитов NO и TNF- α .

Однонаправленность повышения сывороточного и бронхоальвеолярного IL-4 подтвердилась результатами анализа корреляционных связей, отражающих усиление связи с ростом тяжести БА. Ассоциация между сывороточным и бронхоальвеолярным TNF- α была отмечена только у больных тяжелой БА.

У больных БА среднетяжелой степени отмечен дисбаланс определяемых концентраций TNF- α и IgE в сыворотке крови. Сильные отрицательные корреляции указывают в данном случае на патогенетические механизмы дисрегуляции продукции реактивных механизмов дисрегуляции продукции реактивных и провоспалительных цитокинов [1, 17, 19].

Обращает на себя внимание тесная корреляционная связь между содержанием метаболитов NO и TNF- α , которая прослеживалась у всех пациентов, страдающих БА (табл. 6). Проверка статистической гипотезы о равенстве коэффициентов корреляции бронхоальвеолярных уровней метаболитов NO и TNF- α в зависимости от тяжести заболевания подтвердила, что различия в группах не случайны (значение 2 получено при сравнении коэффициентов корреляции при среднетяжелой и тяжелой БА; значение $p = 0,012$ получено при сравнении коэффициентов корреляции при среднетяжелой и легкой БА). Таким образом, выявленные отрицательные корреляции

между уровнем метаболитов NO и TNF- α указывают на возможный механизм регуляции продукции бронхоальвеолярного NO этим цитокином.

Заключение

Результаты исследования показывают, что при БА NO-продуцирующая функция дыхательных путей опосредуется мощной аккумуляцией провоспалительных клеток в респираторной системе и их высокой метаболической активностью, проявляющейся в выработке провоспалительных цитокинов, регулирующих иммунопатологическое воспаление. Возможно, важным и определяющим механизмом лимитации воздушного потока в бронхах у больных БА является формирование нитрат-зависимого метаболизма клеток дыхательных путей с ускоренным NO-катаболизмом. Это путь, при котором NO не успевает проявить свой бронходилатационный эффект, поскольку взаимодействует с ПОЛ-опосредованным супероксид-анионом с выделением пероксинитрита. Пероксинитрит, являясь прооксидантом, способен активировать нитрование протеинов и инициировать липидную перекисную окисление, что приводит к повреждению легочных структур и в конечном итоге определяет патоморфологическую основу необратимой бронхиальной обструкции.

Литература

1. Barnes P.J. The role inflammation and anti-inflammatory medication in asthma. *Respir. Med.* 2002; 96: 9–15.
2. Kharitonov S.A., Gonio F., Kelly C. et al. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 433–438.
3. Ricciardolo F.M. Multiple role of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003; 58: 175–182.
4. Юлдашева И.А., Арунова М.И. Роль оксида азота и процессов липопероксидации в формировании обструкции бронхов при бронхиальной астме. *Клин. и лаб. диагн.* 2003; 5: 3–5.
5. Berlyne G.S., Parameswaran K., Kamada D. et al. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 638–644.
6. Ho L.P., Wood F.T., Robson A. et al. Atopy influences exhaled nitric oxide levels in adult asthmatics. *Chest* 2000; 118: 1327–1331.

7. Scollo M., Zanconato S., Ongaro R. et al. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1047–1050.
8. Sippel J.M., Holden W.E., Tilles S.A. et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 645–650.
9. Terada A., Fujisawa T., Togashi K. et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1879–1884.
10. Болевич С.И., Даниляк И.К., Коган А.Х. и др. Роль свободно-радикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы. *Пульмонология* 1995; 1: 18–23.
11. Варшавский Б.Я., Трубников Г.В., Галактионова Л.П. и др. Оксидантно-антиоксидантный статус больных бронхиальной астмой при ингаляционной и системной глюкокортикоидной терапии. *Тер. арх.* 2003; 3: 21–24.
12. Кокосов А.Н., Гольденберг Ю.М., Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы. *Пульмонология* 1995; 1: 38–42.
13. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84.
14. Di Maria G.U., Spicuzza L., Mistretta A., Mazzarella G. Role of endogenous nitric oxide in asthma. *Allergy* 2000; 55: 31–35.
15. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children 1999: this official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. 160: 2104–2117.
16. Buckova D., Holla L.I., Vasku A. et al. Lack of association between atopic asthma and the tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in a Czech population. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2002; 12: 192–197.
17. Cardinale F., de Benedictis F.M., Muggeo V. et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005. 16: 236–242.
18. Lane C., Knight D., Burgess S. et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004; 59: 757–760.
19. Bacharier L.B., Geha R.S. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (2, pt 2): 547–558.
20. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825–857.
21. Marsh D.G., Neely J.D., Breazeale D.R. et al. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264: 1152–1156.
22. Palmer L.J., Burton P.R., Faux J.A. et al. Independent inheritance of serum immunoglobulin E concentrations and airway responsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1836–1843.
23. Казначеев В.А., Гервазиев Ю.В. Роль полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в развитии atopической бронхиальной астмы 2004; 5 (1): 73–84.
24. De Sanctis G.T., MacLean, J.A., Hamada K. et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. *J. Exp. Med.* 1999; 189: 1621–1630.
25. Trifilieff A., Fujitani Y., Mentz F. et al. Inducible nitric oxide synthase inhibitors suppress airway inflammation in mice through down-regulation of chemokine expression. *J. Immunol.* 2000; 165: 1526–1533.
26. Global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma. NIH Publication number 01-3659 NHLBI/WHO. National Institutes of Health; 2002.
27. Карпищенко А.И. Медицинские технологии. М: Наука; 1999; т. 2.

Поступила 13.03.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-092

Эффективность небулизаций электролизного раствора серебра у больных ХОБЛ

ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, г. Надым

A.A.Lobanov, I.A.Shustikov

Efficiency of nebulizations of ionized silver solution in patients with chronic obstructive lung disease

Summary

The main problem in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is high cost of medication for regular use and low income of the most patients. Frequent need in antibiotic therapy in COPD patients with concomitant polyvalent allergy, virus infections, antibiotic resistance of pathogens arises some problems in prevention and treatment of COPD. Today there is a great need not only in potent antibiotics but also in additional cheap treatment methods for use in regular basis. These methods should be applicable to other treatments and be active against not only bacterial flora but also other microorganisms. One of such methods meeting these requirements is nebulization of ionized silver solution. Aim of this study was clinical investigation of a new method for prevention of COPD exacerbations using nebulization of ionized silver solution. This double-blind, randomized, placebo-controlled study of long-term therapy with nebulization of ionized silver solution was carried out in 160 patients with mild to moderate COPD. The treatment duration varied from 30 to 180 days. Results showed positive changes in lung function and clinical symptoms. Number and duration of COPD exacerbations associated with acute respiratory virus infections decreased. The optimal daily dose of ionized silver via inhalations was 2 mg.

Резюме

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности длительного (в течение 6 месяцев) применения небулизаций электролизного раствора серебра у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследовании принял участие 161 пациент с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, получая 1 раз в день небулизации электролизного раствора серебра на протяжении 30–180 дней. В ходе исследования выявлены положительная динамика показателей ФВД и клинической симптоматики, снижение количества и длительности обострений ХОБЛ, ассоциированных с острыми респираторными вирусными заболеваниями. Выявлена оптимальная суточная доза ионизированного серебра, составившая при ингаляционном применении 2 мг в сутки.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний [1, 2]. Важными проблемами профилактики обострений ХОБЛ являются высокая стоимость современных препаратов для постоянного приема и низкий доход большинства пациентов. Необходимость проведения частых курсов антибиотикотерапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с поливалентной аллергией, вирусными инфекциями, антибиотикорезистентностью существенно затрудняет профилактику и лечение обострений заболевания. На сегодняшний день ощущается острая потребность не столько в мощных антибиотиках, сколько в недорогих "вспомогательных" средствах, пригодных для длительного применения, сочетающихся с другими видами лечения, активных не только в отношении бактериальной флоры, но и других микроорганизмов. Одной из возможных методик, отвечающих данным требованиям, является применение небулизаций электролизного раствора серебра.

Целью исследования являлась разработка и клиническая апробация метода профилактики обострений ХОБЛ с помощью небулизаций электролизного раствора серебра.

Материалы и методы

В исследовании принимал участие 161 пациент с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести вне обострения (88 мужчин и 72 женщины) в возрасте от 35 до 65 лет, средний возраст — 48 лет. Все пациенты контактировали с профессиональными вредностями — цементом или сварным аэрозолем. После оформления информированного согласия они были разделены на 5 групп, сопоставимых по тяжести заболевания, возрасту и полу. Группы, получающие небулизации электролизного раствора серебра, и группа плацебо имели равную численность (по 36 человек в каждой), в группу контроля вошли 17 пациентов. Распределение в группы, получавшие небулизации, происходило в случайном порядке. Пациенты получали 1 раз в сутки в одно и то же время небулизации электролизного раствора серебра. Суточная доза составила: в 1-й группе — 1 мг, во 2-й — 2 мг, в 3-й — 4 мг; больные 4-й группы получали плацебо (0,9 %-ный изотонический раствор натрия хлорида). Группа контроля в связи с некомплаентностью пациентов (отсутствием желания поддерживать терапию) за время всего исследования лечения не получала. После прохождения 30-дневного

курса ингаляций 28 пациентов, имеющих личные небулайзеры, продолжили ингаляции электролизного раствора серебра в соответствующей их группе суточной дозе. Длительность курса для них составила 6 месяцев (180 дней). Пациенты из группы плацебо в дальнейшем исследовании участия не принимали. Результаты сравнивали с группой контроля (17 человек). Ингаляции электролизного раствора серебра проводились 1 раз в день с помощью ультразвуковых небулайзеров. Всем пациентам до начала исследования, на 15-й и 30-й дни была проведена спирометрия, каждому 2-му — бодиплетизмография с помощью аппарата *Masterlab / Masterskrin* (Erich Jaeger, Германия), также оценивали клиническую симптоматику, количество и длительность обострений ХОБЛ, связанных с ОРВИ. Контрольное обследование пациентов, получающих ингаляции на протяжении 6 месяцев, выполнялось на 90-й и 180-й дни.

Статистическая обработка производилась с помощью электронных таблиц *Excel* и пакета программ *Statistica*. Для каждой группы был проведен расчет должного объема выборки с помощью формулы Лера ($n_{\text{долж.}}$ по объему форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁). Произведена оценка асимметрии и эксцесса вариационного ряда ОФВ₁, что составило в группах: 1-й (As/σ_{As} 3,3; σ_{Ex} 3,6); 2-й (As/σ_{As} 3,8; σ_{Ex} 3,9); 3-й (As/σ_{As} 4,0; σ_{Ex} 3,3); 4-й (As/σ_{As} 3,2; σ_{Ex} 3,8). Для внутригрупповых сравнений использовался критерий Вилкоксона, для межгрупповых сравнений — критерий Манна–Уитни.

Результаты

При анализе динамики ОФВ₁ статистически достоверное увеличение ($p < 0,05$) наблюдалось на 15-й день лечения во 2-й и в 3-й группах (на 7,4 и 8,6 % соответственно, в то время как в 1-й группе достоверный прирост ($p < 0,05$) был достигнут только на 30-й день терапии (7,4 % от исходного значения). Данный показатель за 6 месяцев увеличился в 1-й группе на 8,4 %, во 2-й группе — на 9,6 %, в 3-й группе — на 10 % от исходного значения. В группах плацебо и контроля достоверный прирост ОФВ₁ не отмечался ($p > 0,05$), как показано на рис. 1. При

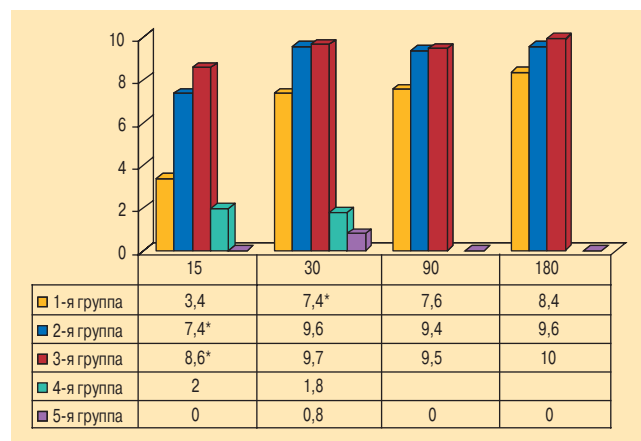


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ (% от исходного значения)
Примечание: * — $p < 0,05$.

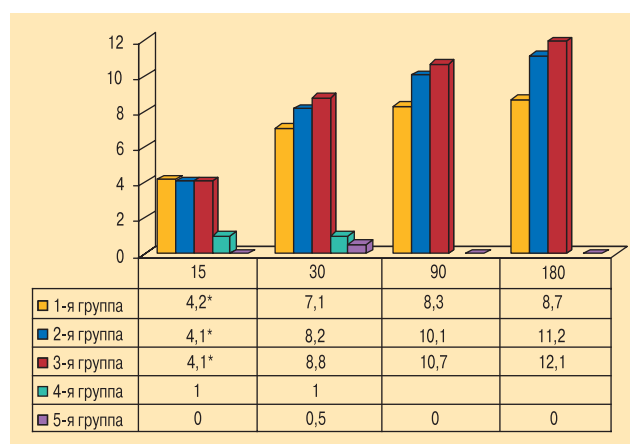


Рис. 2. Динамика ОФВ₁ / ЖЕЛ (% от исходного значения)
Примечание: * — $p < 0,05$.

анализе динамики индекса Тиффно (отношение ОФВ₁ к жизненной емкости легких — ЖЕЛ) выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение данного показателя во всех 3 группах, принимающих небулизацию серебра, уже на 15-й день лечения с последующим медленным увеличением на протяжении 6 месяцев, что составило на 15-й день в 1-й группе 4,2 %, во 2-й — 4,1 %, в 3-й — 4,1 % от исходного значения, а на 180-й день в 1-й группе — 8,7 %, во 2-й — 11,2 %, в 3-й — 12,1 % от от исходного значения. В группах плацебо и контроля достоверного прироста индекса Тиффно не получено ($p > 0,05$), как показано на рис. 2.

При анализе динамики остаточного объема легких (ООЛ) статистически достоверное снижение ($p < 0,05$) наблюдалось на 15-й день лечения во 2-й и в 3-й группах на 6 и 8 % соответственно, в то время как в 1-й группе достоверное снижение ООЛ ($p < 0,05$) было достигнуто только на 30-й день лечения (5 % от исходного значения). Данный показатель за 6 месяцев снизился в 1-й группе на 5 %, во 2-й группе — на 8 %, в 3-й группе — на 10 % от исходного значения. В группах плацебо и контроля достоверное снижение ООЛ не выявлено ($p > 0,05$), как показано на рис. 3.

Положительная динамика интегрального показателя тяжести клинической симптоматики (ИП) наблюдалось во всех группах, где использовались

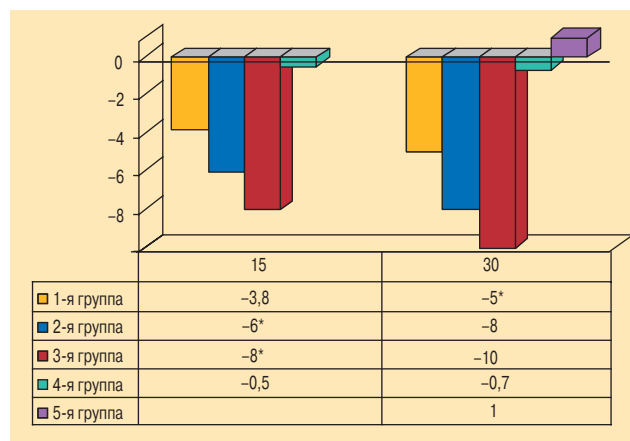


Рис. 3. Динамика ООЛ (% от исходного значения)
Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

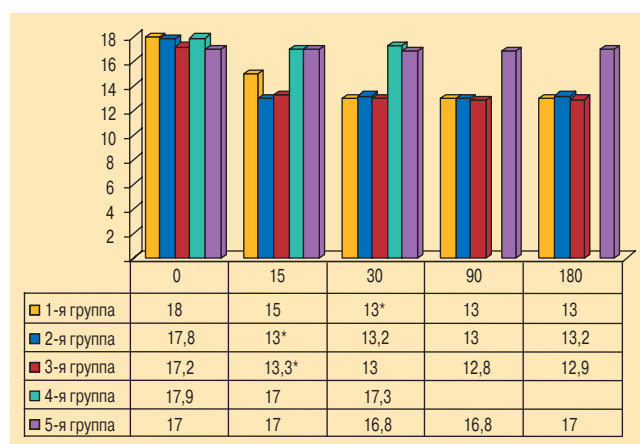


Рис. 4. Динамика интегрального клинического показателя (% от исходного значения)

Примечание: * — $p < 0,05$.

небулизации серебра. Достоверное снижение ИП ($p < 0,05$) было отмечено на 15-й день лечения во 2-й и 3-й группах, в 1-й группе достоверное снижение ИП ($p < 0,05$) достигло максимума на 30-й день и более не изменялось на протяжении всего исследования. Снижение данного показателя во всех группах, принимающих небулизации серебра, достоверно отличалось ($p < 0,01$) от группы плацебо и группы контроля (рис. 4).

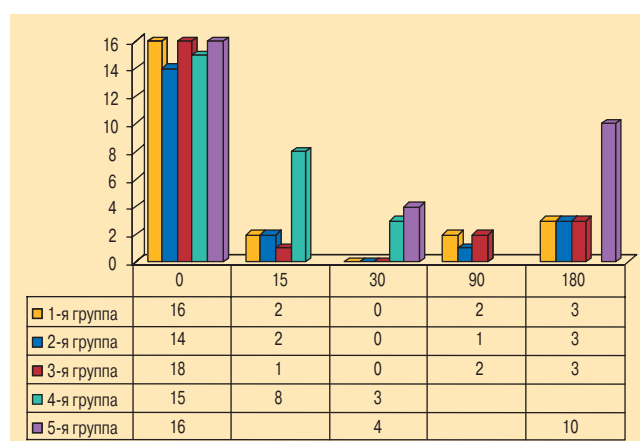


Рис. 5. Количество обострений ХОБЛ (% от исходного значения)

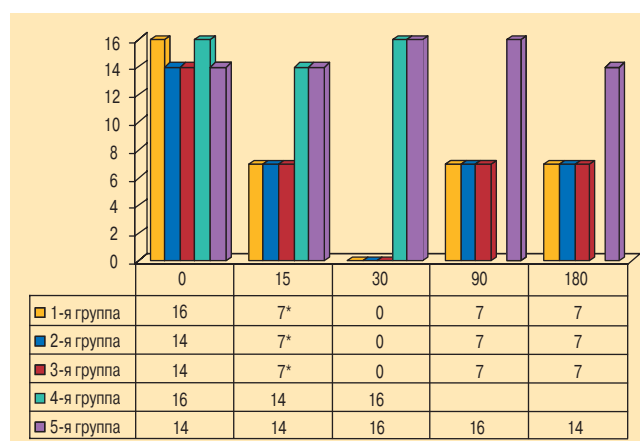


Рис. 6. Продолжительность обострений ХОБЛ (% от исходного значения)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Во всех группах, принимающих небулизации серебра, наблюдалось достоверное снижение количества случаев обострений ХОБЛ по сравнению с группой контроля и группой плацебо ($p < 0,01$), как показано на рис. 5. Продолжительность обострений у этих пациентов снизилась более чем в 2 раза, достоверно отличалась ($p < 0,01$) от группы плацебо и группы контроля уже на 15-й день лечения и далее на протяжении всего исследования была достоверно ниже, чем в группе плацебо и группе контроля (рис. 6). Достоверные отличия показателей функции внешнего дыхания (ФВД), ИП, снижения количества и продолжительности обострений ХОБЛ при небулизациях электролизного раствора серебра в суточной дозе 2 и 4 мг выявлены не были ($p > 0,05$).

Обсуждение

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются снижение местных защитных факторов дыхательных путей после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и, как следствие, активация бактериальной микрофлоры. Снижение частоты и продолжительности обострений ХОБЛ, в первую очередь, обусловлено антисептическим действием серебра [3, 4]. Ионы серебра, попадая в дыхательные пути, образуют нестабильные комплексы с отрицательно заряженными группами макромолекул [5]. Ионы серебра положительно заряжены и слабо сорбируются на одноименно заряженные здоровые клетки эпителия [6]. Мишенью избирательной адгезии служат отрицательно заряженные участки поврежденной слизистой, поверхность микроорганизмов, гликопротеиды мокроты. Прицельное накопление серебра в данных зонах препятствует колонизации патогенной микрофлоры на слизистой дыхательных путей.

Положительная динамика показателей ФВД и клинической симптоматики, вероятно, обусловлена уменьшением отека стенки бронха в результате снижения активности патогенной микрофлоры. Кроме того, ионы серебра способны разрушать дисульфидные связи гликопротеидов мокроты, что увеличивает ее текучесть и способствует дренированию бронхов. Даже при необратимой обструкции удаление мокроты из дыхательных путей способствует достоверному улучшению показателей ФВД. Хотя это улучшение не сопоставимо с эффектом бронхолитиков, оно достигается за счет коррекции важнейших механизмов прогрессирования ХОБЛ.

Допустимая концентрация металлического серебра во вдыхаемом воздухе при постоянном воздействии — $0,02 \text{ мг/дм}^3$ (код 44.40-22.4), т. е. 11–22 мг в сутки. Достоверного улучшения показателей ФВД удалось достичь при суточной дозе серебра значительно меньше допустимой, что, вероятно, связано с повышением активности серебра в ионизированном состоянии и адресной доставкой ионов к месту воздействия при небулизации.

Эффект серебра является дозозависимым, однако эта зависимость имеет нелинейный характер, о чем

свидетельствуют значительные отличия в скорости наступления эффекта между группой пациентов, принимавших 1 мг серебра, и группами, получавшими 2 и 4 мг серебра, и незначительные различия между группами пациентов, которым ингалировали 2 и 4 мг серебра.

Заключение

1. Небулизации электролизного раствора серебра оказывают положительное влияние на ФВД и выраженность клинической симптоматики у больных ХОБЛ, что проявляется достоверным (по отношению к исходным результатам и плацебо) увеличением ОФВ₁ и индекса Тиффно, уменьшением ООЛ, снижением интегрального показателя выраженности клинической симптоматики.
2. Небулизации электролизного раствора серебра способствуют достоверному (по отношению к исходным результатам и плацебо) уменьшению частоты и длительности обострений ХОБЛ, связанных с ОРВИ.
3. Суточная доза серебра, составляющая 2 мг, является оптимальной для ингаляционного применения, т. к. при повышении ингалируемой дозы > 2 мг статистически значимое изменение ОФВ₁ и ООЛ не отмечено, а при уменьшении дозы в 2 раза позднее достигается достоверное изменение данных показателей ФВД.
4. Небулизации 1–4 мг электролизного раствора серебра в сутки на протяжении 180 дней не вызывают ухудшения состояния пациентов.

Литература

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; 1999.
2. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). Eur. Respir. J. 1995; 6 (suppl. 16): 1–121.
3. Баженов Е.Е., Поташов Д.А., Волковская Н.Е. и др. Опыт лечения больных хроническим гнойным бронхитом ионами серебра, цинка и меди, методом повторных бронхоскопических санаций. В кн.: Материалы 11-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 157, № 585.
4. Иванов В.Н., Ларионов Г.М., Кулиш Н.И. и др. Некоторые экспериментальные и клинические результаты применения катионов серебра в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами. В кн.: Серебро в медицине и технике: Сборник трудов. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999. № 4: 53–62.
5. Родионов А.П., Родионова С.С., Родионова Т.П., Родионов П.П. Серебро: области практического использования — от военной техники до медицины. В кн.: Серебро в медицине и технике: Сборник трудов. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999. № 4: 7–18.
6. Есменская Н.Б., Ершов Ю.А., Плещенева Т.В. Применение лекарственных препаратов серебра за рубежом. В кн.: Серебро в медицине и технике: Сборник трудов. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999. № 4: 43–46.

Поступила 21.11.06
© Лобанов А.А., Шустиков И.А., 2008
УДК 616.24-036.12-085

Клинико-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии хронической сердечной недостаточности

НИИ пульмонологии при Центральной научно-исследовательской лаборатории Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул

Ya.N.Shoikhet, E.B.Klester

Clinical and functional cardiovascular disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure

Summary

The study was aimed to investigate clinical and functional particularities of cardiovascular system in patients with COPD and chronic heart failure (CHF). We examined 1737 patients, of them, 498 with COPD (the 1st group), 721 with COPD and concomitant class I to III stable angina (the 2nd group), and 519 with class I to III stable angina (the 3rd group). All the patients also had CHF. The study included clinical assessment using modified R. Cody's scale, ECG, Holter monitoring, lung function testing, Doppler echocardiography, 6-minute walk test (6MWT). Obstructive disorders were found in 424 of the 2nd group patients (58.8 %) and 268 of the 3rd group patients (51.7 %). Number of patients with class II to IV chronic cor pulmonale was similar in all groups. The class III was determined more often in the 2nd group (36.5 %; $p < 0.05$), the class I prevailed in the 1st group (17.8 %; $p < 0.05$). The stage I CHF predominated in the 1st group (31.9 %; $p < 0.05$), the stages IIA and IIB were seen mainly in the 2nd group (51.6 % and 26.4 % respectively; $p < 0.05$). The majority of the 3rd group patients (57.3 %) had the stage IIA CHF. According to most clinical signs, CHF was more severe in the 2nd group. 6MWT was 308.08 ± 6.03 m in the 1st group, 156.4 ± 4.38 m in the 2nd group, and 212.8 ± 5.65 m in the 3rd group ($p < 0.05$). Low left ventricular (LV) ejection fraction was seen significantly more often in COPD patients with concomitant angina. This group as well as COPD patients had significantly higher mean pulmonary artery pressure (mPAP) (24.7 ± 0.41 mm Hg and 29.9 ± 0.27 mm Hg respectively) compared to 21.7 ± 0.07 mm Hg in the 3rd group patients. Right ventricular (RV) diastolic dysfunction was revealed in 154 patients of the 1st group (83.7 %), 194 patients of the 2nd group (91.9 %) and 72 patients of the 3rd group (43.1 %). In conclusion, all the patients had RV and LV remodeling signs. COPD patients had more prominent RV hypertrophy and dilation, angina patients had enlargement of left heart and moderate decrease in LV contractility. The patients with COPD and angina had the greatest increase in size and wall thickness of both LV and RV and low pump function of LV.

Резюме

Целью исследования явилось изучение особенностей клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ при наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Обследовано 1 737 пациентов: 498 — с ХОБЛ (1-я группа), 721 — с сочетанием ХОБЛ и стенокардии напряжения I—III функциональных классов (ФК) (2-я группа), 519 — со стенокардией напряжения I—III ФК (3-я группа). У всех больных ХСН проводили оценку клинического состояния по шкале *R. Cody* в модификации *В. Ю. Мареева* (ШОКС), ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, функции внешнего дыхания, эходоплерокардиографию, тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ). Обструктивные нарушения легочной вентиляции разной степени выраженности имели 424 (58,8 %) больных 2-й группы и 268 (51,7 %) больных 3-й группы. Количество больных с хроническим легочным сердцем II и IV ФК было примерно одинаковым в группах. Больных с III ФК было больше во 2-й группе (36,5 %; $p < 0,05$), I ФК — в 1-й группе (17,8 %; $p < 0,05$). ХСН I стадии чаще выявлялась в 1-й группе (31,9 %; $p < 0,05$), IIА и IIБ стадий — во 2-й группе (51,6 и 26,4 % соответственно; $p < 0,05$). Более чем у 1/2 пациентов 3-й группы (57,3 %) была диагностирована IIА стадия ХСН. По большинству клинических проявлений у больных 2-й группы ХСН была более тяжелой. Дистанция в 6-МШТ составила $308,08 \pm 6,03$ м в 1-й группе, $156,4 \pm 4,38$ м во 2-й группе и $212,8 \pm 5,65$ м в 3-й группе ($p < 0,05$). У больных с сочетанием ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС) низкая фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) выявлялась достоверно чаще. В группах больных ХОБЛ и с сочетанием ХОБЛ и ИБС среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) было значимо выше ($24,7 \pm 0,41$ и $29,9 \pm 0,27$ мм рт. ст. соответственно) по сравнению с $21,7 \pm 0,07$ мм рт. ст. в 3-й группе. Диастолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) выявлена у 154 (83,7 %) больных 1-й группы, 194 (91,9 %) больных 2-й группы и 72 (43,1 %) больных 3-й группы. Таким образом, у больных всех групп наблюдались процессы ремоделирования ЛЖ и ПЖ. У пациентов с ХОБЛ были более выражены признаки гипертрофии и дилатации ПЖ, у больных ИБС — увеличение левых отделов сердца, а также некоторое снижение показателей сократимости ЛЖ, при сочетании ХОБЛ и ИБС наиболее выраженным было увеличение размеров и толщины стенок обоих желудочков и снижение насосной функции ЛЖ.

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и нарушений в системе кровообращения занимает лидирующее место среди заболеваний внутренних органов [1]. Это объясняется наличием общих факторов риска (табакокурение, влияние окружающей среды, алкоголизм, пожилой возраст) [2] и ведет к взаимному отягощению этих заболеваний в связи с общностью некоторых звеньев патогенеза.

Формирование вторичной легочной артериальной гипертензии увеличивает нагрузку на правые отделы сердца и левое предсердие, ухудшая тем самым состояние коронарного резерва и приводя к прогрессированию коронарной и легочно-сердечной недостаточности [3]. В то же время в ряде исследований показано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) именно функция правого

желудочка (ПЖ) связана с толерантностью к физической нагрузке, а фракция выброса (ФВ) ПЖ имеет самостоятельное значение для прогноза заболевания [4, 5]. Существует мнение о наличии общего фактора, влияющего на изменения обоих желудочков. *A. Kohama et al.* [6] установили корреляцию между насыщением артериальной крови кислородом, ФВ левого желудочка (ЛЖ), нарушением функции ПЖ и процессом фиброза в каждом из них.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ при наличии ХСН.

Материалы и методы

Обследованы 1 737 пациентов. У 498 из них была ХОБЛ (1-я группа), у 721 — сочетание ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения (СН) I–III функциональных классов (ФК) (2-я группа), у 518 больных — ИБС, СН I–III ФК (3-я группа). Все больные страдали ХСН. Наличие ХОБЛ с оценкой степени тяжести устанавливалось в соответствии с критериями GOLD (2003 г.). Выраженность сердечной недостаточности оценивалась по стадиям ХСН в соответствии с классификацией *В.Х.Василенко* и *Н.Д.Стражеско* (1935 г.), по функциональному классу в соответствии с Нью-Йоркской классификацией (1964 г.). Критериями исключения являлись: наличие острых форм ИБС, декомпенсации кровообращения (III стадия ХСН), декомпенсация сахарного диабета.

Большинство обследуемых составляли мужчины: в 1-й группе — 82,5 %, во 2-й — 84,9 %, в 3-й — 83,6 %. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $62,10 \pm 0,57$ года, 2-й группы — $72,30 \pm 0,23$ года ($p < 0,05$), 3-й группы — $71,50 \pm 0,28$ года. Средняя длительность течения ХОБЛ в 1-й группе была $17,5 \pm 0,4$ года, во 2-й группе — $21,70 \pm 0,27$ года ($p < 0,05$). Средняя длительность течения ИБС во 2-й группе составила $16,6 \pm 0,21$ года, в 3-й — $18,1 \pm 0,24$ года ($p < 0,05$). Индекс курения у пациентов 1-й группы равнялся $23,80 \pm 0,72$, во 2-й группе — $21,60 \pm 0,57$, в 3-й группе — $7,70 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

Работа включала общепринятые клинико-рентгенологические исследования (в т. ч. оценку клинического состояния по шкале *R. Cody* в модификации *В.Ю.Мареева* — ШОКС) [7], методы функциональной диагностики (ЭКГ, в т. ч. суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, изучение функции внешнего дыхания (ФВД), эходоплерокардиографию) и соответствовала Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2006 г. [6]. Тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) проводился в соответствии со стандартным протоколом [8]. Внутрисердечную и легочную гемодинамику исследовали посредством ультразвукового анализатора *ViVid-7 (GE, США)* по стандартным методикам. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) оценивали с помощью временных параметров систолического потока в легочной артерии. Определяли отношение времени

ускорения потока (АТ) в выносящем тракте ПЖ к времени выброса (ЕТ), затем по таблице вычисляли СрДЛА [9]. Стадии диастолической дисфункции (ДД) устанавливались согласно нормативам в зависимости от возраста [10] с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [6].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ *Excel*. Статистическую значимость различия средних определяли посредством критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов были обнаружены обструктивные нарушения различной степени выраженности, классифицированные по параметру объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), и ИБС со стенокардией напряжения преимущественно II ФК: 424 (58,8 %) и 268 (51,7 %) пациентов во 2-й и 3-й группах соответственно.

ХОБЛ легкой и тяжелой степени чаще диагностировалась в 1-й группе — у 31,9 % и 23,5 % больных ($p < 0,05$) соответственно, ХОБЛ средней степени — во 2-й группе (42,9 %; $p < 0,05$). Количество пациентов с крайне тяжелой степенью заболевания было одинаковым во всех группах. Степень выраженности дыхательной недостаточности определяли по клинической классификации, разработанной *А.Г.Дембо* (1957 г.), а впоследствии дополненной *Н.Н.Канаевым* [11, 12]. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени чаще отмечалась в 1-й группе — у 31,1 % больных ($p < 0,05$), II степени — во 2-й группе (51,2 %; $p < 0,05$). Доля пациентов с III степенью ДН была одинакова в сравниваемых группах. Количество больных с хроническим легочным сердцем II и IV ФК также было примерно одинаковым во всех группах. Пациентов с III ФК было больше во 2-й группе (36,5 %; $p < 0,05$), с I ФК — в 1-й группе (17,8 %; $p < 0,05$).

Средний ФК ХСН составил у пациентов 1-й группы $2,10 \pm 0,04$, 2-й группы — $2,80 \pm 0,07$, 3-й группы — $2,40 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). I стадия ХСН чаще выявлялась у пациентов 1-й группы (31,9 %; $p < 0,05$), II А и II Б — во 2-й группе (51,6 и 26,4 % соответственно; $p < 0,05$). Более чем у 1/2 пациентов 3-й группы (57,3 %) была диагностирована II стадия ХСН. Во 2-й группе преобладали больные с постинфарктным кардиосклерозом (259 человек — 35,9 %) по сравнению с 3-й группой (163 человека — 31,5 %). ХОБЛ в фазе обострения чаще наблюдалась при наличии сочетанной патологии (71,0 % во 2-й группе и 65,3 % в 1-й группе; $p < 0,05$).

При анализе сопутствующей патологии выявлено преобладание больных с гипертонической болезнью, язвенной болезнью желудка во 2-й группе по сравнению с 1-й (66,0 и 17,9 %; 57,8 и 14,1 % соответственно; $p < 0,05$). В группе пациентов с сочетанной патологией также чаще выявлялась патология почек: хронический цистит — у 331 (45,9 %) человек,

хронический пиелонефрит – у 295 (40,9 %) пациентов, хроническая почечная недостаточность – у 179 (24,8 %) больных; в 1-й группе данными заболеваниями страдали соответственно 40,4; 34,9 и 19,3 % пациентов ($p < 0,05$). При изучении таких заболеваний как сахарный диабет, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, не были выявлены различия по группам (у 19,1 и 26,5 % пациентов 1-й группы и у 20,4 и 29,3 % пациентов 2-й группы соответственно).

ШОКС позволила не только оценить выраженность каждого из симптомов, но и определить суммарную тяжесть состояния больного (табл. 1). На основании клинических проявлений у больных 2-й группы ХСН была более тяжелой, что выразилось в существенной разнице в баллах по ШОКС.

Дистанция 6-МШТ колебалась от $308,08 \pm 6,03$ м в 1-й группе до $156,40 \pm 4,38$ м во 2-й группе и $212,80 \pm 5,65$ м – в 3-й ($p < 0,05$). Сопоставление полученных результатов с нормативами 6-МШТ, предложен-

ными в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (2006 г.), позволило выявить III ФК ХСН у пациентов с сочетанной патологией, а также с ИБС, в то время как у пациентов с ХОБЛ – II ФК ХСН, что у больных 3-й группы не соответствовало баллам по ШОКС. Известно, что исследование тяжести ХСН у пациентов старше 75 лет с помощью 6-МШТ может приводить к завышению ФК ХСН из-за выраженного влияния сопутствующей патологии [8].

Нарушения липидного обмена выражались в гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, высокой концентрации холестерина-липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), пониженном содержании холестерин-липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Все эти проявления у больных всех групп существенно превышали целевые уровни (табл. 2), указанные в "Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена" [13].

Таблица 1
Клиническое состояние больных с ХСН по ШОКС

Показатели		1-я группа (ХОБЛ), n = 498			2-я группа (ХОБЛ и ИБС), n = 721			3-я группа (ИБС), n = 518		
		абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%	
			p	± m		p	± m		p	± m
Одышка	нет	35	7,0	1,15	36	5,0	0,81	31	6,0	1,04
	в покое	358	71,9	2,01	476	66,0*	1,76	410	79,1**	1,79
	при нагрузке	105	21,1	1,83	209	29,0*	1,69	77	14,9**	1,56
Увеличение массы тела за последнюю неделю		70	14,1	1,56	137	19,0*	1,46	72	13,9**	1,52
Жалобы на перебои в работе сердца		178	35,7	2,15	455	63,1*	1,80	278	53,7**	2,19
Положение в постели	горизонтально	186	37,4	2,17	151	20,9*	1,52	157	30,3**	2,02
	с приподнятым изголовьем	185	37,2	2,17	313	43,4*	1,85	255	49,3**	2,20
	просыпаются ночью	101	20,2	1,80	186	25,8*	1,63	83	16,0**	1,61
	сидя	26	5,2	0,99	71	9,9*	1,11	23	4,4**	0,91
Набухшие шейные вены	нет	310	62,3	2,17	377	52,3*	1,86	350	67,6**	2,06
	лежа	147	29,5	2,04	255	35,4*	1,78	132	25,4**	1,91
	стоя	41	8,2	1,23	89	12,3*	1,22	36	7,0**	1,12
Влажные хрипы в легких	нет	191	38,4	2,18	178	24,7*	1,61	219	42,3**	2,17
	нижние отделы	241	48,4	2,24	373	51,7	1,86	223	43,1**	2,18
	до лопаток	45	9,0	1,29	104	14,4*	1,31	55	10,6**	1,35
	над всей поверхностью	21	4,2	0,90	66	9,2*	1,07	21	4,0**	0,87
Наличие ритма галопа		101	20,3	1,80	187	25,9*	1,63	81	15,6**	1,60
Увеличение печени	нет	284	57,1	2,22	312	43,3*	1,85	294	56,8**	2,18
	< 5 см	178	35,7	2,15	315	43,7*	1,85	182	35,1**	2,10
	> 5 см	36	7,2	1,16	94	13,0*	1,25	42	8,1**	1,20
Отечный синдром	нет	253	50,8	2,24	287	39,8*	1,82	241	46,5**	2,19
	пастозность	124	24,9	1,94	221	30,7*	1,72	153	29,6	2,00
	отеки	121	24,3	1,92	213	29,5*	1,70	124	23,9**	1,87
Уровень систолического артериального давления, мм рт. ст.	> 120	307	61,7	2,18	542	75,2*	1,61	353	68,2**	2,05
	100–120	165	33,1	2,11	111	15,4*	1,34	132	25,4**	1,91
	< 100	26	5,2	0,99	68	9,4*	1,09	33	6,4**	1,07
ШОКС, сумма баллов		4,1 ± 0,08			7,3 ± 0,08*			5,4 ± 0,08**		

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами.

Таблица 2
Показатели липидного обмена

Показатели	1-я группа (ХОБЛ), n = 498	2-я группа (ХОБЛ и ИБС), n = 721	3-я группа (ИБС), n = 518
Общий холестерин (< 5,0 ммоль/л)	5,17 ± 0,04	7,68 ± 0,03*	6,06 ± 0,03**
ХС ЛПНП (< 3,0 ммоль/л)	3,68 ± 0,02	5,61 ± 0,02*	4,16 ± 0,02**
ХС ЛПВП (> 1,2 ммоль/л)	0,95 ± 0,01	0,87 ± 0,01*	0,95 ± 0,01**
Триглицериды (< 1,77 ммоль/л)	1,98 ± 0,01	2,01 ± 0,01*	2,06 ± 0,01**

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами.

Указанные изменения липидного обмена соответствуют IIb типу дислипидемий по классификации A.Fredrikson. Выявленный атерогенный тип гиперлипидемии свидетельствует о том, что ХОБЛ, вероятно, способствует развитию атеросклероза.

Основные эхокардиографические показатели представлены в табл. 3. У пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ составила $58,8 \pm 0,37$ %, а сердечный индекс – $3,0 \pm 0,07$ л/мин/м², что было расценено как состояние относительно сохранной сократительной способности миокарда и инотропной функции сердца. У больных с сочетанной патологией размеры правых и левых отделов сердца оказались больше, чем в 1-й и 3-й группах, а ФВ была ниже. Наблюдалось значимое увеличение размеров левого предсердия у больных 2-й и 3-й групп, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и снижении функции ЛЖ. В этих же группах отмечалось увеличение конечно-диастолического размера (КДР) и конечно-систолического размера (КСР)

ЛЖ. Соответственно изменению размеров ЛЖ увеличивался его объем, преимущественно при наличии сочетанной патологии, что с учетом сохранения нормальных значений сердечного индекса свидетельствует об умеренно выраженной систолической дисфункции.

Таким образом, систолическая дисфункция (ФВ ЛЖ < 45 %) была выявлена лишь у 147 (29,5 %) больных 1-й группы, 293 (40,6 %) больных 2-й группы и 181 (34,9 %) пациента 3-й группы, при этом у больных с сочетанной патологией низкая ФВ ЛЖ встречалась статистически значимо чаще. Полученные результаты согласуются с данными исследования ЭПОХА-О-ХСН [7]. Необходимо отметить, что у больных 2-й группы со сниженной ФВ ЛЖ (46,0 %) ХСН, по ШОКС, была более тяжелой (7,3 балла).

При оценке изменений геометрии ЛЖ выявлено увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ у 206 (41,4 %) пациентов 1-й группы, 362 (50,2 %) – 2-й группы и 228 (44,0 %) – 3-й, при этом

Таблица 3
Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики по группам

Показатели	1-я группа (ХОБЛ), n = 498	2-я группа (ХОБЛ и ИБС), n = 721	3-я группа (ИБС), n = 518
ЛП (мм)	38,90 ± 0,26	43,10 ± 0,27*	41,30 ± 0,25**
КСР ЛЖ (мм)	35,10 ± 0,18	42,10 ± 0,24*	37,80 ± 0,28**
КДР ЛЖ (мм)	51,10 ± 0,34	55,20 ± 0,26*	52,30 ± 0,27**
КСО ЛЖ, мл	51,20 ± 0,59	79,00 ± 0,49*	61,30 ± 0,54**
КДО ЛЖ, мл	124,40 ± 1,06	148,70 ± 0,95*	132,30 ± 1,03**
ММЛЖ, г	286,00 ± 2,81	345,90 ± 2,34*	304,70 ± 2,30**
ИММЛЖ, г/м ²	151,30 ± 2,42	162,40 ± 1,82*	154,70 ± 2,48**
ТЗСЛЖ (мм)	12,00 ± 0,13	12,40 ± 0,07*	12,20 ± 0,09**
ТМЖП (мм)	11,90 ± 0,10	12,50 ± 0,10*	12,30 ± 0,05**
УО ЛЖ, мл	74,20 ± 1,01	67,30 ± 0,74*	70,10 ± 0,64**
ФВ ЛЖ (%)	58,80 ± 0,37	46,00 ± 0,35*	54,50 ± 0,33**
ΔS, %	31,90 ± 0,16	23,40 ± 0,21*	27,70 ± 0,20**
МО, л/мин	5,90 ± 0,06	5,70 ± 0,05*	5,50 ± 0,06**
УИ, мл/м ²	38,70 ± 0,35	31,20 ± 0,24*	37,50 ± 0,25**
СИ, л/мин/м ²	3,00 ± 0,07	2,70 ± 0,04*	2,80 ± 0,05**
ПП (мм)	38,10 ± 0,63	42,10 ± 0,55*	37,10 ± 0,59**
КДР ПЖ (мм)	24,90 ± 0,21	27,5 ± 0,16*	21,7 ± 0,30**
ТПС ПЖ (мм)	5,10 ± 0,11	6,30 ± 0,09*	4,00 ± 0,09**
ФВ ПЖ (%)	49,10 ± 0,34	47,10 ± 0,21*	55,30 ± 0,29**
КСО ПЖ, мл	72,20 ± 0,73	79,10 ± 0,63*	61,50 ± 0,87**
КДО ПЖ, мл	136,50 ± 1,40	144,60 ± 1,21*	118,90 ± 1,75**

Примечания: ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ΔS – степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ; МО – минутный объем; УИ – ударный индекс; СИ – сердечный индекс; ПП – правое предсердие; ПЗР ПЖ – передне-задний размер ПЖ; ТПС ПЖ – толщина передней стенки ПЖ. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами.

Таблица 4

Параметры потока в выносящем тракте ПЖ по данным доплерокардиографии

Показатели	1-я группа (ХОБЛ), n = 184	2-я группа (ХОБЛ и ИБС), n = 211	3-я группа (ИБС), n = 167
Vp, м/с	0,91 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,87 ± 0,01
АТ, мс	134,70 ± 2,02	125,60 ± 1,77*	137,10 ± 1,86**
ЕТ, мс	367,10 ± 2,72	379,40 ± 2,23*	364,40 ± 2,35**
АТ / ЕТ	0,36 ± 0,003	0,33 ± 0,005*	0,38 ± 0,001**

Примечания: Vp – максимальная скорость потока в выносящем тракте ПЖ; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами.

ремоделирование ЛЖ эксцентрического, как известно, более неблагоприятного в прогностическом отношении, статистически значимо чаще выявлялось во 2-й группе (у 184 (25,5 %) больных).

Гипертрофия ПЖ (толщина передней стенки $> 0,4$ см) и его дилатация (КДР ПЖ $> 2,6$ см) чаще обнаруживалась у пациентов 2-й группы. В связи с тем, что ценную информацию о состоянии ПЖ можно получить при изучении потока в выносящем тракте ПЖ, нами проведено исследование основных параметров данного потока с учетом условий доплеровского исследования (табл. 4).

У больных 2-й группы отмечалось снижение АТ, увеличение ЕТ, уменьшение отношения АТ / ЕТ по сравнению с 1-й и 3-й группами, что является характерным признаком легочной гипертензии. Можно отметить более выраженное уменьшение отношения АТ / ЕТ у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с больными ХОБЛ.

СрДЛА было оценено у 184 (37,0 %) больных 1-й группы, 211 (29,3 %) больных 2-й группы и 167 (32,2 %) пациентов 3-й группы. Наиболее значительное повышение СрДЛА отмечено в группах больных ХОБЛ ($24,7 \pm 0,41$ мм рт. ст.) и при наличии сочетанной патологии ($29,9 \pm 0,27$ мм рт. ст.), где средние значения СрДЛА были статистически значимо выше по отношению к 3-й группе ($21,7 \pm 0,07$ мм рт. ст.). Выявление нарушений диастолического наполнения сердца важно, т. к. расстройства диастолы более тесно, чем расстройства систолы, связаны с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения толерантности к нагрузкам и качеством жизни [11].

Нарушение диастолической функции (ДФ) ПЖ, обнаруженное у 154 (83,7 %) больных, у большинства

из них характеризовалось I типом ДД, что проявлялось незначительным снижением пика максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), увеличением пика максимальной скорости предсердного диастолического наполнения (А), снижением $E / A < 1$ с одновременным ростом времени изоволюмического расслабления ПЖ (IVRT_{пж}) и времени замедления потока в фазу раннего наполнения ПЖ (DT_{пж}). II тип ДД выявлен у 20 (10,9 %) пациентов (табл. 5). Нарушение диастолической функции ПЖ, видимо, обусловлено замедлением расслабления гипертрофированного миокарда ПЖ и увеличением постнагрузки.

Во 2-й группе ДД ПЖ выявлена у 194 (91,9 %) больных. Необходимо отметить, что помимо I типа ДД у 133 (63,0 %) пациентов и II типа ДД у 38 (18,0 %) больных, определялся III тип ДД – у 23 (10,9 %) человек. При этом скорость нарастания пика Е и отношение E / A значительно повысились ($E / A > 2,0$), а скорость предсердного наполнения уменьшилась, что сопровождалось укорочением времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT_{лж}) и времени замедления потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT_{лж}).

При анализе диастолической функции ПЖ у 95 (56,9 %) больных 3-й группы показатели были нормальными, нарушения диастолической функции ПЖ по I типу выявлены у 72 (43,1 %) пациентов. Следует отметить, что поражение ПЖ крайне редко возникает при интактном ЛЖ и наличие признаков диастолической дисфункции ПЖ при нормальных показателях диастолического наполнения ЛЖ у больных ХСН свидетельствует о псевдонормализации последних, что подтверждается результатами проведенного исследования.

Таблица 5

Показатели диастолической функции ПЖ и ЛЖ по группам

Показатели	1-я группа (ХОБЛ), n = 184	2-я группа (ХОБЛ и ИБС), n = 211	3-я группа (ИБС), n = 167
E _{пж} , м/с	0,43 ± 0,01	0,49 ± 0,01*	0,45 ± 0,01**
A _{пж} , м/с	0,49 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,40 ± 0,01**
E / A	0,87 ± 0,03	0,96 ± 0,03*	1,12 ± 0,04**
DT _{пж} , м/с	249,40 ± 2,82	227,40 ± 3,35*	191,70 ± 3,10**
IVRT _{пж} , м/с	115,70 ± 1,96	106,70 ± 1,35*	88,60 ± 1,38**
E _{лж} , м/с	0,56 ± 0,01	0,74 ± 0,01*	0,53 ± 0,01**
A _{лж} , м/с	0,64 ± 0,01	0,52 ± 0,01*	0,68 ± 0,01**
E / A	0,87 ± 0,02	1,45 ± 0,01*	0,79 ± 0,01**
DT _{лж} , м/с	212,60 ± 2,13	175,60 ± 2,43*	246,40 ± 3,20**
IVRT _{лж} , м/с	105,30 ± 1,53	87,80 ± 0,99*	125,10 ± 1,25**

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами; ** – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами.

У 45 (24,5 %) больных 1-й группы нарушения диастолической функции в виде замедленной релаксации ЛЖ приводили к перераспределению диастолического наполнения в пользу предсердного компонента, что проявлялось снижением амплитуды пика Е, увеличением высоты пика А и уменьшением соотношения $E/A < 1$. Одновременно возрастали $IVRT_{ЛЖ}$ и $DT_{ЛЖ}$. У 28 (15,2 %) больных выявлена "псевдонормализация" диастолического наполнения ЛЖ с увеличением значений максимальной скорости раннего диастолического наполнения при одновременном уменьшении скорости кровотока во время систолы предсердий. Значения $IVRT_{ЛЖ}$ и $DT_{ЛЖ}$ у этих больных не отличались от нормальных параметров. Рестриктивный тип ДД ЛЖ определялся у 15 (8,2 %) больных.

Обращает на себя внимание тот факт, что ДД ПЖ и ЛЖ у больных ХОБЛ нарастала асинхронно, только у $1/2$ пациентов 1-й группы были нарушения диастолической функции как ЛЖ, так и ПЖ (т. е. можно говорить о диастолической дисфункции сердца в целом). У 34,2 % больных встречалась изолированная ДД ПЖ, т. е. в этой группе больных признаки ДД сердца возникли в ПЖ при неизменной диастолической функции (ДФ) ЛЖ. У 12,0 % пациентов регистрировалось только нарушение ДФ ЛЖ, а выраженные нарушения кровенаполнения ПЖ отсутствовали.

При оценке ДД ЛЖ в группе больных с сочетанной патологией у 98 (46,5 %) человек отмечалось нарушение ДФ ЛЖ по I типу, у 51 (24,2 %) пациента — по II (псевдонормальному) типу, у 32 (15,2 %) выявлялся 3-й вариант спектра трансмитрального кровотока, отличающийся значительным замедлением $IVRT_{ЛЖ}$ и $DT_{ЛЖ}$, несмотря на нарастание скорости потока раннего наполнения и уменьшение фракции предсердного наполнения. Наличие 3-го варианта спектра трансмитрального кровотока характерно именно для больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС и является, по-видимому, результатом сложных диастолических нарушений и последующих гемодинамических компенсаторных изменений, действующих через повышение давления и в левых камерах сердца, и в системе легочной артерии. При анализе данных доплерэхокардиографии учитывалось, что с возрастом, по мере снижения эластичности миокарда, снижается скорость Е как ЛЖ, так и ПЖ и повышается $IVRT_{ЛЖ}$. У больных 2-й группы при всех типах ДД ЛЖ, как правило, отмечались аналогичные изменения доплерографических индексов наполнения ПЖ.

У 22,8 % пациентов с ИБС показатели ДФ ЛЖ были нормальными, у 95 (56,9 %) больных отмечались нарушения ДФ по I типу, у 23 (13,8 %) человек — по II типу и у 11 (6,6 %) человек — по III типу.

Заключение

Таким образом, по результатам эхокардиодоплерографического исследования можно констатиро-

вать, что во всех 3 группах происходили процессы ремоделирования ЛЖ и ПЖ. У пациентов с ХОБЛ отмечались признаки гипертрофии ПЖ и увеличение его размеров. Во 2-й группе больных при наличии сочетанной патологии необходимо отметить наиболее выраженное увеличение размеров и толщины стенок ЛЖ и ПЖ, увеличение ММЛЖ и снижение насосной функции ЛЖ. В 3-й группе у пациентов с ИБС наблюдались увеличение левых отделов сердца, повышение ММЛЖ, а также некоторое снижение показателей сократимости ЛЖ.

Литература

1. Chen J.C., Mannino M.D. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Op. Pulm. Med. 1999; 5: 93–99.
2. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями: лечение ингаляционными холинолитическими препаратами. Тер. арх. 2004; 12: 81–82.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г.: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалин. М.: Атмосфера; 2003.
4. Батыралиев Т.А., Махмудходжаев С.А., Першуков И.В. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть I. Кардиология 2006; 2: 74–82.
5. Karatasakis G.T., Karagounis L.A., Kalyvas P.A. et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. Am. J. Cardiol. 1998; 82 (3): 329–334.
6. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. Chest 1990; 98: 794–800.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердеч. недостат. 2006; 7 (2): 52–80.
8. Reybrouck T. Clinical usefulness and limitations of the 6-minute walk test in patients with cardiovascular or pulmonary disease. Chest 2003; 123 (2): 325–327.
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. Circulation 1983; 68: 302–309.
10. Ishikura F., Redfield M.M. Doppler echocardiography assessment of diastolic function in congestive heart failure: emphasis on clinical utility. Heart Fail. 1998; 14: 78–96.
11. Дембо А.Г. Недостаточность функции внешнего дыхания. Л: Медицина; 1957.
12. Канаев Н.Н. О формах и степенях недостаточности внешнего дыхания. В кн.: Руководство по клинической физиологии дыхания. М: Медицина; 1980: 346–358.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваск. тер. и профилактик. 2004; прил.: 1–36.

Поступила 17.09.07

© Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б., 2008

УДК 616.24-036.12-06:616.12-008.46

Профессиональный хронический бронхит: роль полиморфных вариантов генов ферментов-антиоксидантов в формировании предрасположенности к заболеванию

1 – Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, г. Уфа;

2 – ФГУН УфНИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора г. Уфы;

3 – Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

L.Z.Akhmadishina, G.F.Korytina, O.V.Kochetova, S.R.Mingazova, A.B.Bakirov, T.V.Viktorova

Occupational chronic bronchitis: the role of polymorphic variants of antioxidant enzyme genes for susceptibility to the disease

Summary

Distributions of alleles and genotypes of GSTP1 Ile105Val and Ala114Val, CAT C(-262)T and C1167T, NQO1 C609T and C465T, GPX1 Pro197Leu, GSTM1, GSTT1 polymorphic loci have been studied in patients with occupational chronic bronchitis and in healthy workers. No statistically significant difference was determined in distribution of alleles and genotypes of GSTP1 Ala114Val, CAT C(-262)T and C1167T, NQO1 C609T, GPX1 Pro197Leu, GSTM1, GSTT1 polymorphisms between these groups. Polymorphic marker NQO1 C465T was associated with higher risk of occupational chronic bronchitis (OR = 3.68; CI 95 %: 1.68-8.31) suggesting involvement of this gene in development of this pathology.

Резюме

Изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов Ile105Val и Ala114Val гена GSTP1, C(-262)T и C1167T гена CAT, C609T и C465T гена NQO1, Pro197Leu гена GPX1 и делеционных локусов генов GSTM1, GSTT1 в группе больных профессиональным хроническим бронхитом и в группе здоровых рабочих. Нами не выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов полиморфизмов Ala114Val гена GSTP1, C(-262)T и C1167T гена CAT, C609T гена NQO1, Pro197Leu гена GPX1 и делеций генов GSTM1, GSTT1 между исследуемыми группами. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера C465T гена NQO1 с повышенным риском развития профессионального хронического бронхита (отношение шансов – 3,68, 95%-ный доверительный интервал – 1,68-8,31), что свидетельствует о вовлеченности данного гена и его белкового продукта в патогенез заболевания.

Проблема заболеваемости профессиональным хроническим бронхитом в Республике Башкортостан – промышленном регионе с довольно сложной экологической ситуацией – занимает не последнее место. Концентрация нефтехимических и химических производств, предприятий металлообрабатывающей и горнодобывающей промышленности на территории крупных городов республики способствовали загрязнению окружающей среды и усугублению экологической нагрузки на население. Сложившаяся экологическая ситуация создает реальную основу для увеличения генетического груза популяций человека, роста заболеваемости профессиональными и экологозависимыми патологиями органов дыхания. Исследования последних лет показывают, что свободнорадикальное окисление играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких, в том числе и профессионально обусловленных [1]. Легкие наиболее уязвимы в отношении окислительного повреждения, т. к. непосредственно подвергаются действию кислорода, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе. На ткань легких прямо воздействуют оксиданты, образующиеся при курении. В организме значительные количества свободных радикалов продуцируют фагоцитирующие клетки при

взаимодействии с возбудителями инфекции, иммунными комплексами или пылевыми частицами [2].

В связи с этим особый интерес представляет изучение системы антиоксидантной защиты клеток респираторного тракта [2, 3]. Особая роль здесь принадлежит системе ферментативных антиоксидантов, к которым относятся супероксиддисмутаза (SOD), катализирующая реакцию дисмутации O_2^- в перекись водорода, каталаза (CAT), разлагающая перекись водорода, глутатион-зависимые пероксидазы (GPX) и трансферазы (GSTs), гем-оксигеназа. Эти ферменты прерывают цепь свободнорадикальных реакций посредством снижения концентрации свободных радикалов, инициирующих этот процесс. Ферменты-антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью действия, направленного против активных форм кислорода (АФК), специфичностью клеточной и органной локализации. Поскольку известно, что уровень активности ферментативных антиоксидантов генетически запрограммирован [4, 5], важным представляется выявление взаимосвязи между полиморфными вариантами генов антиоксидантной защиты и формированием индивидуальной предрасположенности к заболеванию.

Цель нашего исследования заключалась в поиске молекулярно-генетических маркеров развития профессионального хронического бронхита, вызванного воздействием производственных факторов на основе изучения полиморфизма генов ферментов антиоксидантной защиты: глутатион-S-трансфераз (GSTP1, GSTT1, GSTM1), каталазы (CAT), НАДФ(Н)-хинон оксидоредуктазы 1 (NQO1), глутатионпероксидазы 1 (GPX1).

Материалы и методы

В работе исследованы образцы ДНК 122 больных профессиональным хроническим бронхитом, которые состоят на учете и проходят ежегодный осмотр и лечение в ФГУН УфНИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора г. Уфы. Анализ исследуемой выборки показал, что все обследованные больные являются рабочими с большим стажем (табл. 1). По профессиональному составу основную массу первичных больных составили: электрогазосварщики ($n = 31$; 25,4 %); рабочие горнообогатительных комбинатов — проходчики, взрывники, крепильщики, бурильщики, горнорабочие ($n = 15$; 12,3 %); машинисты бульдозеров, экскаваторов, буровых станков ($n = 10$; 8,2 %); аппаратчики ($n = 7$; 5,7 %); шлифовальщики ($n = 6$; 4,9 %); обрубщики ($n = 4$; 2,8 %); операторы ($n = 3$; 2,5 %); формовщики ($n = 3$; 2,5 %); прессовщики ($n = 2$; 1,6 %); дробильщики ($n = 2$; 1,6 %) и представители других, более редких, профессий ($n = 28$; 22,9 %).

В качестве группы сравнения были обследованы здоровые рабочие с большим стажем ($n = 166$) следующих профессий: электрогазосварщики ($n = 42$; 25,3 %); машинисты ПДМ, буровых и насосных установок, экскаватора и электровоза, разрушения негабаритной горной массы ($n = 66$; 39,8 %); проходчики ($n = 19$; 11,5 %); крепильщики ($n = 17$; 10,2 %); взрывники ($n = 12$; 7,2 %); горные мастера ($n = 10$; 6 %). Более подробная характеристика групп больных и здоровых рабочих приведена в табл. 1.

Анализ полиморфных локусов генов GSTP1 (Ple105Val, Ala114Val), CAT (-262 C/T, 1167C/T), GPX1 (Pro197Leu), NQO1 (C465T, C609T) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе производства компании "ДНК-технология" с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* в стандартных условиях. Гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК проводили ферментами BsoMAI, BstFNI, SmaI, BstXI, BstDEI, MspI, HinfI производства "Сибэнзим" (Россия) и *Fermentas*. Делеционный полиморфизм генов GSTM1 (Del), GSTT1 (Del) исследовали в стандартных условиях по ранее описанной методике [6, 7]. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и методы идентификации полиморфных аллелей изученных полиморфизмов были приведены ранее в работах [6–14]. Продукты гидролиза анализировали с помощью электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле. Гель окрашивали 0,5%-ным раствором этидиума бромид и визуализировали на трансиллюминаторе.

Таблица 1
Характеристика исследованных групп

	Больные	Здоровые рабочие
Мужчины, n (%)	87 (71,31)	158 (95,18)
Женщины, n (%)	35 (28,69)	8 (4,82)
Возраст, лет, $M \pm m$	55,69 $\pm$ 9,46	43,61 $\pm$ 6,99
Стаж работы во вредных условиях труда, лет, $M \pm m$	22,20 $\pm$ 8,31	16,57 $\pm$ 6,77
Превышение ПДК, раз, $M \pm m$	7,52 $\pm$ 13,17	–
Индекс курения (PY), $M \pm m$	19,97 $\pm$ 12,32	18,62 $\pm$ 12,55
Курильщики / бывшие курильщики, n (%)	37 (30,33)	104 (62,65)
Некурящие, n (%)	85 (69,67)	62 (37,35)
ОФВ ₁ , $M \pm m$	51,26 $\pm$ 18,61	–
ФЖЕЛ, $M \pm m$	51,24 $\pm$ 17,59	–
ЖЕЛ, $M \pm m$	48,16 $\pm$ 14,98	–
Всего, n	122	166

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) определяли по стандартным формулам при помощи программы BIOSYS-2 [15]. Отклонений от равновесия Харди–Вайнберга в изученных группах не наблюдалось. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых индивидов оценивали по тесту χ^2 при помощи программы BIOSTAT (*Primer of Biostatistics version 4.03*). Ассоциацию с развитием профессионального хронического бронхита выявляли, сравнивая выборки больных и здоровых индивидов по частоте одного признака с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для исключения ошибки 1-го типа вводили поправку на множественность сравнений: значение p умножали на количество попарных сравнений и получали новое значение p_{cor} . Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов (ОШ):

$$ОШ = (a \times d) / (b \times c),$$

где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. Доверительный интервал для относительного риска рассчитывали по стандартным формулам в программе BIOSTAT.

Результаты и обсуждение

Анализ полиморфизма протяженной делеции гена GSTM1 в группах больных профессиональным бронхитом и здоровых рабочих достоверных различий не показал ($\chi^2 = 0,17$; $df = 1$; $p = 0,69$). Частота делеции колебалась от 47,98 % у больных до 43,98 % у здоровых рабочих (табл. 2). Сравнительный анализ частоты генотипов гена GSTT1 между группами

больных и здоровых рабочих статистически достоверных различий между группами не выявил ($\chi^2 = 1,13$; $df = 1$; $p = 0,29$). Необходимо отметить, что частота нулевого генотипа в группе больных достигала 25,41 %, тогда как среди здоровых рабочих его частота составила 19,35 % (табл. 2).

В тоже время, в литературе имеются сведения о значимости и вовлеченности изученных полиморфизмов в развитие ряда заболеваний органов дыхательной системы. Метаанализ 130 исследований, проведенный *Z.Ye et al* и включавший данные 23 452 больных раком легкого и 30 397 здоровых индивидов, показал, что 0-й генотип гена GSTM1 повышает риск развития рака легкого в 1,18 раз, а 0-й генотип гена GSTT1 — в 1,09 раз [16]. Исследования профессионально обусловленной патологии органов дыхания весьма немногочисленны. Так, *B. Yucesoy et al.*, проводя ассоциативное исследование полиморфных вариантов генов-антиоксидантов с развитием прогрессирующего фиброза у шахтеров, достоверных различий в распространенности 0-го генотипа гена GSTT1 между группами больных и здоровых не выявили [17]. *Г.В.Пай и др.* установили наличие ассоциации между тяжестью течения профессионального бронхита и 0-м генотипом гена GSTM1 [18], тогда как в нашей выборке такая связь не была обнаружена.

Были проанализированы 2 полиморфных маркера гена GSTP1: Ile105Val (A313G) и Ala114Val (C341T). Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов между группами больных профессиональным бронхитом и здоровыми рабочими по полиморфному локусу Ile105Val гена GSTP1 ($\chi^2 = 10,16$; $df = 2$; $p = 0,006$) (табл. 2). Гетерозиготный генотип Ile/Val локуса Ile105Val гена GSTP1 достоверно чаще встречался в группе здоровых рабочих (45,18 %), тогда как в группе больных профессиональным бронхитом частота его составила 29,57 % ($\chi^2 = 6,34$; $p = 0,01$; $p_{\text{кор}} = 0,02$; ОШ = 0,51; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,30–0,87). В то же время частота мутантного гомозиготного генотипа Val/Val была повышена в группе больных профессиональным бронхитом до 10,43 % по сравнению с группой здоровых рабочих, где это значение составило 3,61 % ($\chi^2 = 4,20$; $p = 0,04$; $p_{\text{кор}} = 0,08$).

При сравнении выборки больных хроническим бронхитом с группой здоровых рабочих по полиморфному локусу Ala114Val гена GSTP1 достоверные различия в распределении частот генотипов не были обнаружены ($\chi^2 = 2,31$; $df = 2$; $p = 0,32$), как показано в табл. 2. Глутатион-S-трансферазам, особенно GSTP1, которая составляет 90 % от всего пула легочных глутатион-S-трансфераз [19], отводится ведущая роль при защите тканей респираторного тракта от повреждающего воздействия свободных радикалов.

Данные литературы, касающиеся ассоциации полиморфных вариантов гена GSTP1 с хроническими многофакторными заболеваниями, довольно противоречивы. Так, *B. Yucesoy et al.* не обнаружили ассоциаций полиморфных вариантов гена GSTP1 с развитием прогрессирующего фиброза [17]. Замена Ile105Val в аминокислотной последовательности

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей
полиморфных маркеров глутатион-S-трансфераз
M1, T1, P1 (GSTM1, GSTT1, GSTP1)
в исследуемых группах

Генотипы, аллели	Больные, n (%)	Здоровые, n (%)
Маркер Ile105Val гена GSTP1		
Ile/Ile	69 (60,00)	85 (51,20)
Ile/Val	34 (29,57)	75 (45,18)*
Val/Val	12 (10,43)	6 (3,61)
Ile	172 (74,78)	245 (73,80)
Val	58 (25,22)	87 (26,20)
Маркер Ala114Val гена GSTP1		
Ala/Ala	104 (86,67)	142 (85,54)
Ala/Val	13 (10,83)	23 (13,86)
Val/Val	3 (2,50)	1 (0,60)
Ala	221 (92,08)	307 (92,47)
Val	19 (7,92)	25 (7,53)
Делеционный полиморфизм гена GSTT1		
Норма	91 (74,59)	125 (80,65)
Делеция	31 (25,41)	30 (19,35)
Делеционный полиморфизм гена GSTM1		
Норма	64 (52,89)	93 (56,02)
Делеция	57 (47,11)	73 (43,98)

Примечание: здесь и далее * – различия между группами статистически значимы.

GSTP1 приводит к изменению активности фермента. Энзим, содержащий валин в 105-м положении, в 7 раз активнее по отношению к диолам эпоксидов полициклических ароматических углеводородов, которые являются активными метаболитами продуктов табачного дыма и других полиароматических соединений. В то же время такой фермент обладает в 3 раза более низкой способностью превращать 1-хлоро-2,4-динитробензен, чем изоформа, содержащая изолейцин в данной позиции [19]. Группой исследователей *C. Chen et al.* в эксперименте с длительным воздействием озона на дыхательную систему здоровых молодых людей было установлено, что у мужчин — носителей генотипа Val/Val в 105-м положении гена GSTP1 повышен риск развития функциональных нарушений легких [20].

Изучено 2 полиморфных локуса гена каталазы. Однако проведенный сравнительный анализ не выявил достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей маркера C(-262)T ($\chi^2 = 1,26$; $df = 2$; $p = 0,54$ и $\chi^2 = 1,26$; $df = 1$; $p = 0,26$ соответственно) и C1167T ($\chi^2 = 4,85$; $df = 2$; $p = 0,09$ и $\chi^2 = 0,17$; $df = 1$; $p = 0,06$ соответственно). Эти данные представлены в табл. 3. Каталаза — один из основных антиоксидантных ферментов организма, который препятствует избыточному накоплению перекиси водорода путем разложения ее до воды и кислорода. В клетках каталаза локализована преимущественно (80 %) в пероксисомах, особенно высока концентрация фермента в альвеолярных пневмоцитах II типа и макрофагах [21]. Мы исследовали 2 полиморфизма гена каталазы: C1167T, не приводящий к аминокислотной замене, и C(-262)T, влияющий на уровень базальной экспрессии фермента [22]. *L. Forsberg et al.* показали, что при

варианте Т полиморфизма С(-262)Т гена САТ повышается транскрипционная активность промотора, и индивиды, гомозиготные и гетерозиготные по аллелю Т, имеют более высокий уровень фермента в эритроцитах по сравнению с носителями аллеля С [13].

Интересные данные были получены группой *R.Nadif* при изучении взаимодействия полиморфных вариантов локуса С(-262)Т гена САТ и факторов внешней среды (угольная пыль): частота аллеля (-262)Т была ниже в группе высокостажированных рабочих, у обладателей генотипа (-262)ТТ активность фермента снижалась при увеличении экспозиции угольной пыли [23]. С другой стороны, *J.S.W.Mak et al.* обнаружили, что функциональная активность каталазы не зависит от полиморфизма С(-262)Т данного гена ни у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), ни у здоровых курильщиков. Хотя уровень активности каталазы был достоверно выше у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми индивидами [24].

Нами проанализирован полиморфизм Pro198Leu гена GPX1 (табл. 3). Сравнение выборки больных

профессиональным бронхитом и здоровых индивидов показало сходство между группами в распределении частот генотипов и аллелей локуса Pro198Leu гена GPX1 ($\chi^2 = 3,39$; $df = 2$; $p = 0,18$ и $\chi^2 = 0,68$, $df = 1$, $p = 0,41$ соответственно).

Глутатионпероксидаза, наряду с каталазой, является важным компонентом антиоксидантной защиты не только легких, но и всего организма в целом, поскольку участвует в разрушении перекиси водорода и окисленных липидов. В организме человека представлено 5 форм данного фермента. Вероятно, GPX1, которая является классической глутатионпероксидазой, не принимает участия в патогенезе заболеваний органов дыхания, и в дальнейшем наиболее целесообразным представляется изучение полиморфизмов GPX3, поскольку именно она является собственно легочной [21]. *М.А.Солодилова и др.* выявили взаимосвязь полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 с развитием аллергической БА у мужчин в популяции Центрально-Черноземного региона России (ОШ = 2,21; $p = 0,01$) [25].

Проведено изучение полиморфных локусов С609Т и С465Т гена NQO1 (табл. 3). В отношении полиморфизма С609Т данного гена достоверные различия в распределении частот генотипов и аллелей выявлены не были ($\chi^2 = 0,12$; $df = 2$; $p = 0,94$). Показано, что аллель С полиморфизма С465Т гена NQO1 чаще встречается в группе больных профессиональным хроническим бронхитом (96,31 %) по сравнению с группой здоровых рабочих (87,65 %; $\chi^2 = 12,24$; $p = 0,0009$). Показатель ОШ составил 3,68, 95%-ный ДИ – 1,68–8,31. На основании этих значений можно судить, что присутствие данного аллеля увеличивает риск развития заболевания более чем в 3 раза. НАД(Ф)Н-хинон-оксидоредуктаза-1 катализирует восстановление соединений хинона и предотвращает образование свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул (АКМ), таким образом, защищая клетку от окислительного стресса [26]. С другой стороны, NQO1 метаболически активирует некоторые канцерогены, такие как нитрозамины и гетероциклические амины, которые присутствуют в табачном дыме, пище, производственной среде [27]. Ген NQO1 экспрессируется в легких, также имеются данные о том, что экспрессия гена NQO1 повышается при немелкоклеточном раке легкого [28]. Активность фермента находится в прямой зависимости от присутствия того или иного аллеля в полиморфном участке гена [27]. Так, изученные нами полиморфизмы приводят к снижению или полному отсутствию ферментативной активности. Результаты эксперимента *N.Sunaga et al.* указывают на наличие ассоциации аденокарциномы легких с генотипом CC локуса С609Т гена NQO1 [27].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что аллель С полиморфного локуса С465Т гена NQO1 вносит определенный вклад в развитие профессионально обусловленного бронхита и может

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров каталазы (CAT), НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы 1 (NQO1), глутатионпероксидазы 1 (GPX1) в исследуемых группах

Генотипы, аллели	Больные, n (%)	Здоровые, n (%)
Маркер С(-262)Т гена САТ		
СС	76 (69,09)	106 (63,86)
СТ	26 (23,64)	42 (25,30)
ТТ	8 (7,27)	18 (10,84)
С	178 (80,91)	254 (76,51)
Т	42 (19,09)	78 (23,49)
Маркер С1167Т гена САТ		
СС	70 (66,04)	107 (65,24)
СТ	30 (28,30)	55 (33,54)
ТТ	6 (5,66)	2 (1,22)
С	170 (80,19)	269 (82,01)
Т	42 (19,81)	59 (17,99)
Маркер С609Т гена NQO1		
СС	71 (60,17)	99 (61,49)
СТ	41 (34,75)	53 (32,92)
ТТ	6 (5,08)	9 (5,59)
С	183 (77,54)	251 (77,95)
Т	53 (22,46)	71 (22,05)
Маркер С465Т гена NQO1		
СС	113 (92,62)*	125 (75,30)
СТ	9 (7,38)	41 (24,70)
ТТ	0	0
С	235 (96,31)*	291 (87,65)
Т	9 (3,69)	41 (12,35)
Маркер Pro197Leu гена GPX1		
Pro/Pro	55 (45,45)	65 (41,94)
Pro/Leu	65 (53,72)	83 (53,55)
Leu/Leu	1 (0,83)	7 (4,52)
Pro	175 (72,31)	213 (68,71)
Leu	67 (27,69)	97 (31,29)

служить генетическим маркером риска развития заболевания. Выявление молекулярно-генетических маркеров позволит использовать их для выделения групп риска по профессиональному хроническому бронхиту, проводить адекватное лечение и профилактику заболевания.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (07-06-00058а).

Литература

1. Величковский Б.Т. Патогенетическое значение пиковых подъемов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест. Пульмонология 2000; 3: 10–18.
2. MacNee W. Treatment of stable COPD: antioxidants. Eur. Respir. Rev. 2005; 14 (94): 12–22.
3. Чучалин А.Г. Система оксиданты – антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции. Пульмонология 2004; 2: 111–115.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК "Наука / Интерпериодика"; 2001. 343.
5. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airway diseases. Eur. J. Pharmacol. 2006; 533 (1–3): 222–239.
6. Baranova H., Perriot J., Albuissou E. et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis. Hum. Genet. 1997; 99: 822–826.
7. Thier R., Lewalter J., Kempkes M. et al. Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. Arch. Toxicol. 1999; 73 (4–5): 197–202.
8. Harries L.W., Stubbins M.J., Forman D. et al. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. Carcinogenesis 1997; 18: 641–644.
9. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Zelenina L.A. et al. Metabolic gene polymorphisms associated with atopic bronchial asthma. Balkan J. Med. Genet. 2001; 4 (3–4): 23–28.
10. Park S.-J., Zhao H., Spitz M.R. et al. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. Mutat. Res. 2003; 536: 131–137.
11. Sanyal S., Festa F., Sakano S. et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. Carcinogenesis 2004; 25 (5): 729–734.
12. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Low yield of polymorphisms from EST blast searching: analysis of genes related to oxidative stress and verification of the P197L polymorphism in GPX1. Hum. Mutat. 1999; 13 (4): 294–300.
13. Forsberg L., Lyrenas L., de Faire U., Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. Free Radic. Biol. Med. 2001; 30 (5): 500–505.
14. Зотова Е.В., Савостьянов К.В., Чистяков Д.А. и др. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с развитием диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1. Молекул. биол. 2004; 38 (2): 244–249.
15. Swofford L., Selander B. BIOSYS-2: Computer program for the analysis of allelic variation in genetics. Illinois: Department of genetics and development, University of Illinois; 1997.
16. Ye Z., Song H., Higgins J.P.T. et al. Five glutathione S-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. PLoS Med. 2006; 3 (4): 0524–0534.
17. Yucsoy B., Johnson V.J., Kashon M.L. et al. Lack of association between antioxidant gene polymorphisms and progressive massive fibrosis in coal miners. Thorax 2005; 60: 429–492.
18. Пай Г.В., Кузьмина Л.П., Ковчан О.В. и др. Генетические маркеры бронхолегочных заболеваний профессионального генеза на примере полиморфных генов глутатион-S-трансферзы M1 и цитохрома P-4501A1. Мед. генетика 2003; 2 (5): 223–226.
19. Ugenskiene R., Sanak M., Sakalauskas R., Szczeklik A. Genetic polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. Medicina (Kaunas) 2005; 41 (1): 17–22.
20. Chen C., Arjomandi M., Tager I.B. et al. Effects of antioxidant enzyme polymorphisms on ozone-induced lung function changes. Eur. Respir. J. 2007; 30: 677–683.
21. Kinnula V.L. Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway disease. Thorax 2005; 60: 693–700.
22. Chistiakov D.A., Zotova E.V., Savost'yanov K.V. et al. The 262T>C promoter polymorphism of the catalase gene is associated with diabetic neuropathy in type 1 diabetic Russian patients. Diabetes Metab. 2006; 32 (1): 63–68.
23. Nadif R., Mintz M., Jedlicka A. et al. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. Free Radic. Res. 2005; 39 (12): 1345–1350.
24. Mak J.C.W., Ho S.P., Yu W.C. Polymorphisms and functional activity in superoxide dismutase and catalase genes in smokers with COPD. Eur. Respir. J. 2007; 30: 684–690.
25. Солодилова М.А., Иванов В.П., Полоников А.В. и др. Влияние полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы 1-го типа на риск развития аллергической бронхиальной астмы у мужчин. Пульмонология 2007; 1: 50–53.
26. Zhang J., Schulz W.A., Li Y. et al. Association of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population. Carcinogenesis 2003; 24 (5): 905–909.
27. Sunaga N., Kohno T., Yanagitani N. et al. Contribution of the NQO1 and GSTT1 polymorphisms to lung adenocarcinoma susceptibility. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2002; 11: 730–738.
28. Siegel D., Franklin W.A., Ross D. Immunohistochemical detection of NAD(P)H: quinone oxidoreductase in human lung and lung tumors. Clin. Cancer Res. 1998; 4 (9): 2065–2070.

Поступила 14.12.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.233-002.2-057-092

И.А.Гучев¹, Р.С.Козлов²

Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: открытое проспективное рандомизированное исследование

1 – терапевтическое отделение ФГУ "421 военный госпиталь Московского военного округа" МО РФ, г. Смоленск;

2 – Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Росздрава, г. Смоленск

I.A. Guchev, R.S. Kozlov

Safety and efficacy of different drug forms of amoxicillin / clavulanic acid in treatment of lower respiratory tract infections in adults: an open prospective randomized trial

Summary

Amoxicillin/clavulanic acid (ACA) is one of the drugs of choice for treatment of lower respiratory tract infections (LRTI) in adults. One of the serious disadvantages of ACA is relatively high rate of gastrointestinal adverse events (AE). A new form of ACA, which is dispersible tablets Solutab, could potentially reduce the rate of AE because of more rapid and predictable absorption of clavulanic acid from intestine and improve clinical outcomes due to higher adherence to treatment. This trial was aimed to compare AE rate and clinical efficacy of the new dispersible ACA form Solutab with those of traditional ACA tabs in adult patients with non-severe LRTI. The treatment regimen comprised 500/125 mg t.i.d. during 5 to 12 days. This was an open, prospective randomized trial performed at 4 clinical centres. Adults with clinically and radiologically detected non-severe community-acquired pneumonia or I or II types COPD exacerbations with purulent sputum received dispersible ACA tablets (the 1st group) or traditional coated tabs of ACA (the 2nd group) in a random proportion of 1 : 1. Clinical efficacy was evaluated with clinical signs, physical symptoms, additional laboratory and instrumental testing. The safety was assessed based on the patient's complaints and results of physical and laboratory examination in visits 2 (Day 3 or 4), 3 (Day 5 to 12), and 4 (Day 30 to 40 after taking the first dose of the drug). The trial involved 200 patients, the mean age, 32.7 ± 18.7 and 33.3 ± 18.6 yrs in the 1st and the 2nd groups, respectively. The groups were similar for history, severity, and clinical course of the disease. Clinical efficacy was 96.9 % in both groups in visit 3, 95.9 % and 96.9 % in the 1st and the 2nd group, respectively, in visit 4. The mean duration of antibacterial therapy was 7.1 ± 1.5 days in the 1st group and 7.2 ± 1.4 days in the 2nd group. AE were reported in 15 % and 31 % of the patients, respectively ($p = 0.01$). Gastrointestinal AE predominated in both the groups but the rate of diarrhea was lower in patients receiving dispersible ACA: 6 % vs. 17 % in the 2nd group ($p = 0.027$). Therefore, the new dispersible drug form of ACA has better safety profile in adult patients with non-severe LRTI compared to traditional ACA that was demonstrated by reduction in the AE, mainly diarrhea, rate. Both drug forms showed equally high clinical efficacy.

Резюме

Амоксициллин / клавулановая кислота (АМК) — один из препаратов выбора в лечении инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у взрослых. Одной из существенных проблем использования АМК в клинической практике является сравнительно высокая частота нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Применение новой лекарственной формы (ЛФ) АМК — диспергируемых таблеток Солутаб за счет более быстрой и предсказуемой абсорбции клавулановой кислоты из кишечника потенциально может способствовать снижению частоты нежелательных реакций (НР) и улучшению клинических исходов лечения в связи с более высокой приверженностью проводимой терапии. Цель исследования — сравнить частоту НР и клиническую эффективность новой ЛФ АМК и обычного таблетированного АМК у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП, назначаемых внутрь в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней. Открытое проспективное рандомизированное исследование, выполненное на базе 4 лечебных учреждений. Взрослые пациенты с клинически и рентгенологически подтвержденной нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) или обострением ХОБЛ I типа или II типа с наличием гнойной мокроты получали диспергируемые таблетки АМК (1-я группа) или АМК в форме таблеток, покрытых оболочкой (2-я группа) в соотношении 1: 1. Клиническая эффективность оценивалась на основании динамики клинических симптомов, данных физического обследования, дополнительных лабораторных и инструментальных методов; безопасность — на основании жалоб, данных физического и лабораторного обследования, полученных во время 2-го (3–4-й дни), 3-го (5–12-й дни) и 4-го (30–40-й дни с момента приема первой дозы исследуемого препарата) визитов. В исследовании участвовали 200 пациентов, средний возраст которых составил $32,7 \pm 18,7$ и $33,3 \pm 18,6$ года в 1-й и 2-й группах соответственно. Пациенты в группах были сопоставимы по анамнестическим данным, тяжести и характеру течения заболевания. Клиническая эффективность среди пациентов, подлежащих клинической оценке, составила во время 3-го визита 96,9 %, 4-го визита — 95,9 % и 96,9 % в 1-й и 2-й группах соответственно. Средняя длительность антибактериальной терапии в 1-й группе составила $7,1 \pm 1,5$ суток, во 2-й группе — $7,2 \pm 1,4$ суток. НР регистрировались у 15 и 31 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,01$). В структуре НР в обеих группах преобладали патологические изменения со стороны ЖКТ. В группе пациентов, получавших диспергируемые таблетки АМК, выявлена меньшая частота развития такой НР, как диарея: 6 % vs. 17 % в группе контроля ($p = 0,027$). Новая лекарственная форма АМК диспергируемые таблетки у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП характеризовалась несколько лучшим профилем безопасности по сравнению с обычным АМК, что проявлялось уменьшением частоты встречаемости НР, особенно диареи. Оба препарата продемонстрировали высокую эквивалентную клиническую эффективность.

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), преимущественно внебольничная пневмония (ВП) и обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обуславливают высокий уровень заболеваемости и смертности от инфекций в развитых странах.

Основу терапии нетяжелой ВП и большинства инфекционных обострений ХОБЛ составляют антибактериальные препараты (АП), выбор которых определяется структурой потенциальных возбудителей и уровнем их вторичной антибиотикорезистентности в конкретном регионе. Известно, что при ИНДП у взрослых наибольшее значение в этиологической структуре отводится *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*; при наличии определенных факторов риска (пожилой возраст, хронические сопутствующие заболевания, перенесенный грипп и др.) также могут выявляться грамотрицательные и энтеробактерии и *Staphylococcus aureus*. У пациентов молодого возраста до 10–30 % в структуре возбудителей ВП приходится на так называемые "атипичные" микроорганизмы — *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

В качестве препаратов выбора при нетяжелых ИНДП у взрослых многие современные руководства рассматривают аминопенициллины, в том числе защищенные ингибиторами β -лактамаз (ИЗА) [1–16]. Наиболее изученный препарат из группы ИЗА — комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (АМК) — на сегодняшний день чаще всего применяется в амбулаторной практике у взрослых. Однако общеизвестной проблемой при использовании АМК является переносимость. Так, по данным клинических исследований, частота нежелательных реакций (НР) при использовании АМК у взрослых варьировала от 13 до 56 % [17–21]. Чаще всего они ассоциировались с системой органов пищеварения; связанная с НР отмена препарата регистрировалась в 4–9 % случаев [17–19, 22–24].

Известно, что частота развития НР при приеме АМК зависит от содержания в препарате клавулановой кислоты. Кроме того, при пероральном приеме на переносимость могут оказывать влияние фармакокинетические параметры, в частности скорость и степень абсорбции клавуланата из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В связи с этим одним из возможных путей повышения переносимости АМК может быть разработка лекарственных форм (ЛФ), обеспечивающих более полное всасывание активных ингредиентов из ЖКТ. Как показало исследование здоровых добровольцев, при приеме новой ЛФ АМК — диспергируемых таблеток Солютаб — отмечалась меньшая вариабельность всасывания клавулановой кислоты по сравнению с традиционной используемой ЛФ (таблетки, покрытые оболочкой) [25]. Лучшая переносимость данной формы АМК по сравнению с оригинальным препаратом у детей и взрослых с острым риносинуситом была также продемонстрирована в клинических исследованиях О.И. Карпова и др. [26, 27].

Цели исследования: первичная — сравнить частоту НР при использовании диспергируемых таблеток

АМК и таблеток АМК, покрытых оболочкой, при назначении внутрь в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней взрослым пациентам с нетяжелыми ИНДП; вторичная — сравнить клиническую эффективность указанных режимов терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование выполнено в период с февраля 2006 г. по ноябрь 2007 г. на базе 4 многопрофильных стационаров (3 — в г. Смоленске и 1 — в г. Вологде). Пациенты, соответствующие критериям включения, согласно схеме рандомизации (1 : 1) получали исследуемый препарат — диспергируемые таблетки АМК (1-я группа) в дозе 500 / 125 мг 3 раза в сутки перед приемом пищи либо таблетку целиком, либо растворяя ее в 100 мл воды, — или препарат сравнения — АМК в форме таблеток, покрытых оболочкой (2-я группа), в дозе 500 / 125 мг 3 раза в сутки перед приемом пищи.

Планируемая длительность антибактериальной терапии (АТ) составляла 5–12 суток при обострениях ХОБЛ и 7–12 суток при ВП. В последнем случае условием отмены препарата являлось клиническое улучшение и стойкий афебрилитет ($\leq 37^\circ\text{C}$) длительностью ≥ 3 суток. Все пациенты в период АТ и в течение не менее 5 суток после ее окончания наблюдались в стационаре. Дополнительная лекарственная терапия при необходимости включала N-ацетилцистеин, ингаляции β_2 -агонистов короткого действия, преднизолон внутрь в дозе 30 мг в сутки в течение 7–10 суток (при обострениях ХОБЛ). В связи с использованием стандартных методов лечения и обследования разрешение этического комитета не требовалось.

Пациенты

В исследовании участвовали пациенты ≥ 18 лет, соответствующие следующим критериям: 1) клинически и рентгенологически подтвержденная ВП; 2) анамнестически и клинически подтвержденное обострение ХОБЛ I типа или II типа при наличии гнойной мокроты (по N.R. Anthonisen et al. [28]). Критериями исключения являлись: случаи ВП и обострений ХОБЛ, требующие парентеральной АТ, наличие факторов риска инфицирования неферментирующими грамотрицательными бактериями (например, бронхоэктазы, муковисцидоз, объем форсированного выдоха за 1-ю с вне обострения $< 35\%$ у пациентов с ХОБЛ); наличие инфекции другой локализации, способной повлиять на естественное течение заболевания и оценку исхода лечения; гнойные осложнения ВП (эмпиема, абсцесс); хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность с клубочковой фильтрацией < 30 мл/мин, злокачественные новообразования, прием цитостатиков, системных кортикостероидов в дозе > 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон;

беременность и кормление грудью; аллергические реакции, желтуха или дисфункция печени в ответ на прием амоксициллина / клавулановой кислоты, аллергические реакции немедленного типа на β -лактамы антибиотики в анамнезе.

Оценка эффективности и безопасности

Были определены следующие контрольные точки для оценки исследуемых параметров. В 0-й день (1-й визит) проводился скрининг (≤ 12 ч до начала АТ). По окончании 1-го визита пациент, прошедший скрининг, получал первую дозу исследуемого препарата. Во время 2-го визита (3–4-й дни) выполнялась первичная оценка эффективности АТ. Третий визит (5–12-й дни) соответствовал приему последней дозы исследуемого препарата. На 30–40-й дни принимали 4-й визит с целью контрольного наблюдения.

Клиническая эффективность оценивалась во время 3-го и 4-го визитов. Клинической оценке подлежали пациенты, завершившие участие в исследовании согласно протоколу (в том числе преждевременно прекратившие прием исследуемого препарата в связи с клинической неэффективностью). Состояние расценивалось как выздоровление в случае значительного улучшения или полного разрешения симптомов и признаков ВП или обострений ХОБЛ, а также положительной динамики рентгенологических признаков ВП; при этом пациент не нуждался в продолжении АТ. Отсутствие эффекта констатировалось при усугублении симптомов ВП или обострений ХОБЛ, и / или развитии осложнений, и / или прогрессировании рентгенологических признаков ВП; при этом больному требовалась дополнительная АТ. Рецидив ИНДП во время 4-го визита регистрировался в случае повторного появления или ухудшения клинических симптомов ВП или обострений ХОБЛ у пациентов, состояние которых при 3-м визите расценивалось как выздоровление.

Частота НР оценивалась на основании жалоб, данных физического и лабораторного обследования (общеклинический и биохимический анализ крови во время 1, 3 и 4-го визитов при наличии значимых изменений при 3-м визите). НР регистрировались ежедневно с момента начала АТ и по 4-й визит включительно. Оценке безопасности подлежали все пациенты, участвовавшие в исследовании и принявшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата. К НР относили любые клинические симптомы или отклонения лабораторных параметров, которые, по мнению исследователя, были, возможно, связаны с исследуемым препаратом.

Статистический анализ

Описательная статистика, включающая частоты и проценты для качественных показателей, минимальное (Мин), максимальное значение (Макс), среднее арифметическое (Среднее), стандартное отклонение (СО), и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для количественных показателей, применялась ко всем регистрируемым показателям. Про-

верка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Количественные признаки, удовлетворяющие условиям нормального распределения и равенству дисперсий, сравнивали посредством t -критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера.

Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет *SAS Institute*, США, версия 8.02 для *Windows XP*). Различия в показателях и исходах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические характеристики пациентов

Всего в ходе исследования было рандомизировано 200 пациентов, по 100 в 1-й и 2-й группах соответственно. Характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Основную массу составили ранее здоровые лица молодого возраста с диагнозом ВП. Пациенты достоверно не различались по основным демографическим показателям, анамнестическим данным и течению заболевания.

Характеристика основных клинических симптомов и признаков ИНДП на момент включения в исследование представлена в табл. 2. Достоверных различий между группами не было, за исключением объема легочного поражения при ВП. Инфильтрация в 3 и более сегментах чаще встречалась в 1-й группе ($p < 0,001$).

Клиническая эффективность терапии исследуемыми препаратами оказалась сравнимой в группах в течение 3-го и 4-го визита (табл. 3).

Таблица 1
Демографические и анамнестические характеристики пациентов с ИНДП

Характеристика	1-я группа	2-я группа
<i>n</i> (всего) / из них пациентов с ВП	100 / 81	100 / 75
Средний возраст, лет; СО	32,7; 18,7	33,3; 18,6
Возрастной диапазон:	18,0–82,2	18,0–81,3
возраст пациентов с ВП	26,9; 15,5	26,3; 14,4
возраст пациентов с обострениями ХОБЛ	57,2; 9,2	54,5; 12,7
Индекс массы тела [95%-ный ДИ]	29,5 [27,2–31,7]	29,7 [27,9–31,5]
Неэффективная предшествующая АТ, %	23	24
Острое начало заболевания при ВП, %	89	90
Симптомы предшествующего острого респираторного заболевания при ВП, %	20	22

Таблица 2
Основные клинические характеристики пациентов с ИНДП до включения в исследование

Симптом / признак	1-я группа (n = 100), %	2-я группа (n = 100), %
ВП		
Кашель	98	98
Гнойная мокрота	39	38
Озноб	47	47
Плевродиния	26	17
Одышка	23	15
Мелкопузырчатые влажные хрипы	65	63
Температура > 38 °С	49	38
Лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$	65	54
1 пораженный сегмент	55	48
2 пораженных сегмента	14	43
≥ 3 пораженных сегмента	31	9
Обострения ХОБЛ		
Обострение ХОБЛ I типа	26 % (5 / 19)	24 % (6 / 25)
Обострение ХОБЛ II типа с гнойной мокротой	37 % (7 / 19)	44 % (11 / 25)

Таблица 3
Клиническая эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при ИНДП у взрослых

Препарат	Диагноз	Клиническая эффективность	
		3-й визит	4-й визит
1-я группа	ВП	96,2 % (76 / 79)	96 % (76 / 79)
	Обострения ХОБЛ	100 % (18 / 18)	94,4 % (17 / 18)
	Всего	96,9 % (94 / 97)	95,9 % (93 / 97)
2-я группа	ВП	95,9 % (70 / 73)	95 % (70 / 73)
	Обострения ХОБЛ	100 % (23 / 23)	100 % (23 / 23)
	Всего	96,9 % (93 / 96)	96,9 % (93 / 96)

Клиническая эффективность

Из анализа эффективности были исключены 7 пациентов. Один пациент в 1-й группе выбыл из исследования на 4 суток АТ в связи с переводом в другое лечебно-профилактическое учреждение, несмотря на положительную динамику в течении ВП и отсутствие НР; 2 пациента (1 — с ВП и 1 — с обострением ХОБЛ) досрочно прекратили прием исследуемого

препарата вследствие развития НР. Во 2-й группе 4 пациента преждевременно прекратили АТ по причине развития НР (по 2 в подгруппах ВП и обострения ХОБЛ соответственно).

Длительность АТ представлена в табл. 4. Она составила $7,1 \pm 1,5$ и $7,2 \pm 1,4$ суток для 1-й и 2-й групп соответственно и достоверно не отличалась между группами при ВП. Пациентам с обострением ХОБЛ в 1-й группе потребовался более короткий курс АТ по сравнению со 2-й группой (табл. 4).

Безопасность

НР регистрировались у 15 и 31 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($p = 0,01$). По количеству НР на 1 пациента и частоте НР, потребовавших отмены исследуемого препарата, достоверные различия получены не были (табл. 5).

Среди НР в обеих группах преобладали патологические изменения со стороны ЖКТ (табл. 6). Анализ частоты возникновения отдельных НР, представленных в табл. 6, выявил достоверное преобладание во 2-й группе такого симптома, как диарея. Новая форма АМК характеризовалась лучшей переносимостью как в общей группе, так и среди пациентов старше 40 лет (табл. 6).

Причиной преждевременной отмены исследуемого препарата в обеих группах являлись: диарея, регистрировавшаяся в 6 и в 17 случаях, и боли в животе, наблюдавшиеся одновременно с диареей, в 1 и 2 случаях в 1-й и 2-й группах соответственно. В остальных случаях НР характеризовались исследователями как легкие, не требующие отмены исследуемого препарата. По степени тяжести НР и исходам достоверные отличия в группах сравнения не отмечались. Серьезные НР выявлены не были. Клинически значимые изменения лабораторных параметров на фоне приема исследуемых препаратов не зарегистрированы.

Обсуждение

Максимально точное соответствие спектра активности АП этиологической структуре и его хорошая переносимость составляют основу эмпирической АТ нетяжелых ИНДП. Одним из факторов, определяющих выбор АП при ИНДП, является распространен-

Таблица 4
Длительность АТ при использовании различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты у взрослых с ИНДП

Группа	n	Среднее	СО	Мин	Макс	95%-ный ДИ
Внебольничная пневмония						
1-я группа	81	7,2	1,5	2,7	11,0	6,9–7,6
2-я группа	75	7,2	1,1	5,0	10,0	6,9–7,5
Обострение ХОБЛ						
1-я группа	19	5,9	1,0	5,0	7,0	4,9–7,0
2-я группа	25	6,8	2,5	1,7	11,0	5,2–8,4
Все (ВП + обострение ХОБЛ)						
1-я группа	100	7,1	1,5	2,7	11,0	6,8–7,5
2-я группа	100	7,2	1,4	1,7	11,0	6,8–7,5

Таблица 5
Частота НР при приеме различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты у взрослых с ИНДП

	1-я группа	2-я группа	p
Пациенты с ≥ 1 НР, %			
ВП	12	18	—*
обострения ХОБЛ	3	13	0,02
всего	15	31	0,01
Среднее количество НР на 1 пациента (с выявленными НР)			
ВП	1,8	1,7	—*
обострения ХОБЛ	1,7	1,7	—*
всего	1,8	1,7	—*
Частота отмены исследуемого препарата в связи с НР, %			
ВП	1	2	—*
обострения ХОБЛ	1	2	—*
всего	2	4	—*

Примечание: * – достоверные различия не получены.

Таблица 6
Структура НР при приеме различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты у взрослых с ИНДП

Симптом / признак	1-я группа, %	2-я группа, %	p
Диарея	6	17	0,027
Тошнота	5	6	—*
Рвота	1	2	—*
Боли в животе	3	8	—*
Вздутие живота	11	20	—*
Головная боль	1	0	—*
Всего НР,	27	53	< 0,001
в т. ч. у пациентов старше 40 лет	27, 10	53, 28	0,002

Примечание: * – достоверные различия не получены.

ность устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*. В настоящее время их доля в России составляет в среднем 8,1 %. В то же время клинически значимая устойчивость (МПК ≥ 2 мкг/мл) определяется только у 1,2 % штаммов [29] и с успехом преодолевается путем увеличения дозы амоксициллина.

Ключевой проблемой АТ другого ведущего бактериального возбудителя ИНДП — *H. influenzae* является продукция β -лактамаз. Частота выделения подобных штаммов в России невысока [30], однако у определенных категорий пациентов (например, при тяжелом обострении ХОБЛ) она превышает 20 % [31, 32], что ограничивает возможности незащищенных аминопенициллинов. Высокий уровень продукции β -лактамаз характерен для еще одного значимого возбудителя обострений ХОБЛ — *Moraxella catarrhalis* [31, 33–36], а также более редких возбудителей ИНДП — *S. aureus* и грамотрицательных энтеробактерий.

Еще одним важным критерием выбора АП при ИНДП являются особенности фармакокинетики, определяющие способность препарата создавать в очаге инфекции концентрации, обеспечивающие эрадикацию потенциальных возбудителей [37]. Ее достижение четко коррелирует с благоприятным

клиническим исходом данного эпизода ИНДП, а также снижением частоты рецидивов и последующих обострений у пациентов с ХОБЛ [38–44]. Кроме того, эффективная эрадикация способствует снижению риска селекции и распространения устойчивых возбудителей [37, 45, 46].

Клинические данные и результаты фармакодинамических исследований показывают, что одним из наиболее эффективных АП при нетяжелых ИНДП у взрослых является АМК. В стандартной дозировке (500 / 125 мг 3 раза в сутки) препарат обеспечивает элиминацию большинства чувствительных бактериальных возбудителей ИНДП [47, 48], что способствует неизменно высокой клинической эффективности [19, 49, 50].

Высокая клиническая эффективность АМК подтверждается результатами нашего исследования. Так, во время контрольного визита клиническая эффективность как новой ЛФ препарата, так и препарата сравнения превысила 95 % и не различалась между группами. Эффективность препарата оказалась сопоставимой с данными, полученными в зарубежных клинических исследованиях, где использовались режимы терапии АМК с более высоким содержанием амоксициллина (875 / 125 мг 3 раза в сутки и 2000 / 125 мг 2 раза в сутки) [24], что объясняется относительно низким уровнем вторичной резистентности основных возбудителей, в первую очередь *S. pneumoniae*, к изучаемому препарату в РФ [29].

Следует отметить, что в обеих группах среди пациентов с ВП преобладали лица молодого возраста, среди которых существенная роль в этиологической структуре традиционно отводится "атипичным" возбудителям (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) [51, 52]. Высокая частота клинического успеха АМК у данной категории пациентов еще раз подтверждает тот факт, что наибольший "вклад" в исход при ИНДП вносят именно типичные бактериальные возбудители, а макролиды и респираторные фторхинолоны, несмотря на определенные преимущества по спектру активности, обеспечивают сопоставимую с АМК клиническую эффективность [24, 53–55].

К сожалению, группа пациентов с обострениями ХОБЛ в данном исследовании была немногочисленной. Кроме того, в ходе исследования изучалась только клиническая эффективность разных форм АМК в отношении текущего обострения, но не анализировалась микробиологическая эффективность и влияние препаратов на длительность безынфекционного интервала. В то же время необходимо подчеркнуть, что у всех пациентов на фоне терапии отмечалось быстрое разрешение клинических симптомов обострения, и только в одном случае был выявлен ранний рецидив. Следует отметить, что в группе исследуемого препарата — диспергируемых таблеток АМК — пациентам потребовался более короткий курс АТ. Более быстрое разрешение клинических симптомов на фоне терапии АМК в форме диспергируемых таблеток в сравнении с оригинальным препаратом также наблюдалось в исследовании *О.И. Карпова и др.* у детей с острым риносинуситом [27].

Возможно, особенности фармакокинетики АМК в исследуемой ЛФ, в частности более быстрое и предсказуемое всасывание клавулановой кислоты, особенно значимы и коррелируют со скоростью клинического ответа у наиболее "чувствительных" категорий пациентов, к которым относятся дети и пожилые.

Помимо клинической и микробиологической эффективности ключевой характеристикой современного АП при нетяжелых инфекциях является благоприятный профиль безопасности, а также удобство приема, т. к. от этих параметров во многом зависит комплаентность к проводимой терапии [56, 57]. Высокая приверженность назначенному режиму АТ — это не только залог эффективности, но и важное условие снижения риска селекции антибиотикорезистентных возбудителей.

Известной проблемой АМК, особенно "ранних" ЛФ с высоким содержанием клавулановой кислоты является сравнительно высокая частота НР со стороны ЖКТ [17–21]. При этом частота их достоверно увеличивается у пациентов пожилого возраста при наличии хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, злокачественные новообразования, хронические болезни почек и воспалительные поражения кишечника) [58].

Как показывают результаты нашего исследования, на фоне приема АМК в форме диспергируемых таблеток НР регистрировались реже (15 % vs. 31 % для препарата сравнения), при этом достоверная разница была получена как в общей группе, так и у пациентов с оХОБЛ. При тенденции к меньшей частоте встречаемости большинства НР наиболее существенным преимуществом исследуемого препарата являлось достоверное сокращение риска развития диареи (с 17 % во 2-й группе до 6 % в 1-й группе).

Причиной улучшенной переносимости АМК в форме диспергируемых таблеток, выявленной в данном исследовании, а также ранее опубликованных работах [26, 27], может являться более быстрая и полная абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике, и, как следствие, меньшее раздражающее действие на слизистую ЖКТ.

Кроме того, низкая "остаточная" концентрация амоксициллина с клавуланатом при приеме АМК в форме диспергируемых таблеток, вероятно, меньше подавляет клостридиальную анаэробную микрофлору кишечника. Данные, полученные в последнее время, указывают на важную роль элиминации данной группы бактерий в развитии НР со стороны желудочно-кишечного тракта. В результате подавления микроорганизмов пищевые волокна и углеводы не ферментируются до молочной кислоты и короткоцепочечных жирных кислот. Именно с осмотическим действием углеводов и недостаточным количеством требуемого для метаболизма кишечного эпителия *n*-бутирата связывают большинство не связанных с *Clostridium difficile* случаев антибиотико-ассоциированной диареи [59].

Следует отметить, что ни у одного из пациентов, участвовавших в исследовании, не были выявлены

клинически значимые изменения лабораторных параметров, а также случаи развития холестатического гепатита. Вероятно, это связано с преобладанием пациентов молодого возраста без серьезных сопутствующих заболеваний. Кроме того, максимальная длительность приема препаратов в обеих группах не превышала 11 дней, составив в среднем 7 суток. НР, явившиеся причиной преждевременной отмены, чаще регистрировались в контрольной группе (4 % vs. 2 % в группе пациентов, принимавших диспергируемые таблетки АМК), однако достоверные различия по данному параметру получены не были.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют о том, что новая лекарственная форма АМК — диспергируемые таблетки — при использовании в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП характеризуется несколько лучшим профилем безопасности по сравнению с АМК в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 500 / 125 мг 3 раза в день в течение 5–12 дней, что проявляется уменьшением частоты встречаемости НР, особенно диареи.

Обе формы АМК при приеме в указанном выше режиме у взрослых пациентов с нетяжелыми ИНДП демонстрируют высокую и сопоставимую клиническую эффективность.

Литература

1. *Alfageme I., Aspa J., Bello S. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch. Bronconeumol. 2005; 41: 272–289.
2. *Bodmann K.F.* Current guidelines for the treatment of severe pneumonia and sepsis. Chemotherapy 2005; 51: 227–233.
3. *Синопальников А.И., Романовских А.Г., Козлов Р.С., Рачина С.А.* Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких. (Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике). Рос. мед. вест. 2006; 12: 4–18.
4. *Lujan M., Gallego M., Rello J.* Optimal therapy for severe pneumococcal community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2006; 32: 971–980.
5. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 9: 1162–1178.
6. *Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (suppl. 2): S27–S72.
7. *Miyashita N., Matsushima T., Oka M. et al.* The JRS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. Intern. Med. 2006; 45: 419–428.
8. *Schouten J.A., Prins J.M., Bonten M.J. et al.* Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. Neth. J. Med. 2005; 63: 323–335.
9. *Schouten J.A., Prins J.M., Bonten M. et al.* Optimizing the antibiotics policy in the Netherlands. VIII. Revised SWAB

- guidelines for antimicrobial therapy in adults with community-acquired pneumonia. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2005; 149: 2495–2500.
10. *Prins J.M., Kullberg B.J., Gyssens I.C.* National guidelines for the use of antibiotics in hospitalised adult patients: the SWAB guidelines revisited. *Neth. J. Med.* 2005; 63: 288–290.
 11. *Hedlund J., Stralin K., Ortqvist A. et al.* Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 2005; 37: 791–805.
 12. AFSSAPS guidelines for the antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20: 462–469.
 13. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.; 2006.
 14. *Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
 15. National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization. Workshop report: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: updated 2007. Available at: www.goldcopd.org. Accessed March 1, 2008.
 16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. *Respirology* 2005; 10: 9–17.
 17. *Garau J., Twynholm M., Garcia-Mendez E. et al.* Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 826–836.
 18. *Henry D.C., Riffer E., Sokol W.N. et al.* Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 2770–2774.
 19. *Leophonte P., File T., Feldman C.* Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir. Med.* 2004; 98: 708–720.
 20. *Arrieta J.R., Galgano A.S., Sakano E. et al.* Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2007; 28: 78–82.
 21. *Poirier R., Chardon H., Beraud A. et al.* Efficacy and tolerability of pristinamycin vs amoxicillin-clavulanic acid combination in the treatment of acute community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Rev. Pneumol. Clin.* 1997; 53: 325–331.
 22. *File T.M. Jr., Lode H., Kurz H. et al.* Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 3323–3331.
 23. *Neu H.C., Wilson A.P., Gruneberg R.N.* Amoxycillin / clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J. Chemother.* 1993; 5: 67–93.
 24. *Siquier B., Sanchez-Alvarez J., Garcia-Mendez E. et al.* Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 536–545.
 25. *Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S. et al.* Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 75–82.
 26. Карпов О.И. Флемоклав Солютаб — новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита. *Клин. фармакол. и тер.* 2006; 15 (4): 1–4.
 27. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей Детские инфекции 2006; 3: 57–60.
 28. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
 29. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 33–47.
 30. Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. *Антибиотики и химиотер.* 2004; 49: 14–20.
 31. *Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al.* The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 229–246.
 32. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7: 245–254.
 33. *Esel D., Ay-Alintop Y., Yagmur G. et al.* Evaluation of susceptibility patterns and BRO beta-lactamase types among clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13: 1023–1025.
 34. *Beekmann S.E., Heilmann K.P., Richter S.S. et al.* Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002–2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2005; 25: 148–156.
 35. *Deshpande L.M., Sader H.S., Fritsche T.R. et al.* Contemporary prevalence of BRO beta-lactamases in *Moraxella catarrhalis*: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America, 1997 to 2004). *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 3775–3777.
 36. *Zhan G.G., Palatnick L., Nichol K.A. et al.* Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47: 1875–1881.
 37. *Ball P., Baquero F., Cars O. et al.* Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 31–40.

38. Look D.C., Chin C.L., Manzel L.J. *et al.* Modulation of airway inflammation by *Haemophilus influenzae* isolates associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 482–483.
39. Chin C.L., Manzel L.J., Lehman E.E. *et al.* *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 85–91.
40. Murphy T.F., Brauer A.L., Schiffmacher A.T. *et al.* Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 266–272.
41. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. *et al.* Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759–764.
42. White A.J., Gompertz S., Bayley D.L. *et al.* Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 680–685.
43. Pechère J.C. Modelling and predicting clinical outcomes of antibiotic therapy. *Infect. Med.* 1998; 15: 46–54.
44. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int. J. Infect. Dis.* 2003; 7 (suppl. 1): S5–S12.
45. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg D. *et al.* Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; 17: 880–885.
46. Dagan R., Klugman K.P., Craig W.A. *et al.* Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47: 129–140.
47. Sader H.S., Jacobs M.R., Fritsche T.R. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 57(3, suppl.): 5S–12S.
48. Lowdin E., Cars O., Odenholt I. Pharmacodynamics of amoxicillin/clavulanic acid against *Haemophilus influenzae* in an in vitro kinetic model: a comparison of different dosage regimens including a pharmacokinetically enhanced formulation. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8: 646–653.
49. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. *et al.* Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1127–1137.
50. Aubier M., Aldons P.M., Leak A. *et al.* Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2002; 96: 862–871.
51. Arnold F.W., Summersgill J.T., Lajoie A.S. *et al.* A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1086–1093.
52. Guchev I.A., Yu V.L., Sinopalnikov A. *et al.* Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1608–1616.
53. Maimon N., Nopmaneejumrulers C., Marras T.K. Antibacterial class not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2008. Jan 23 [Epub ahead of print]
54. Mills G.D., Oehley M.R., Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *Br. Med. J.* 2005; 330 (7489): 456.
55. Salkind A.R., Cuddy P.G., Foxworth J.W. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36: 1938–1943.
56. Kardas P. Non-compliance-some myths, some facts. *Čas Lek. Česk.* 2004; 143: 556–559; discuss.: 560.
57. Kardas P. Patient non-compliance as a cause of treatment failure. *Pol. Merkur. Lek.* 2000; 9: 732–735.
58. Wistrom J., Norrby S.R., Myhre E.B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47 (1): 43–50.
59. Young V.B., Schmidt T.M. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 1203–1206.

Поступила 26.03.08
© Гучев И.А., Козлов Р.С., 2008
УДК 616.233/24-02+[615.33:615.45].015

ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

Амоксициллин/клавулановая кислота

Антибиотик широкого спектра действия



Гармония формы и содержания

в лечении бактериальных инфекций
респираторного тракта

ЗАО «Астеллас Фарма»: Россия, 109147 Москва,
Марксистская, 16: тел.: (095) 737 07 55,
факс: (095) 737 07 53

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

На правах рекламы

Оценка влияния антибиотиков на развитие экспериментального блеомицинового пневмофиброза

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

L.N.Novikova, E.S.Lebedeva, I.V.Dvorakovskaya, T.V.Zakoldaeva, L.N.Danilov

Investigation of effects of antibiotics on experimental bleomycin-induced pulmonary fibrosis

Summary

Several reports have shown results of antifibrotic action of antibiotics in experimental models of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Effects of antibiotics on course of IPF has been also investigated in the present work. IPF model was created in male rats Vistar ($n = 41$) using intratracheal instillations of bleomycin 10 mg/kg followed by intramuscular injections of cefotaxime ($n = 10$) or erythromycin ($n = 10$) after the 5th day during 8 days. We evaluated bronchoalveolar lavage fluid (BALF) cell count and differentiation, oxidative activity of alveolar macrophages (AM) using luminol-dependent chemiluminescence, and histological changes in the lung tissue. Both the antimicrobials decreased total cell count in BALF, increased AM and lymphocyte numbers and decreased neutrophil number. Erythromycin increased oxidative activity of AM and cefotaxime reduced it in some degree. Structure of the lung tissue after 14 days of administration of antibiotics did not differ from that seen in rats received bleomycin alone but the formers had more severe vascular lesions such as vasculitis, perivascular fibrosis, full-blooded capillaries. Therefore, antibiotics inhibited neutrophil-related inflammation, heterogeneously affected oxidative activity of AM, caused vascular lesions and did not influence fibrosis. These results do not suggest antibiotics to be used as therapeutic drugs in IPF.

Резюме

В ряде публикаций представлены результаты применения антибиотиков в качестве антифибротического средства на экспериментальной модели идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА). В данной работе оценивали влияние антибиотиков на развитие ИФА в эксперименте, модель которого создавалась у крыс-самцов линии Вистар ($n = 41$) при внутритрахеальном введении 10 мг/кг блеомицина. В течение 8 дней начиная с 5-го дня после инстилляций блеомицина животным вводили внутримышечно цефотаксим ($n = 10$) либо эритромицин ($n = 10$). Оценивали цитологию жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), оксидативную активность альвеолярных макрофагов (АМ) при люминолзависимой хемилюминесценции и проводили гистологическое исследование легочной ткани. Применение обоих антибиотиков приводило к уменьшению общего количества клеток и увеличению числа АМ, снижению числа нейтрофилов и повышению содержания лимфоцитов. Оксидативная функция АМ при применении эритромицина активировалась, а при применении цефотаксима, напротив, несколько снижалась. Морфологическая картина легких через 14 дней применения цефотаксима и эритромицина практически не отличалась от той, которая наблюдалась после введения только блеомицина, за исключением более выраженных на фоне применения антибиотиков сосудистых изменений: полнокровия капилляров, васкулитов, периваскулярного фиброза. Таким образом, антибиотики при фиброзирующем альвеолите подавляют нейтрофильный компонент воспаления, неоднозначно влияют на оксидативную активность АМ и вызывают сосудистые повреждения, не оказывая влияния на развитие фиброза, что не позволяет рекомендовать их в качестве лечебного средства при ИФА.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) представляет собой патологический процесс неясной природы, который характеризуется развитием небактериального воспаления, ведущего к прогрессирующему интерстициальному фиброзу и нарастающей дыхательной недостаточности [1]. В большинстве случаев прогноз ИФА неблагоприятный. Продолжительность жизни больных ИФА составляет в среднем около пяти лет [2, 3]. В ряде случаев неблагоприятный прогноз заболевания обусловлен поздней диагностикой вследствие врачебных ошибок, которые составляют 82 % [4]. Чаще всего необоснованно диагностируется двусторонняя пневмония, и, как следствие, назначается терапия антибиотиками. Клинические наблюдения свидетельствуют, что длительное лечение антибиотиками пациентов с ИФА ускоряет прогрессирование заболевания и ведет к утяжелению состояния больных.

В ряде публикаций представлены результаты применения антибиотиков в качестве антифиброти-

ческого средства на экспериментальной модели ИФА [5, 6]. Влияние антибиотиков на экспериментальный пневмофиброз оценивали по числу нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), активности нейтрофильной эластазы, содержанию в крови фактора некроза опухоли α , фактора роста тромбоцитов, интерлейкина-8, а также по результатам морфологического исследования легких. В этих исследованиях было выявлено не только противовоспалительное, но и антифибротическое действие антибиотиков из группы макролидов. Y.J.Li et al. [6] пришли к заключению, что эритромицин уменьшает повреждение легких, вызванное блеомицином, особенно в том случае, когда введение эритромицина предшествует введению блеомицина.

Учитывая противоречивость результатов предшествующих исследований, в настоящей работе предпринята попытка оценить влияние 2 групп антибиотиков на развитие патологического процесса в эксперименте на модели ИФА.

Материалы и методы

Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар ($n = 41$). Модель ИФА создавалась с помощью интратрахеального введения животным блеомицина гидрохлорида (блеомицина) из расчета 10 мг/кг в 0,3 мл стерильного изотонического раствора NaCl. Блеомицин обладает способностью быстро проникать через клеточную мембрану и связывать ион железа с молекулой ДНК. В присутствии кислорода железо, входящее в комплекс "железо(2+)–блеомицин–ДНК", постоянно меняет свою валентность, тем самым запускается цепная реакция образования активных форм кислорода (супероксидных анионов и гидроксильных радикалов), участвующих в повреждении различных структур легких.

Выполнены следующие серии опытов: 1) интратрахеальное введение животным блеомицина ($n = 11$); 2) блеомицин + цефотаксим ($n = 10$); 3) блеомицин + эритромицин ($n = 10$). Исследовано 10 интактных крыс. Антибиотики вводили животным внутримышечно в течение 8 дней, начиная с 5-го дня после инстилляций блеомицина. Доза антибиотиков рассчитывалась исходя из суточной дозы, рекомендованной для взрослого человека, с пересчетом на данный вид лабораторного животного. Интактным животным в течение 8 дней внутримышечно вводили 0,5 мл 0,9%-ного NaCl.

Эвтаназию животных проводили способом цервикальной дислокации на 4-й и 14-й дни после завершения введения антибиотиков, что соответствовало 17-му и 27-му дням от момента инстилляций блеомицина. Бронхоальвеолярный лаваж выполняли на изолированных легких стерильным изотоническим раствором NaCl (37 °C). ЖБАЛ собирали в силиконизированные пробирки и после центрифугирования определяли общее и дифференциальное содержание клеток в 1,0 мл. Оксидативную активность альвеолярных макрофагов оценивали с помощью метода люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) [7]. После определения спонтанной ХЛ клеток в реакционные кюветы вносили индуктор оксидативной активности альвеолярных макрофагов — макрофагальный формилловый пептид (формилметил-лейцилфенилаланин — ФМЛФ). В течение 15 мин с помощью хемилюминометра "Клинилюмам" регистрировали процесс выработки альвеолярными макрофагами свободных радикалов (стимулированная ХЛ). Для гистологического исследования

легкие расправляли и фиксировали 10%-ным раствором формалина. Кусочки ткани вырезали из одних и тех же долей у каждой крысы, осуществляли проводку по спиртам возрастающей концентрации, инкубировали в хлороформе и заливали парафином. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизону с докраской на эластину фуксином; также выполнялись PAS-реакция и окраска альциановым синим.

Статистическую обработку количественных данных проводили с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты

Клеточный состав ЖБАЛ определяли на 14-й день после завершения введения антибиотиков (табл. 1). При анализе цитограммы было установлено, что применение обоих классов антибиотиков приводило к уменьшению общего количества клеток — $1,3 \pm 0,1 \times 10^6$ (цефотаксим) и $0,9 \pm 0,1 \times 10^6$ (эритромицин) по сравнению с животными 1-й серии и увеличению числа альвеолярных макрофагов — соответственно $59,7 \pm 8,1 \%$ и $66,5 \pm 6,4 \%$ (в 1-й серии — $18,0 \pm 1,2 \%$; $p < 0,05$). Одним из маркеров активного воспаления в легких является содержание нейтрофилов в ЖБАЛ. Результаты исследования свидетельствовали об уменьшении активности воспалительного процесса в легких при применении антибиотиков. Так, число нейтрофилов при использовании цефотаксима снизилось до $18,3 \pm 2,7 \%$, а при применении эритромицина — до $19,5 \pm 2,1 \%$ (в 1-й серии — $78,4 \pm 5,7 \%$; $p < 0,05$). Следует отметить возрастание содержания лимфоцитов в ЖБАЛ после применения обоих антибиотиков.

Клеточный состав ЖБАЛ во 2-й и 3-й сериях свидетельствовал о том, что применение антибиотиков приводило к снижению аттракции нейтрофилов в легкие. Исследование оксидативной активности макрофагов дополняло представления о процессе киллинговой активности этих клеток (табл. 2). Известно, что пневмотоксикант блеомицин стимулирует оксидативную активность макрофагов, приводящую к повреждению легочных структур. После применения эритромицина отмечалась еще более выраженная активация оксидативной функции альвеолярных макрофагов. Цефотаксим, в отличие от эритромицина, вызывал некоторое угнетение оксидативной активности альвеолярных макрофагов.

Таблица 1
Цитограмма ЖБАЛ крыс с ИФА на 14-й день после прекращения введения цефотаксима и эритромицина ($M \pm t$)

Группы животных	Цитоз, $\times 10^6$	Альвеолярные макрофаги, %	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
Здоровые ($n = 10$)	$0,62 \pm 0,05^*$	$88,7 \pm 1,7^*$	1–2	$8,6 \pm 0,3$
1-я серия ($n = 11$)	$2,31 \pm 0,1$	$18,0 \pm 1,2$	$78,4 \pm 5,7$	$3,1 \pm 0,8$
2-я серия ($n = 10$)	$1,3 \pm 0,1^*$	$59,7 \pm 8,1^*$	$18,3 \pm 2,7^*$	$22,4 \pm 2,1^*$
3-я серия ($n = 10$)	$0,9 \pm 0,1^*$	$66,5 \pm 6,4^*$	$19,5 \pm 2,1^*$	$14,8 \pm 1,8^*$

Примечание: * — различие с данными 1-й серии достоверно; $p < 0,05$.

Таблица 2
Окислительная активность альвеолярных макрофагов крыс с ИФА на 14-й день
после прекращения введения цефотаксима и эритромицина ($M \pm m$)

Группы животных	ХЛ спонтанная (мВ)	ХЛ стимулированная (мВ)	
		пик	15-я мин
Здоровые ($n = 10$)	$1,1 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,4^*$	$1,8 \pm 0,4^*$
1-я серия ($n = 11$)	$2,4 \pm 0,7$	$7,9 \pm 1,2$	$5,4 \pm 0,9$
2-я серия ($n = 10$)	$1,3 \pm 0,5$	$4,9 \pm 1,1$	$3,0 \pm 0,8$
3-я серия ($n = 10$)	$2,8 \pm 0,8$	$15,1 \pm 1,2^*$	$9,1 \pm 0,9$

Примечание: * – различие с данными 1-й серии достоверно; $p < 0,05$.

Нарушения структуры легких оценивались в каждой серии опытов. При гистологическом исследовании легочной ткани животных 1-й серии (на 17-й день после введения блеомицина) выявлялись распространенный мелкоочаговый фиброз интерстициальной ткани и признаки токсического альвеолита: отек межальвеолярных перегородок, инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами. В утолщенных межальвеолярных перегородках обнаруживались спавшиеся капилляры и расширенные вены.

На 4-й день после завершения курса цефотаксима (2-я серия) в легких сохранялись признаки повреждения, сопоставимые с отмеченными в 1-й серии: мелкоочаговый интерстициальный фиброз с разной степенью зрелости соединительной ткани и более выраженные проявления токсического альвеолита (отек межальвеолярных перегородок, интенсивная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, мононуклеарами, лейкоцитами и тучными клетками). Наряду с этим выявлялись новые повреждения, связанные с применением цефотаксима – кровоизлияния и васкулиты (рис. 1).

У животных 3-й серии в эти же сроки после завершения курса эритромицина гистологическое исследование не выявило существенных отличий от морфологической картины, наблюдавшейся у животных 2-й серии и описанной выше. Также определялся мелкоочаговый распространенный интерстициальный фиброз с клеточной инфильтрацией, но в исследованных участках легких отсутствовали кровоизлияния и реже обнаруживались васкулиты.

Через 27 дней от момента введения блеомицина у животных 1-й серии гистоархитектоника легочной ткани значительно изменялась. Наряду с распро-

страненным интерстициальным, перибронхиальным и периваскулярным фиброзом и клеточной инфильтрацией выявлялись очаги кистозной перестройки легочной ткани с бронхолизацией альвеолярного эпителия. В просветах кист определялись распадающиеся лейкоциты, слизь и слущенный эпителий. В зонах интерстициального фиброза стенки сосудов были утолщены за счет разрастания соединительной ткани (рис. 2).

Морфологическая картина легких на 14-й день после применения цефотаксима и эритромицина (27-й день после введения блеомицина) была практически идентична той, которая наблюдалась после введения блеомицина в 1-й серии опытов. Отличие заключалось лишь в том, что при использовании антибиотиков были более выражены изменения в сосудистом русле: полнокровие капилляров и васкулиты, периваскулярный фиброз.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что антибиотики активно воздействуют на патологический процесс, развивающийся в легких экспериментальных животных после введения блеомицина. После применения антибиотиков в ЖБАЛ крыс уменьшалось количество нейтрофилов. Это может свидетельствовать об угнетении аттракции нейтрофилов из сосудистого русла в легкие, что ведет к усилению повреждения легочных структур. Полученные результаты не противоречат данным литературы [5, 6, 8].

Вопрос о влиянии антибиотиков на окислительную активность альвеолярных макрофагов остается открытым и требует уточнения, т. к. результаты ис-

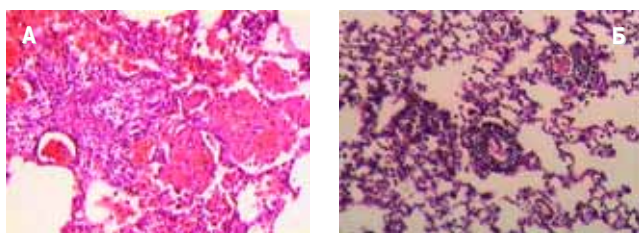


Рис. 1. А – обширные кровоизлияния в легочной ткани, клеточная инфильтрация, организация фибрина в альвеолах; окраска гематоксилином и эозином; $\times 180$. Б – инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами, васкулиты; окраска гематоксилином и эозином; $\times 180$

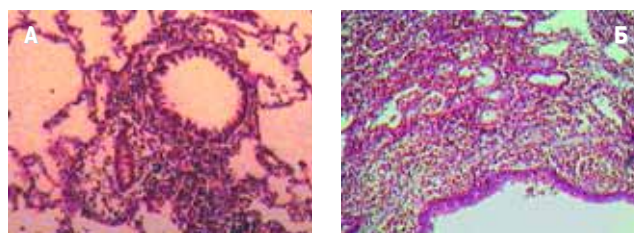


Рис. 2. А – расширение просветов альвеол, перибронхиальная и периваскулярная клеточная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином; $\times 180$. Б – выраженный фиброз, мелкокистозная перестройка легочной ткани, бронхолизация альвеолярного эпителия; окраска гематоксилином и эозином; $\times 140$

следования показали, что число свободных радикалов, продуцируемых макрофагами, уменьшалось при введении цефотаксима и увеличивалось под влиянием эритромицина, что не согласуется с мнением ряда авторов. Так, *M.T.Labro* [9] сообщает, что одним из механизмов противовоспалительного действия эритромицина является угнетение оксидативной активности фагоцитов.

На основании полученных результатов можно было бы ожидать торможения процесса развития альвеолита и последующего формирования фиброза. Однако данные гистологического исследования легких свидетельствуют о том, что на фоне применения антибиотиков сохранялись и даже становились более выраженными признаки токсического альвеолита. Кроме того, возникали признаки повреждения сосудистого русла легких, которые проявлялись очагами кровоизлияний и признаками васкулита.

Таким образом, на основании результатов функциональных и гистологических исследований можно сделать заключение о том, что при ИФА антибиотики ингибируют нейтрофильный компонент воспаления, неоднозначно действуют на оксидативную активность альвеолярных макрофагов, вызывают сосудистые повреждения, но не оказывают влияния на развитие пневмофиброза. В настоящее время нет достаточных оснований рекомендовать антибиотики в качестве лечебного средства при ИФА. Очевидно, что дальнейшие исследования позволят ответить на этот вопрос.

Литература

1. *Илькович М.М., Новикова Л.Н.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит. В кн.: Илькович М.М., Кокосов А.Н. (ред.). Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. СПб.: Нордмедиздат; 2005. 127–183.
2. *Lynch J.P. 3rd., White E., Flaherty K.* Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis. *Cur. Opin. Pulm. Med.* 2001; 7 (5): 298–308.
3. *Acharya P.S., Zisman D.A.* Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Pulm. Med.* 2001; 8 (6): 327–334.
4. *Илькович М.М., Новикова Л.Н.* Идиопатический фиброзирующий альвеолит (Болезнь Хаммена–Рича). В кн.: Илькович М.М. (ред.). Заболевания органов дыхания. СПб.: Нордмедиздат; 1998; т. 2: 117–161.
5. *Fujka M., Ye O., Ouchi H. et al.* Doxycycline attenuated pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50 (2): 739–743.
6. *Li Y.J., Azuma A., Usuki J. et al.* Preventive effect of erythromycin on experimental bleomycin-induced acute lung injury in rats. *Thorax* 1998; 53 (3): 186–189.
7. *Cohen M.S., Shirtey P.S., De Chatelet L.R.* Further evaluation of luminol-dependent luminescence in diagnosis of disorders of leucocyte oxidative metabolism: role of myeloperoxidase. *Clin. Chem.* 1983; 29 (3): 513–515.
8. *Dersa J., Padrones S., Manresa F.* Macrolides and lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. Monograph "Antibiotics and the Lung"* 2004; 9 (Monograph 28): 78–94.
9. *Labro M.T.* Interaction of antibacterial agents with host respiratory defences. *Eur. Respir. Monograph "Antibiotics and the Lung"* 2004; 9 (Monograph 28): 45–61.

Поступила 01.02.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-004-02

Диагностическое значение исследования экспирации эндогенных нелетучих веществ

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

V.A.Dobrykh, I.E.Mun, O.P.Gnatjuk

Diagnostic value of measurement of exhaled endogenous nonvolatile substances

Summary

The total amount of nonvolatile substances in exhaled breath condensate (EBC) is a biomarker of formation of dispersed aerosol in airways. Exhaled endogenous nonvolatile substances have been studied in 358 healthy persons and patients with respiratory, heart, and renal diseases. The exhalation of endogenous nonvolatile substances was not associated with gender but enhanced with aging. Smoking, acute period of pneumonia, and chronic renal insufficiency increased nonvolatile substances volume in EBC. Chronic heart failure and COPD reduced this parameter. Concentration of nonvolatile substances in EBC increased in all these diseases. Proposed diagnostic test could be useful for investigation of EBC.

Резюме

Суммарное количество нелетучих веществ в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) является биомаркером образования дисперсионного аэрозоля в дыхательных путях. Изучена экспирация эндогенных нелетучих веществ у 358 здоровых людей и больных с заболеваниями респираторной системы, сердца, почек. Установлено, что выведение нелетучих веществ не связано с полом обследуемых, но усиливается с возрастом. Курение, острый период заболевания пневмонией, хроническая почечная недостаточность увеличивают экспирацию нелетучих веществ. При сердечной недостаточности и ХОБЛ она снижается. Концентрация нелетучих веществ в КВВ при всех изученных заболеваниях была повышенной. Предлагаемый диагностический тест может быть полезным при исследовании компонентов КВВ.

Рост интереса к изучению конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), подтверждаемый многочисленными публикациями по данной теме, объясняется не только известными преимуществами получения этого биосубстрата, но и его большими потенциальными диагностическими возможностями. В частности, в докладе рабочей группы GOLD подтверждена перспективность исследования веществ, выделяющихся с выдыхаемым воздухом, в изучении ХОБЛ [1]. В последние годы на рынке медицинского оборудования в последние годы появились устройства, предназначенные для сбора конденсата.

В то же время изучение КВВ до сих пор не унифицировано, а методика получения, исследования и интерпретации характеристик эндогенных веществ, растворенных в КВВ, только формируется [2–5].

В последние годы проявился особый интерес к изучению образования на поверхности бронхов и альвеол и переноса потоком воздуха дисперсионного аэрозоля как носителя эндогенных нелетучих веществ (ЭНВ) — процесса, названного нами ранее (В.А.Добрых) диспергационным транспортом, включающим в себя не только образование аэрозоля при дыхании (микродиспергирование), но и крупных частиц при кашле (макродиспергирование) [3–8]. Как показали наши ранее проведенные исследования, количество диспергационного аэрозоля и соответственно объем ЭНВ в конденсате связаны с характером патологического процесса, показателями вентиляции, физическими свойствами бронхоальвеолярного содержимого [7].

Широкое использование КВВ в качестве биосубстрата для диагностических исследований при раз-

личных заболеваниях делает достаточно актуальной задачу сравнительной оценки суммарного количества ЭНВ при различных нозологиях и синдромах в клинике внутренних болезней. Такое исследование не только позволит выявить особенности функционирования микродиспергационного транспорта в условиях разной патологии, но и будет полезным с сугубо практической стороны, позволяя интерпретировать результаты изучения отдельных нелетучих компонентов КВВ при этих заболеваниях. Таким образом, сравнительное исследование суммарных объемов ЭНВ и их концентрации в КВВ имеет как преимущественно теоретическое (функционирование механизма микродиспергационного транспорта в физиологических условиях и при патологии), так и прикладное значение (более точный расчет и интерпретация экспирации отдельных нелетучих химических ингредиентов, присутствующих в КВВ).

Цель настоящего исследования — провести сравнительную оценку суммарного количества ЭНВ в КВВ у здоровых людей и больных с патологиями, способными влиять на свойства диспергационного аэрозоля (заболеваниями респираторной системы, хронической сердечной и почечной недостаточностью).

Материалы и методы

В исследовании участвовали 358 человек. Все исследования выполнялись при условии получения информированного согласия пациентов в лечебно-диагностических учреждениях г. Хабаровска в 2002–2006 гг. Среди них было 106 практически здо-

ровых некурящих волонтеров обоего пола (74 мужчины и 32 женщины) и 78 практически здоровых курящих мужчин (пациенты, проходящие медицинский осмотр в консультативно-диагностической поликлинике № 368 г. Хабаровска, студенты медицинского университета) в возрасте 19–72 лет (средний возраст – 28,7 года).

Группа пациентов мужского пола с заболеваниями бронхолегочной системы была представлена 23 больными, страдавшими хроническим бронхитом, связанным с табакокурением, вне обострения заболевания (средний возраст – 47,5 года) и 24 пациентами с ХОБЛ 2–3-й стадии заболевания вне фазы обострения (средний возраст – 66,2 года). Все пациенты в период исследования не страдали другими острыми или декомпенсированными хроническими заболеваниями внутренних органов. Диагностика заболеваний основывалась на существующих рекомендациях [1, 9, 10].

У 53 обследованных курящих молодых мужчин 18–24 лет (средний возраст – 20,2 года) с внебольничной пневмонией тяжелого и нетяжелого течения, находившихся на лечении в пульмонологических отделениях 301-го Окружного военного клинического госпиталя (ОВКГ), диагностика заболеваний проводилась в соответствии с существующими стандартами [11]. Во всех случаях диагноз пневмонии был подтвержден данными рентгенологического исследования. У каждого пациента получение конденсата и подсчет характеристик ЭНВ проводились дважды: в период обострения (2–3-й дни заболевания) и в период разрешения (10–12-й дни заболевания).

Обследованы 59 мужчин – пациентов кардиологического отделения 301-го ОВКГ и инфарктного отделения Краевой клинической больницы № 2 г. Хабаровска с синдромом хронической сердечной недостаточности, причиной которой явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Средний возраст пациентов составил 58,1 года. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями современной классификации ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [12, 13]. По результатам клиничко-лабораторного, электрокардиографического, соноскопического исследований у 21 пациента был обнаружен мелкоочаговый (Q-негативный) инфаркт миокарда, у 23 – стенокардия напряжения II, а у 15 – III функциональных классов. По критерию величины фракции выброса (ФВ) левого желудочка пациенты с ХСН были распределены на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу составили 30 больных с $ФВ \leq 0,55$, 2-ю – 29 пациентов с $ФВ > 0,55$. У всех пациентов на основании целенаправленного клинического и рентгенологического исследования были исключены острые и хронические заболевания респираторной системы. Сбор конденсата проводили на 4–8-й дни госпитализации в период общей стабилизации состояния обследуемых и отсутствия ангинозных приступов.

Исследование экспирации ЭНВ в динамике было выполнено у 15 больных с терминальной хроничес-

кой почечной недостаточностью (ХПН), развившейся в результате хронических воспалительных заболеваний почек, и находящихся на программном гемодиализе. У 12 из них причиной ХПН был хронический гломерулонефрит, у 1 – хронический пиелонефрит, у 2 – диабетический гломерулосклероз. Все обследованные были мужского пола, не курили, их средний возраст составил $46,5 \pm 3,4$ года. Получение конденсата осуществлялось до и после процедуры гемодиализа, выполнявшегося в нефрологическом отделении 1-й Краевой клинической больницы г. Хабаровска. На момент обследования у больных не было клинических симптомов острых заболеваний респираторной системы, а хроническая респираторная патология исключалась на основании предшествующего комплексного клиничко-рентгенологического обследования.

Сбор КВВ осуществляли с помощью портативного устройства (конденсатора), конструктивно близкого системам, применявшимся в других подобных работах [14–16]. Устройство представляло собой стеклянную колбу объемом 260 мл, охлаждаемую льдом до $0-3^{\circ}\text{C}$, что, как показали наши специальные исследования, достаточно для практически полного сбора ЭНВ [7]. Устройство включало в себя клапанную систему с одноразовыми фильтрами и собственно конденсатор паров. Система фильтров обеспечивала очищение воздуха от экзогенных летучих примесей, содержащихся во вдыхаемом воздухе, роль которых в загрязнении КВВ весьма существенна [4].

В процессе сбора КВВ осуществлялись меры по предотвращению попадания в конденсатор содержимого полости рта (предварительное прополаскивание рта и глотки дистиллированной водой, строгое удерживание мундштука в определенном положении, сглатывание слюны).

Сбор КВВ длился 10 мин, что позволяло получать в среднем 0,8 мл конденсата. Для подсчета ЭНВ полученный конденсат помещали на предметное стекло и испаряли при комнатной температуре, предохраняя с помощью специального экрана от попадания пылевых частиц, содержащихся в воздухе. Площадь сухого остатка, окрашенного по способу Романовского–Гимзы, определяли при микроскопировании частиц нелетучих веществ в 12 полях зрения на предметном стекле. На основании планиметрического "метода полей" по А.А. Глаголеву производился расчет площади, занятой ЭНВ [17]. Используя разработанную на образцах плазмы крови математическую модель соотношения площади и объема сухого остатка образца рассчитывали объем и, с учетом количества КВВ, – концентрацию ЭНВ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *Excel*. Рассчитывали средние величины, среднеквадратичные отклонения. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Парные корреляционные сопоставления проводились с использованием методов Пирсона и Спирмена.

Таблица

Влияние физиологических факторов и методических условий на количество экспируемых ЭНВ (мм³)

Фактор	1	2	p
Гендерная принадлежность (1 – мужчины, 2 – женщины)	0,47 ± 0,05 (n = 27)	0,58 ± 0,04 (n = 32)	> 0,05
Фаза менструального цикла (1 – фолликулиновая, 2 – лютеиновая)	0,57 ± 0,05 (n = 32)	0,60 ± 0,05 (n = 32)	> 0,05
Курение сигареты (1 – исходные данные, 2 – после курения)	0,63 ± 0,06 (n = 18)	0,99 ± 0,07 (n = 18)	< 0,05
Повторное исследование (1 – исходные, 2 – повторные данные)	0,66 ± 0,04 (n = 14)	0,55 ± 0,07 (n = 14)	> 0,05
Использование носового зажима (1 – без зажима, 2 – с зажимом)	0,75 ± 0,10 (n = 15)	0,83 ± 0,12 (n = 15)	> 0,05

Результаты и обсуждение

Исследование характеристик ЭНВ у здоровых некурящих людей молодого возраста показало, что за 10 мин спокойного дыхания экспируется, как правило, 0,4–0,8 мм³ ЭНВ. Изучая у этой категории лиц связь с экспирацией ЭНВ методических условий получения КВВ и ряда физиологических факторов, мы пришли к результатам, представленным в таблице.

Как следует из приведенных в таблице данных, экспирация ЭНВ у лиц молодого возраста не зависела от их гендерной принадлежности, а у женщин – от фазы менструального цикла, как и от использования носового зажима и повторения процедуры исследования. Выкуривание сигареты увеличивало объем экспируемых ЭНВ.

Влияние возрастного фактора и длительного табакокурения на экспирацию ЭНВ было не столь однозначным (рис. 1).

Представленные на рис. 1 данные свидетельствуют о повышении экспирации ЭНВ с возрастом у некурящих мужчин. Проведение корреляционного анализа выявило высокую достоверность этой тенденции: $r = 0,54$ ($n = 74$; $p < 0,01$). У курящих лиц в возрасте до 45 лет, в сравнении с некурящими, экспирация ЭНВ усиливается ($p < 0,02$), а после 45 лет влияние фактора курения отсутствует.

Проводя сравнительную оценку особенностей экспирации ЭНВ при заболеваниях респираторной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, мы сопоставляли полученные показатели с аналогичными характеристиками у практически здоровых

лиц контрольных групп, сопоставимых с представителями основных групп по возрасту и параметрам табакокурения. Результаты представлены на рис. 2.

Как показано на рис. 2, объем экспируемых ЭНВ при спокойном дыхании при разных патологических процессах существенно различается. Превышение нормальных значений объема ЭНВ ($0,61 \pm 0,03$ мм³) отмечено у больных хроническим бронхитом ($0,76 \pm 0,04$ мм³), пневмонией в период разгара заболевания ($0,82 \pm 0,04$ мм³), при ХПН до проведения процедуры гемодиализа ($0,90 \pm 0,06$ мм³). Снижение уровня ЭНВ имеет место у больных ХОБЛ ($0,51 \pm 0,03$ мм³) и у пациентов с ИБС в подгруппе с низкими значениями ФВ левого желудочка ($0,51 \pm 0,02$ мм³). В других сравниваемых группах (больные с пневмонией в стадии разрешения инфильтрата, подгруппа пациентов с ХСН с более высокими показателями ФВ, больные с ХПН после гемодиализа) объем экспируемых ЭНВ достоверно не отличался от аналогичного показателя в группе контроля.

Концентрация ЭНВ в сравниваемых группах варьировала более резко и была достоверно увеличенной в сравнении с показателями контрольной группы ($0,110 \pm 0,006$ %), здоровых курильщиков ($0,130 \pm 0,004$ %), больных пневмонией в период обострения ($0,19 \pm 0,01$ %), пациентов с ХОБЛ ($0,16 \pm 0,01$ %), ИБС ($0,22 \pm 0,02$ %) и ХПН ($0,18 \pm 0,02$ %). Снижение этого показателя по сравнению с контрольными данными не отмечено ни в одной из сравниваемых групп.

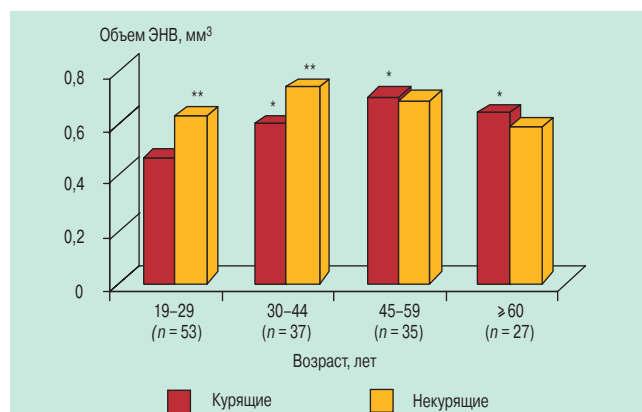


Рис. 1. Экспирация ЭНВ у мужчин без признаков респираторной патологии

Примечание: * – достоверные различия с группой некурящих, ** – различия между курящими и некурящими в одной возрастной группе.

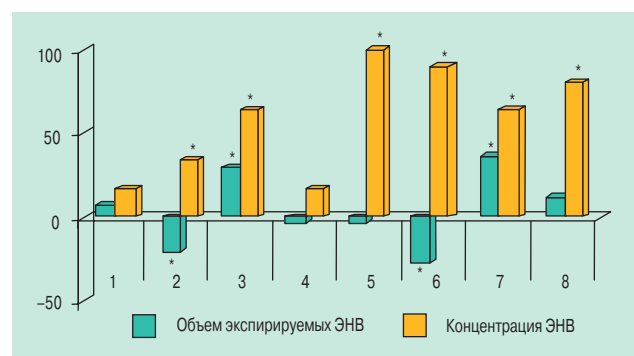


Рис. 2. Изменения объема и концентрации ЭНВ при болезнях респираторной, сердечнососудистой и мочевыделительной систем (% от аналогичных показателей в группе контроля)

Примечание: 1 – показатели ЭНВ у больных хроническим бронхитом, 2 – у больных ХОБЛ, 3 – у больных пневмонией в период обострения, 4 – у больных пневмонией в период разрешения, 5 – у больных ИБС с нормальными параметрами фракции выброса левого желудочка, 6 – у больных ИБС со сниженной фракцией выброса, 7 – у больных с ХПН до гемодиализа, 8 – у тех же больных после гемодиализа. * – $p < 0,05$ (статистически значимые различия с соответствующими показателями в контрольной группе).

Корреляционный анализ обнаружил связь экспирации ЭНВ с некоторыми важными лабораторными и функциональными параметрами, отражающими степень функциональных нарушений у пациентов в обследованных группах. Так, в объединенной группе больных хроническим бронхитом и ХОБЛ была выявлена достоверная связь объема ЭНВ с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) ($r = 0,46$; $p < 0,01$), в группе больных ИБС — с величиной ФВ ($r = 0,42$; $p < 0,01$), в группе больных ХПН — с уровнем гиперкалиемии ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что количество экспирируемых ЭНВ существенно варьирует при ряде заболеваний, достигая в отдельных случаях почти 2-кратной разницы (у больных ХПН и ИБС). Высокие значения объема ЭНВ в период разгара пневмонии могут быть следствием изменения физических характеристик бронхоальвеолярного содержимого, облегчающих процессы диспергирования в условиях воспаления (снижение его адгезивности и упругости за счет действия нейтрофильных и макрофагальных протеиназ и усиления трансудации [18]). Снижение экспирации ЭНВ при ХОБЛ, связанное с уровнем ОФВ₁, вероятно, является производным существенного ограничения скорости воздушного потока и изменения физических свойств бронхоальвеолярного содержимого, в частности усиления адгезивности за счет снижения продукции сурфактанта, что характерно для поздних стадий заболевания [19]. Уменьшение экспирации ЭНВ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, возможно, также связано с вторичными вентиляционными и бронхиальными дискриническими нарушениями. У пациентов с ХПН выявленные отклонения, очевидно, можно объяснить ростом в жидкостях и тканях, в том числе и в бронхоальвеолярном содержимом и соответственно в диспергируемых аэрозольных частицах, количества нелетучих соединений азота и других метаболитов. Повышенная экспирация ЭНВ у этих пациентов, таким образом, является своеобразной компенсаторной реакцией на снижение выделительной функции почек.

Обнаруженная нами разница в повышении концентраций ЭНВ в сравниваемых группах ($v \geq 2$ раз), на наш взгляд, является фактором возможных ошибок при интерпретации тех или иных отклонений концентрации отдельных ЭНВ в конденсате. Так, обнаруженное нами значительное повышение концентрации ЭНВ у больных ИБС происходит при существенном снижении их общего объема. Подобная зависимость может сформировать противоположные точки зрения на содержание в КВВ отдельных нелетучих компонентов у этой категории пациентов в зависимости от того, рассчитывается ли общее количество вещества или его концентрация.

Таким образом, подсчет суммарного количества и концентрации экспирируемых ЭНВ может стать полезным тестом в диагностике нарушений процесса микродиспергирования бронхоальвеолярного содержимого при ряде заболеваний внутренних органов.

Заключение

Опираясь на результаты ряда исследований и собственный длительный опыт изучения нелетучих компонентов КВВ [2, 4, 5, 7, 8], мы можем представить несколько общих положений, касающихся исследования микропримесей КВВ.

1. При оценке и интерпретации содержания в конденсате различного рода эндогенных веществ необходимо учитывать их способность (или неспособность) перемещаться с поверхности альвеол и дыхательных путей в воздушное пространство в виде отдельных молекул (летучесть — способность к испарению, или нелетучесть как отсутствие такого свойства), поскольку эти вещества попадают в КВВ посредством разных физических механизмов.
2. Более информативен расчет суммарного количества экспирируемых веществ, а не их концентрации, которая сильно зависит от переменного процесса конденсации паров воды при сборе КВВ.
3. Содержание любого ЭНВ в КВВ зависит не только от его концентрации в жидкости бронхоальвеолярного пространства, но и от количества образующегося при дыхании диспергационного аэрозоля.
4. Суммарный объем экспирируемых ЭНВ является количественным эквивалентом формирования и транспорта диспергационного аэрозоля при дыхании.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701. April 2001: 1–100. Updated 2003. GOLD website (www.goldcopd.com). Accessed 2 December 2004. The updated 2005 reports available on www.goldcopd.com.
2. *Risby T.H.* Further discussions on breath condensate analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1301–1302.
3. *Kharitonov S.A.* Exhaled markers of inflammatory lung disease ready for routine monitoring? *Swiss Med. Wkly* 2004; 134: 175–192.
4. *Добрых В.А., Мун И.Е.* Некоторые методические проблемы изучения конденсата выдыхаемого воздуха при патологии органов дыхания. *Пробл. туб.* 2005; 3: 33–35.
5. *Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В. и др.* Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха. *Пульмонология* 2006; 2: 53–55.
6. *Garey K.W., Neuhauser M.M., Robbins R.A.* Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Chest* 2004; 125 (1): 22–26.
7. *Добрых В.А.* Диспергационный транспорт и физические свойства бронхолегочного содержимого у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. Л.; 1989.
8. *Horvath I.* Exhaled breath condensate contains more than only volatiles. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 187–188.
9. *Чучалин А.Г. (ред.)* Хроническая обструктивная болезнь легких (федеральная программа): Практик. руководство

- для врачей. 2-е изд. М.: НИИ пульмонологии МЗ РФ; 2004.
10. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк. Тер. архив 2000; 3: 75–77.
 11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. (ред.) Внебольничная пневмония у взрослых: Практ. рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.: Атмосфера; 2003.
 12. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. Consilium Medicum 2002; 3: 35–37.
 13. Ковалев Ю.Р. (ред.). Кардиология в вопросах и ответах. СПб: Фолиант; 2002.
 14. Исакова В.Н. Физические свойства конденсата выдыхаемого воздуха у больных с патологией внутренних органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 1997.
 15. Гончарова В.А., Борисенко Л.В., Доценко Е.К. Показатели калликреин-кининовой системы крови и биохимический состав конденсата влаги выдыхаемого воздуха у больных острым бронхитом. Клини. мед. 1996; 7: 46–48.
 16. Таганович А.Д. Получение конденсата выдыхаемого воздуха и анализ маркеров заболеваний легких. Белорус. мед. журн. 2002; 2: 4–10.
 17. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. М: Медицина; 1990.
 18. Мукоактивная терапия / Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. М.: Атмосфера; 2006. 21–23.
 19. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 2000. 371–377.

Поступила 05.04.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-008.7-074

Г.А.Любимов¹, И.М.Скобелева¹, Г.М.Сахарова², А.В.Суворов¹

К вопросу об информативности кривой "поток–объем" форсированного выдоха

1 – Институт механики МГУ, г. Москва;

2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, г. Москва

G.A.Lyubimov, I.M.Skobeleva, G.M.Sakharova, A.V.Suvorov

To the informative value of flow-volume curve in forced expiration

Summary

This report introduces a mathematical model of forced expiration to analyze pulmonary function. Results of 3-year lung function monitoring of an ex-smoker have been shown in the paper. Actual values of lung volumes and airway resistance were used for modeling. The computerized data were compared to the flow-volume curve parameters and lung volumes measured during the forced expiration. Weak correlation between the "flow-volume" curve parameters and the time after quitting smoking together with significant change in the lung volumes and the airway resistance seen in the study could be due to some processes which have not been followed in this study (lung compliance, airway resistance at forced expiration, and elastic properties of airway walls). The results demonstrated that mathematical models could increase informative value of pulmonary functional tests. In addition, the model could emphasize additional functional tests for better diagnostic usefulness of functional investigations.

Резюме

Приводится пример использования разработанной авторами ранее математической модели форсированного выдоха для анализа результатов пульмонологических функциональных тестов. Анализируются результаты 3-летнего исследования параметров легких пациента, прекратившего курение. При расчетах в качестве параметров модели задавались измеренные величины характерных легочных объемов и сопротивление дыхательных путей. Сопоставление результатов расчета с опытными данными осуществлялось по значениям характерных для кривой "поток–объем" скоростей и изменениям объема легких в течение форсированного выдоха. Расчеты показали, что наблюдаемая слабая зависимость формы кривой "поток–объем" от времени, прошедшего с момента прекращения курения, при заметных изменениях характерных легочных объемов и сопротивления дыхательных путей может быть связана с изменением параметров, не контролировавшихся во время данного исследования (растяжимость легких, параметры, определяющие сопротивление дыхательных путей при форсированных маневрах, упругие свойства стенок дыхательных путей). Полученные в работе результаты показывают, что привлечение математических моделей легких может существенно повысить информативность стандартных пульмонологических тестов. Кроме того, модельные расчеты позволяют повысить диагностическую достоверность выводов функционального исследования.

Тест форсированного выдоха, результатом которого является кривая "поток–объем", – один из самых распространенных методов в практике пульмонологического исследования. Внешний качественный вид этой кривой, а также набор числовых параметров, связанных с ее формой, служат для оценки состояния аппарата дыхания и используются при определении характера патологии легких и области ее локализации.

Известно, что у здоровых людей кривая "поток–объем" может иметь различный вид, даже если вариации ее формы лежат в пределах нормы. Другое обстоятельство, снижающее диагностическую ценность кривой "поток–объем", заключается в том, что ее форма зависит от многих физических механизмов, определяющих скорость потока воздуха (упругих свойств стенок трахеи и бронхов, эластичности паренхимы, величины усилия мышц выдоха и т. д.), а также от неоднородности физических свойств паренхимы и бронхиального дерева, которая может проявляться даже у здоровых людей в силу особенностей анатомического строения легких. В связи с этим можно ожидать, что одна и та же качественная форма кривой "поток–объем" с близкими значениями связанных с ней показателей может соответствовать лег-

ким с существенно различными физическими свойствами, определяемыми их структурой, формой и локализацией патологии, а также способностью обследуемого выполнять маневр форсированного выдоха.

Описанные обстоятельства делают актуальным, с точки зрения повышения информативности данного теста, построение математической модели легких, достаточно полно отражающей физические процессы, сопровождающие форсированный выдох. Численный анализ такой модели, а также сопоставление результатов расчета с данными ряда функциональных тестов (спирометрия, тест с форсированным выдохом, плетизмография всего тела и т. д.), полученными у конкретного обследуемого, позволят выявить и оценить физические параметры, которые характеризуют легкие данного человека и определяют вид его индивидуальной кривой "поток–объем". Кроме того, такое сопоставление сделает возможным оценить значения физических параметров легких, которые трудно (или невозможно) измерить непосредственно (например, упругие свойства стенок трахеи и бронхов).

Примеры математических моделей, описывающих маневр форсированного выдоха, были представлены ранее [1, 2]. В настоящей работе эти модели

используются для описания динамики восстановления свойств легких человека, бросившего курить.

Материалы и методы

Анализу были подвергнуты результаты измерения параметров внешнего дыхания, характеризующие биомеханику дыхания, и их изменения в процессе восстановления легких после прекращения табакокурения. Основанием для проведения выполненного нами анализа послужило то обстоятельство, что форма кривой "поток—объем" форсированного выдоха у данного обследуемого существенно отличалась от нормы и не имела значительной положительной динамики.

Из анамнеза обследуемого известно, что курить он начал в возрасте 25 лет и курил на протяжении 25 лет в количестве около 20 сигарет в день. До этого он активно занимался плаванием, и его респираторная система имела высокие функциональные резервы. Перед прекращением курения его возраст составлял 50 лет, рост — 174 см, вес — 64 кг, физическая работоспособность была средней, показатели гемодинамики, оксигенации крови, а также газового состава и кислотно-основного баланса крови находились в пределах нормы.

Обследуемый бросил курить, в течение 3 месяцев применяя препарат Никоретте, практически не оказывающий отрицательного влияния на легкие и, следовательно, на функциональные параметры, характеризующие внешнее дыхание. Вместе с тем, на начальных этапах бросания курить (первые 2–3 недели) имело место увеличение количества мокроты и некоторое усиление кашля. Со стороны сердечно-сосудистой системы почти месяц наблюдалось усиление вегето-сосудистой дистонии (брадикардия до 48 в минуту и снижение артериального давления до 90 / 50 мм рт. ст.). Главные субъективные ощущения касались нервной системы: в первые 3 месяца отмечалась депрессия. В целом положительная динамика стала, по мнению обследуемого, проявляться только через 3 месяца, что выразилось в "улучшении" настроения и дыхания ("стало свободнее"). Одновременно наблюдалась прибавка в весе.

Объективная оценка функционального состояния внешнего дыхания была получена с помощью комплекса приборов *Erich Jaeger* (Германия). Параметры спокойного дыхания регистрировались с помощью бодиплетизмографической камеры в положении сидя в 1-й половине дня и не ранее чем через 2 ч после приема пищи.

Все легочные объемы и скоростные показатели приводили к стандартным условиям (BTPS). Полученные результаты сопоставлялись с должными величинами ECCU [3]. Различия между должными и фактическими величинами, выраженные в процентах, служили основанием интерпретации, принятой в клинической практике [4].

Измеренные значения параметров, представляющих интерес для данного исследования, и их отношение к должным величинам приведены в табл. 1.

Результаты

Всего было выполнено 8 исследований: непосредственно перед прекращением табакокурения, несколько раз в течение года после прекращения и через 3 года после прекращения.

На рис. 1 приведена кривая "поток—объем" для исследования А (перед прекращением курения) и отмечены точки, характеризующие кривые "поток—объем" в исследованиях В–D. Исследование В проводили через 2 недели после прекращения курения, С — через 5 месяцев, D — через 3 года.

Данные, приведенные в табл. 1 и на рис. 1, показывают, что в течение всего периода наблюдений кривая "поток—объем" не претерпела значительных изменений. Она имеет характерный узкий пик в области максимальной скорости выдоха, что придает ей вид вогнутой кривой с существенно сниженными скоростями 2-й половины выдоха ($FEF_{25, 50, 75}$).

Если оценивать эти данные с позиций современной клинической практики [4, 5], то надо заключить, что в течение всего периода исследования имелись нарушения обструктивного характера, которые, возможно, и явились результатом курения, а также изменения эластических свойств легких. Однако следует обратить внимание на 2 обстоятельства. Во-

Таблица 1
Значения параметров и их отношение к должным величинам

	FVC	TLC	RV	VC	PEF	FEF ₂₅	FEF ₅₀	FEF ₇₅	a _{tot}	
A	5,50	8,88	3,01	5,87	9,58	5,24	2,75	1,28	0,251	Единицы измерения
	125	130	140	129	110	69,2	58,7	67,5	83,7	%долж.
B	5,34	8,23	2,57	5,66	10,3	5,13	2,70	1,12	0,187	Единицы измерения
	122	121	119	124	118	67,7	57,6	62,1	62,3	%долж.
C	5,37	7,67	2,12	5,55	10,4	5,09	2,85	1,37	0,310	Единицы измерения
	123	112	97,7	122	120	67,5	61,2	73,2	103	%долж.
D	4,41	8,29	2,75	5,38	9,26	5,25	2,95	1,60	0,130	Единицы измерения
	101,60	120,20	124,60	117,70	108	69,8	63,9	82,1	43,3	%долж.

Примечание: А – исследование перед прекращением курения; В – исследование через 2 недели после прекращения курения; С – исследование через 5 месяцев после прекращения курения; D – исследование через три года после прекращения курения. FVC (л) – функциональная остаточная емкость легких; TLC (л) – общая емкость легких; RV (л) – остаточный объем; VC (л) – жизненная емкость легких; PEF (л/с) – максимальная скорость выдоха; FEF_{25, 50, 75} (л/с) – форсированный экспираторный поток в моменты выдоха 25, 50, 75 % от VC; a_{tot} – гидравлическое сопротивление дыхательных путей при спокойном дыхании (кПа × с/л).

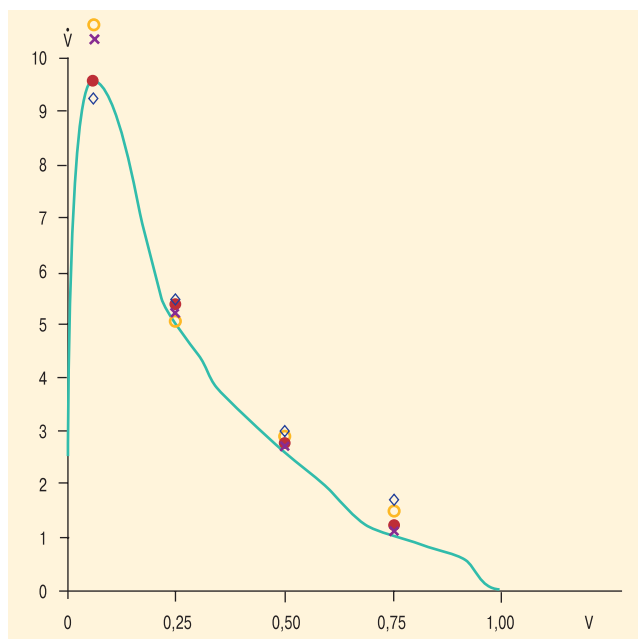


Рис. 1. Кривая "поток—объем" для исследования А и характерные точки аналогичных кривых для исследований А (●), В (×), С (○), D (◇)

Примечание: V — отношение текущего объема выдоха к жизненной емкости легких; $\dot{V}$ — объемная скорость, измеренная у рта обследуемого.

первых, во всех исследованиях измеренное сопротивление находится в пределах нормы. Следовательно, вывод о том, что обструкция является причиной понижения скоростей второй половины выдоха, должен опираться на исследование сопротивления относительно мелких дыхательных путей при форсированном дыхании. Ниже этот вопрос будет обсужден на основе общего закона сопротивления дыхательных путей [6]. Во-вторых, обратим внимание на высокое значение FVC в 3 первых исследованиях и его сильное уменьшение в течение 2 лет перед последним исследованием. Это обстоятельство может быть связано с существенным уменьшением эластической тяги легких (увеличение растяжимости легких C_d), которое может определяться курением. В течение длительного срока перед последним исследованием эластичность легких могла восстановиться.

Поскольку вид кривой "поток—объем" форсированного выдоха зависит от многих физических параметров, характеризующих легкие и дыхательный маневр, трудно ожидать, что зарегистрированное отклонение ее от нормы определяется изменением только одного из них. В условиях многопараметрической зависимости результата исследования существенную помощь в трактовке его результатов может оказать математическое моделирование изучаемого процесса.

Математическое моделирование

Для оценки значений параметров, характеризующих легкие и дыхательный маневр и обеспечивающих зарегистрированный вид кривой "поток—объем", была проведена серия расчетов процесса форсированного выдоха на базе простейшей модели однородных лег-

ких [1]. При ее построении предполагается, что паренхима легких и система внутрилегочных дыхательных путей однородны по своим физическим свойствам. В этом случае легкие можно моделировать одним упругим объемом, соединенным с внегрудными дыхательными путями воздухопроводом, характеризующимся одним гидравлическим сопротивлением R_{tot} .

При моделировании внутригрудных внелегочных дыхательных путей учитывается эффект возможного их динамического сжатия и, следовательно, появления дополнительного сопротивления R_s этой части воздухоносного тракта. Таким образом, суммарное сопротивление воздухоносного тракта R_{tot} представляется в виде суммы $R_{tot} = R + R_s$, где R — сопротивление внутрилегочных дыхательных путей, которое при форсированных маневрах выражается следующим соотношением:

$$R = \frac{a_{tot}}{1 - b\dot{V}},$$

где a_{tot} — гидравлическое сопротивление дыхательных путей при спокойном дыхании, которое обычно измеряется при пульмонологических обследованиях, $\dot{V}$ — объемная скорость, измеренная у рта испытуемого, b — параметр нелинейности сопротивления, который может быть выявлен экспериментально [6, 7], но обычно не измеряется из-за сложности этого эксперимента. Величина b определяет предельно достижимую скорость выдоха из системы внутрилегочных дыхательных путей ($\dot{V}_{пред} = 1/b$), при которой сопротивление внутрилегочных дыхательных путей стремится к бесконечности [6]. В действительности предельная скорость при форсированном выдохе (т. е. максимальная скорость форсированного выдоха $PEF < \dot{V}_{пред}$) не достигается из-за того, что при скоростях, близких к максимальной, последовательно с сопротивлением R в воздухоносном тракте нарастает дополнительное сопротивление R_s , связанное с динамическим уменьшением проходного сечения трахеи.

Величину дополнительного динамического сопротивления R_s также вычисляли по ранее описанной методике [8]. Это значение существенно зависит от относительного сужения трахеи в процессе форсированного выдоха $a = A/A_0$, где A — фактическое проходное сечение трахеи, A_0 — проходное сечение трахеи при большом положительном трансмуральном давлении на ее стенке. Зависимость величины a от трансмурального давления $\alpha = f(p_m)$ определяется упругими свойствами задней стенки трахеи, деформация (прогиб) которой при больших отрицательных трансмуральных давлениях $p_m = p_l - pp_l$, где p_l — давление в трахее, pp_l — плевроальное давление, приводит к уменьшению проходного сечения трахеи и росту сопротивления в этой части воздухоносного тракта.

Функция $\alpha = f(p_m)$ представляет собой физическую характеристику трахеи обследуемого. Ее непосредственное экспериментальное определение *in vivo* сегодня невозможно. В данном исследовании вид этой функции подбирали из условия соответствия расчетной и регистрируемой кривых "поток—объем".

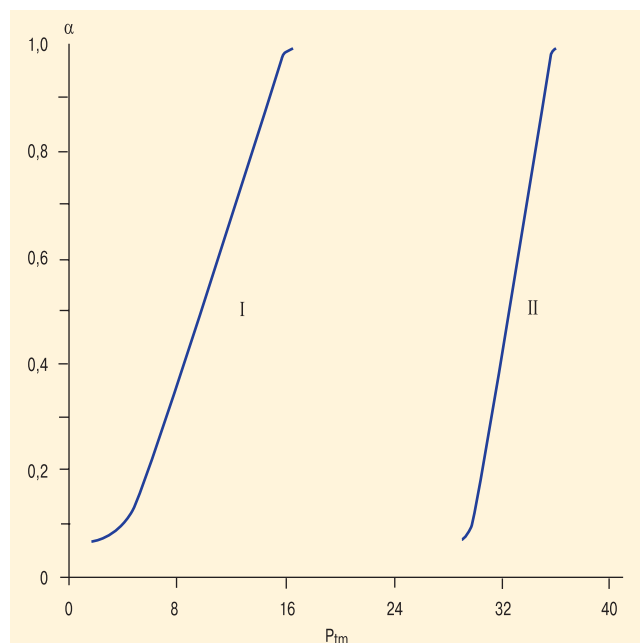


Рис. 2. Зависимости $\alpha = f(p_{tm})$ для трахеи, использовавшиеся в расчетах для исследований А (кривая 1) и В (кривая 2) на базе модели однородных легких

Такие зависимости $\alpha = f(p_{tm})$ приведены для примера на рис. 2.

В рамках описанной модели определим сначала возможные величины значений параметров, обеспечивающих свойства кривой "поток—объем", зарегистрированной в исследовании А. В расчетах задавались измеренные величины сопротивления $atot$ дыхательных путей при спокойном дыхании, полная емкость легких TLC и функциональная остаточная емкость. Остальные параметры, характеризующие модель, подбирались таким образом, чтобы рассчитанная кривая "поток—объем" и связанные с ней параметры V_{max} (PEF), $\dot{V}_{25}$, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{75}$ ($FEF_{25, 50, 75}$), а также измеренные величины жизненной емкости легких VC , остаточного объема RV и зависимость изменения объема легких от времени были близки к показателям, полученным в исследовании А.

Во всех расчетах, описываемых ниже, растяжимость грудной клетки принималась равной 0,2 л/см H_2O , т. е. близкой к норме, и не варьировалась. При этом величина растяжимости легких Sl опреде-

лялась из условия равенства величины функциональной остаточной емкости модели и измеренной величины функциональной остаточной емкости обследуемого.

В этих предположениях форма кривой "поток—объем" для модели зависит только от упругих свойств податливой задней стенки трахеи и параметров, характеризующих величину и развитие во времени силового воздействия дыхательной мускулатуры [1].

Многочисленные расчеты, проведенные по описанной схеме, показали, что, если использовать связь между величиной площади проходного сечения трахеи a и трансмуральным давлением на стенках трахеи p_{tm} , представленную кривой 1 на рис. 2, то рассчитанная в рамках модели однородных легких кривая "поток—объем" практически совпадает с кривой "поток—объем", соответствующей исследованию А перед прекращением курения (табл. 2).

Поступая так же, как и в предыдущем случае, получаем, что расчетная кривая для исследования В соответствует зарегистрированной, если задаваемые в расчете параметры совпадают с их измеренными значениями (упругие свойства задней стенки трахеи описываются кривой 2 на рис. 2).

Проанализируем и сравним параметры моделей, описывающих исследования А и В (табл. 2 и 3). Прежде всего, согласно модельным расчетам за период времени между 2 исследованиями FVC несколько уменьшилась, что привело к естественному уменьшению растяжимости легкого Sl в исследовании В. Незначительно изменились параметр b и показатели, характеризующие усилие дыхательных мышц (не приведены в таблицах). Однако сильно изменилась кривая $\alpha(p_{tm})$, характеризующая в модели упругие свойства задней стенки трахеи (ср. кривые 1 и 2 на рис. 2).

Можно было бы трактовать изменение растяжимости легких и упругих свойств задней стенки трахеи как следствие изменения этих физических характеристик после прекращения курения. Однако полученное из расчета изменение упругих свойств трахеи оказывается неприемлемым с физической точки зрения. Действительно, если принять, что упругость стенки трахеи у пациента такова, как

Таблица 2
Значения, рассчитанные в рамках моделей однородных и неоднородных легких

	FVC	TLC	RV	VC	PEF	FEF ₂₅	FEF ₅₀	FEF ₇₅	FEV ₁	
A	5,50	8,88	3,01	5,87	9,58	5,24	2,75	1,28	3,96	Единицы измерения
	5,50	8,85	3,00	5,85	9,59	5,10	2,60	1,10	3,75	Модель неоднородных легких
	5,50	8,85	3,00	5,85	9,58	5,10	2,50	1,02	3,70	Модель однородных легких
B	5,34	8,23	2,57	5,66	10,3	5,13	2,70	1,12	3,80	Единицы измерения
	5,34	8,23	2,90	5,33	10,3	5,25	3,00	1,38	3,67	Модель неоднородных легких
	5,34	8,23	3,00	5,23	10,4	5,08	2,50	0,90	3,43	Модель однородных легких
C	5,37	7,67	2,12	5,55	10,4	5,09	2,85	1,37	3,88	Единицы измерения
	5,37	7,67	2,70	4,99	10,3	5,00	2,65	1,53	3,47	Модель неоднородных легких
D	4,41	8,29	2,75	5,38	9,26	5,25	2,95	1,60	3,85	Единицы измерения
	4,41	8,23	2,75	5,47	9,26	5,03	3,17	1,73	3,88	Модель неоднородных легких

Примечание: FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (л).

предписывается кривой 2 на рис. 2, тогда необходимо принять, что при спокойном дыхании, когда объем легких близок к функциональной остаточной емкости, а трансмуральное давление составляет порядка 15 см H_2O и изменяется в пределах 1–2 см H_2O , проходное сечение трахеи практически полностью перекрыто задней стенкой ($\alpha \approx 0,1$). При этом сопротивление воздухоносного тракта при спокойном дыхании будет определяться суммой $a_{tot} + R_s$ (a_{tot} – сопротивление внутрилегочных дыхательных путей, R_s – сопротивление трахеи) и окажется существенно больше, чем измеренная в исследовании В величина a_{tot} .

Следовательно, несмотря на то, что модель однородных легких при некоторых сочетаниях значений

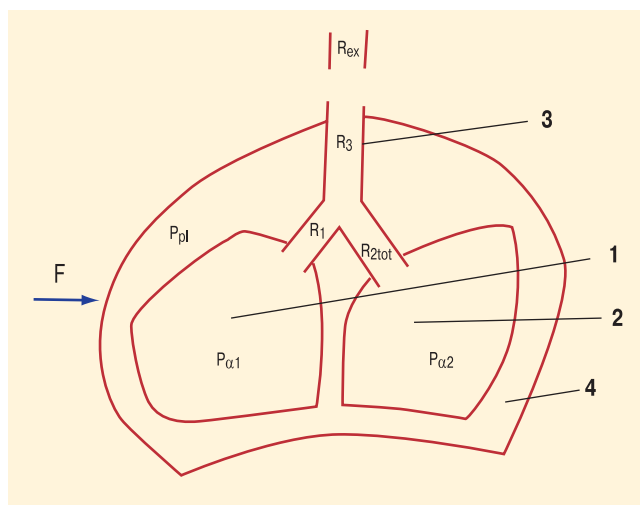


Рис. 3. Двухкомпонентная модель легких

Примечание: 1 – грудная клетка; 2 – компоненты легких, альвеолярное давление в которых равно $p_{\alpha 1}$ и $p_{\alpha 2}$ соответственно; 3 – модель воздухоносного тракта (R_1 , R_{2tot} , R_3 , R_{ex} – сопротивления различных элементов этого тракта; 4 – плевральная полость с давлением p_{pl} ; F – сила, развиваемая дыхательной мускулатурой и приложенная к грудной клетке.

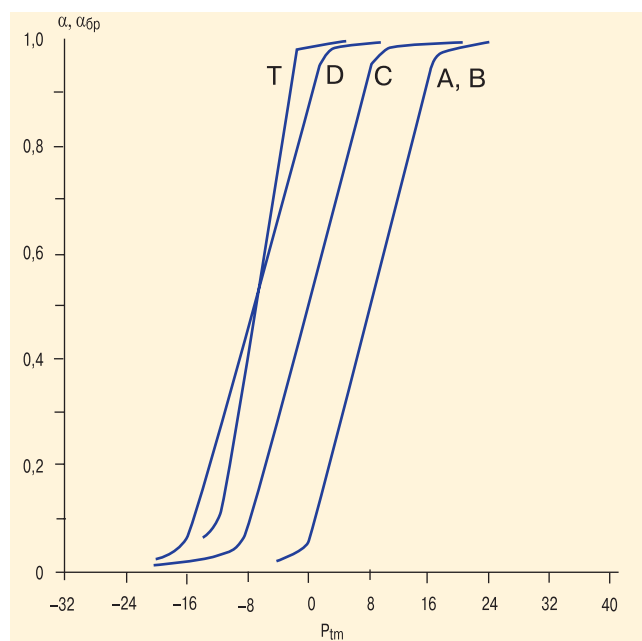


Рис. 4. Зависимость между проходным сечением α трахеи (Т) и податливого бронха $\alpha_{бр}$ от трансмурального давления на их стенке p_{tm} . Примечание: А, В, С, D, Т – кривые для бронха в соответствующем варианте расчета.

физических параметров описывает кривые "поток–объем", близкие к регистрируемым, ее нельзя считать моделью легких обследуемого. В связи с этим была предпринята попытка описать всю совокупность исследований в рамках модели неоднородного легкого [2].

Рассмотрим модель, в которой неоднородность связана с распределением сопротивлений дыхательных путей. Для этого используем двухкомпонентную модель (рис. 3), в которой легкие представляются 2 одинаковыми по величине и физическим свойствам объемами, причем модель бронха, ведущего к одной из компонент (2 на рис. 3), учитывает возможность его динамического сжатия во время дыхания. Податливый бронх описывается аналогично трахее. Однако в связи с различиями в строении стенок трахеи и бронха кривая $a_{бр} = f_{бр}(p_{tm})$, описывающая упругие свойства бронха, может отличаться от кривой $\alpha = f(p_{tm})$ для трахеи, хотя их качественный вид одинаков: в некоторой области трансмуральных давлений теряется устойчивость стенок такого бронха и его проходное сечение уменьшается (рис. 4). Будем считать, что свойства внутрилегочных дыхательных путей в обеих компонентах легких одинаковы.

Результаты расчетов в рамках модели неоднородного легкого для условий всех 4 исследований А, В, С, D представлены в табл. 2. Как видно, расчетные кривые "поток–объем" практически совпадают с регистрируемыми. Для всех 4 вариантов расчета упругие свойства трахеи одинаковы (кривая Т на рис. 4). Упругие свойства податливого бронха (функция $a_{бр} = f_{бр}(p_{tm})$) для вариантов А и В одинаковы. При переходе от варианта В к С и от С к D использовались модели более жестких податливых бронхов (рис. 4).

Дополнительным фактом, свидетельствующим в пользу соответствия модели легким обследуемого,

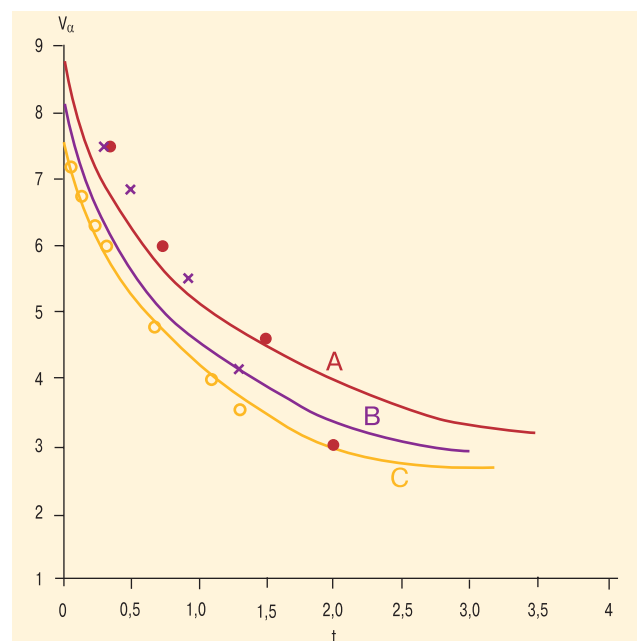


Рис. 5. Зависимости объема легких в процессе выдоха (V_{α}) от времени (t) для исследований А (●), В (×), С (○)

является сопоставление расчетных и полученных в исследованиях зависимостей объема легких в процессе форсированного выдоха V_a от времени t (функция $V_a(t)$), представленное на рис. 5. Как видно, для исследований А, В, С расчетная зависимость $V_a(t)$ довольно хорошо согласуется с регистрируемой. Для исследования D такое сопоставление выполнить не удалось. Обратим внимание на то, что кривые $V_a(t)$ для различных исследований существенно различаются, хотя кривые "поток–объем" практически совпадают.

Обсуждение

Обсудим результаты проведенных расчетов, приняв, что использованная модель легких по своим свойствам соответствует легким испытуемого. В этом случае изменение физических параметров, характеризующих модель, при переходе от варианта А к варианту В, от В к С и от С к D должно соответствовать изменению этих параметров для легких испытуемого в процессе восстановления свойств легких после прекращения курения.

Длительный период курения привел к тому, что легкие испытуемого существенно изменились по сравнению с нормой, что выразилось в нарушении свойств различных тканей легких. Прежде всего в 2 раза увеличился коэффициент растяжимости легких, что свидетельствует о потере паренхимой эластических свойств (табл. 3). В норме для мужчин $C_l = 0,15$ л/см H_2O [9]. Во-вторых, увеличилась по отношению к норме жесткость мелких внутрилегочных дыхательных путей, с чем связана их меньшая деформируемость в процессе форсированного выдоха. Это свойство дыхательных путей характеризуется параметром b в законе сопротивления (1). В норме $b \sim 0,1$ с/л [6]. Уменьшение параметра b (табл. 3), ведет к увеличению предельно достижимой скорости выдоха ($\dot{V}_{пред} \sim 1/b$). Это обстоятельство обеспечивает высокую максимальную скорость форсированного выдоха PEF в условиях роста ограничения потока.

Характерной особенностью данного обследуемого является неоднородность легких в сопротивлении дыхательных путей, связанная с тем, что часть крупных бронхов, обеспечивающих вентиляцию значительной части легких, имеет стенки с пониженной

по отношению к другим бронхам того же уровня жесткостью. Это приводит к их деформации под действием трансмурального давления, которая выражается в резком уменьшении проходного сечения этих бронхов в определенной фазе форсированного выдоха. Уменьшение просвета части крупных бронхов приводит к "выключению" из газообмена существенной части легких и, следовательно, к значительному ограничению потока воздуха при выдохе. Следствием этого ограничения потока является острый пик на кривой "поток–объем". Несмотря на это дополнительное ограничение потока, максимальная скорость выдоха остается высокой благодаря уменьшению нелинейной части сопротивления внутрилегочных дыхательных путей, вызванному увеличением их жесткости (уменьшению параметра b).

Поскольку упругие свойства задней стенки трахеи во всех вариантах расчетов были одинаковыми (рис. 4), можно считать, что либо процесс курения не оказывает влияния на эти свойства, либо время реабилитации трахеи после прекращения курения значительно превосходит 3 года — период, которому соответствуют проведенные исследования.

После прекращения курения физические свойства различных тканей легких восстанавливаются, причем процессы восстановления, как правило, длятся около 1 года или более. В данном исследовании через 3 года восстановилась растяжимость легких ($C_l = 0,16$ л/см H_2O) и мелкие дыхательные пути приобрели нормальную жесткость ($b \sim 0,1$ с/л). Значительно более жесткими стали податливые крупные бронхи (кривые $a_{бр} = f_{бр}(p_{tm})$ на рис. 4 сместились влево). Однако их жесткость не восстановилась полностью. Возможно, для этого нужен более длительный срок, или для данного обследуемого характерна неоднородность жесткостных свойств крупных бронхов. Во всяком случае, сохранившаяся через 3 года податливость части крупных бронхов приводит к существенной неоднородности легких, проявляющейся в процессе форсированного выдоха. Этот эффект объясняет тот факт, что даже через 3 года после прекращения курения кривая "поток–объем" у данного обследуемого имеет характерный вогнутый вид с существенно пониженными скоростями 2-й половины выдоха.

Таблица 3
Изменения свойств дыхательных путей

	C_l	b	μ_{tr}	μ_{br}	
A	–	–	–	–	Единицы измерения
	0,300	0,045	4,700	3,350	Модель неоднородных легких
	0,300	0,045	4,700	3,350	Модель однородных легких
B	–	–	–	–	Единицы измерения
	0,274	0,057	4,700	1,350	Модель неоднородных легких
	0,274	0,052	4,700	1,350	Модель однородных легких
C	–	–	–	–	Единицы измерения
	0,280	0,045	4,700	1,539	Модель неоднородных легких
D	–	–	–	–	Единицы измерения
	0,162	0,091	4,700	3,047	Модель неоднородных легких

Примечание: C_l – растяжимость легких; μ_{tr} – вязкость стенки трахеи; μ_{br} – вязкость стенки бронха.

Тот факт, что крупные бронхи стали жестче, подтверждается видом плетизмограмм спокойного дыхания (связью между альвеолярным давлением и скоростью потока, полученной в бодиплетизмографе). Во время исследования А плетизмограмма имела вид эллипса заметной ширины вблизи нуля скорости, что характерно для неоднородных по сопротивлению легких (для двухкомпонентных моделей). В исследовании D плетизмограмма строго прямолинейна и проходит через начало координат. Отсюда следует, что неоднородность легких в период курения была настолько велика, что ее можно было обнаружить уже при спокойном дыхании. Спустя 3 года после прекращения курения при спокойном дыхании легкие функционируют, как однородные. Благодаря ужесточению податливого бронха он полностью раскрывается при положительных трансмуральных давлениях, и дополнительное ограничение потока за счет податливости бронха при спокойном дыхании не возникает. В то же время при форсированных маневрах неоднородность легких, связанная с этим эффектом, проявляется и определяет вид кривой "поток—объем".

Отметим в заключение, что исследованная модель легких, как и любая другая, описывает некоторые средние, интегральные свойства реальных легких. Это естественным образом ограничивает набор физических процессов, роль которых в маневре форсированного выдоха может быть описана в рамках данной модели. Достаточность модели контролируется совпадением расчетных и полученных в исследовании параметров, характеризующих легкие и представляющих интерес для исследователя.

Заключение

Форма кривой "поток—объем" форсированного выдоха зависит от множества факторов, характеризующих анатомические и физические свойства легких обследуемого, а также определяющих деформирование паренхимы и истечение воздуха из легких в процессе форсированного выдоха. Это обстоятельство затрудняет трактовку причин, приводящих к тому или иному изменению формы кривой "поток—объем", и, следовательно, снижает ее диагностическую ценность.

Использование при анализе формы кривой "поток—объем" физических, механических и математических моделей легких, отражающих процессы, которые сопровождают форсированный выдох, может существенно повысить информативность кривой форсированного выдоха в координатах "поток—объем".

Выводы

Данная работа демонстрирует, каким образом результаты численного исследования модели легких могут помочь в интерпретации данных функционального исследования и формировании физиологических и диагностических выводов в сложном случае, относящемся к восстановлению свойств легких курильщика, прекратившего курение.

Использование математических моделей легких позволяет на основе функционального исследования и, в частности, анализа формы кривой "поток—объем" оценить некоторые физические свойства и параметры легких, определяющие поток воздуха при форсированном выдохе и не поддающиеся прямому измерению или требующие дополнительных сложных тестов.

Литература

1. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Математическая модель форсированного выдоха. Изв. РАН. Механика жидкости и газа 1991; 4: 3—10.
2. Любимов Г.А. Обоснование модели неоднородного легкого для описания форсированного выдоха. Изв. РАН. Механика жидкости и газа 1999; 5: 29—38.
3. Стандартизация легочных функциональных тестов. Пульмонология 1993; прил.: 92.
4. Кассиль В.Л., Шехонина Д.А., Суворов А.В. Роль методов функциональной диагностики внешнего давления в оценке состояния больных. Вестн. интенсив. тер. 1995; 3: 17—22.
5. Кальцун С.С. Система интерпретации функционального состояния внешнего дыхания в пульмонологии: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1992.
6. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Оценка физических свойств легких человека на основе исследования сопротивления дыхательных путей. Физиология человека 1985; 11 (1): 55—68.
7. Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Каменева М.Ю. Динамика сопротивления потоку воздуха в фазу его нарастания в процессе форсированного выдоха при различных нарушениях механики дыхания. Пульмонология 1995; 4: 36—41.
8. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Моделирование сопротивления дыхательных путей в процессе форсированного выдоха. Изв. РАН. Механика жидкости и газа 1990; 6: 5—14.
9. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина; 1980.

Поступила 03.05.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-092

Т.В.Гавриш, И.В.Гавриш

Провокационные бронхомоторные тесты в функциональной оценке состояния респираторной системы квалифицированных спортсменов

МУЗ "Врачебно-физкультурный диспансер", г. Челябинск

T.V.Gavrish, I.V.Gavrish

Challenge bronchomotor tests in functional assessment of respiratory system in sportsmen

Разработка диагностических критериев оценки функционального состояния респираторной системы спортсменов является приоритетным направлением спортивной медицины, пульмонологии и физиологии. Особенностью современного этапа развития спорта высоких достижений стало стремительное распространение астмы физического усилия среди спортсменов [1–6]. В основе клинических проявлений бронхиальной астмы (БА) лежит обратимая обструкция и гиперреактивность бронхов. Урбанизация, накопление токсических веществ на производстве и в быту, денатурация окружающей среды, возросшая антигенная нагрузка и генетические аберрации, негативные социально-экономические тенденции стали причиной ухудшения здоровья значительной части населения планеты [2, 3, 6–14]. В мире БА страдают более 100 млн человек, она диагностирована у 5–7 % взрослых и 10–25 % детей [15–17]. Распространенность астмы физического усилия в популяции составляет 12–15 %, среди неквалифицированных спортсменов – 3–11 % [18–20], максимально достигая 12–50 % в группе квалифицированного состава [1, 13, 14, 21–27]. Распространенность БА среди спортсменов выше, чем в популяции [2, 20, 28], и зависит от вида спорта [27, 29], суммарно достигая 24 % против 4,3 % в контроле [30]. Важность этой проблемы подчеркнута на 1-м Международном форуме "Спорт и наука", прошедшем 25–27 апреля 2003 г. в Монако.

Спортсмены в целом обладают высоким уровнем здоровья, позволяющим выдерживать значительные физические нагрузки. В то же время для них характерны специфические состояния – острое и хроническое утомление, перетренированность, обусловленные избыточными физическими нагрузками. В этой связи механизмы адаптации респираторной системы, эпидемиология и механизмы обструктивных нарушений вентиляции легких у спортсменов могут быть своеобразными. Физическая нагрузка в пределах 88 % от максимального объема поглощенного кислорода (VO_{2max}) 67–82 мл/кг/мин и вентиляции 122–180 л/мин (в среднем 147 л/мин) у здоровых мужчин сопровождается увеличением остаточного дыхательного объема и форсированной жизненной

емкости легких (ФЖЕЛ) без патологических сдвигов на ЭКГ [23]. Регистрируется значительное увеличение объемов легочной вентиляции у 17–24-летних спортсменов с достоверной корреляционной связью ($r = 0,98$) минутного объема вентиляции и частоты дыхательных движений вне зависимости от пола или специализации – гимнастика, тхэквондо, теннис, триатлон, пятиборье, спринт [31, 32]. У пловцов органы дыхания развиты лучше, чем у спортсменов игровых видов [33].

В то же время экстремальные нагрузки лимитируют физическую активность за счет развития бронхиальной обструкции [5, 14, 34], клеточной инфльтрации слизистой оболочки бронхов [35] и ремоделинга респираторного тракта [36, 37]. Увеличение емкости сосудистого капиллярного русла и вязкости крови, кровенаполнения легких в условиях механического стресса при максимальных нагрузках у квалифицированных спортсменов способно привести к компрессии сосудов малого круга кровообращения и развитию острого респираторного дистресс-синдрома – некардиогенного отека легких [36–38]. Механизм бронхиальной обструкции у спортсменов может быть обусловлен сосудистым компонентом – вазоконстрикцией и микроваскулярным отеком слизистой оболочки [39–41]. Медико-спортивный динамический контроль членов канадской сборной в период проведения супермарафона на 100 км показал, что динамика 30-секундного теста максимальной легочной вентиляции, числа сердечных сокращений, интервала R-R и артериального давления свидетельствует о корреляции этих показателей с уровнем спортивной результативности [42] и специализации [35]. При изучении механики дыхания выявлена проблема несоответствия объемов легочной вентиляции кислородному запросу [34, 43], сохраняющаяся до 3 недель после окончания тренировок [44]. P.Kippelen *et al.* в условиях тахипноэ при достижении максимального числа дыхательных движений 50 и 55 в минуту у 13 спортсменов в период тренировки на выносливость обнаружили, что ФЖЕЛ достоверно снижается до $3,13 \pm 0,09$ л и $2,98 \pm 0,1$ л соответственно ($p < 0,05$). В результате интенсивных нагрузок в течение 25 мин у 15-18-лет-

них атлетов увеличивался объем ЖЕЛ, в течение 45 мин — достоверно снижались показатели объема форсированного выдоха за 0,5 с и мгновенной объемной скорости после выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅) [45].

K. Ucock et al. при комплексном обследовании здоровых бегунов на длинные дистанции без аллергических заболеваний или отягощенной наследственности обнаружили у 7 из 20 (35 %) человек исходное снижение скоростных показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), МОС_{25–75}, выявляющих скрытый бронхоспазм. Существует дилемма резистентности сосудов и неравномерности капиллярной сети, с одной стороны, и с другой — эффективности газообмена и механики дыхания [40, 46–48], лимитируемых разрывом альвеол и окклюзией капилляров в условиях механического и оксидативного стресса [37, 43, 49, 50].

Индукцированная физической нагрузкой бронхиальная обструкция является причиной оксидативного стресса у спортсменов [41, 51]. Интенсивная физическая нагрузка в объеме 75–90 % от $\text{VO}_{2\text{max}}$ лимитирует легочную вентиляцию — не более $140,9 \pm 13,4$ л/мин против должных $154,7 \pm 11,9$ л/мин, увеличивая остаточный дыхательный объем [52], вязкость крови, температуру тела [45, 53] и метаболическую активность [34, 54], индуцирует гипоксию и гипоксемию [43, 44, 51, 55–57], коррелирует с уровнем гистамина в сыворотке крови [58]. Тонус легочных капилляров регулируется симпатической нейровегетативной системой, активация которой ведет к редукции сосудистого русла [18, 36, 38, 59] за счет вазоконстрикции [40].

В результате физического напряжения повышается концентрация лактата [54], общего холестерина, триглицеридов и фосфолипидов в сыворотке крови баскетболистов, бегунов на длинные дистанции и пловцов [60]. "Западный тип" диеты способствует развитию индуцированной физической нагрузкой БА за счет модификации метаболизма жирных кислот омега-3 и омега-6, арахидоновой кислоты — структурного фосфолипида клеточных мембран и преобладания провоспалительных метаболитов — лейкотриенов и протаноидов у спортсменов [3, 61]. Удлиняется время мукоцилиарного клиренса, изученного на примере эвакуации распыленного в верхних и нижних дыхательных путях порошкообразного сахара, и, как следствие, повышается вязкость бронхиального и назального секрета у спортсменов в возрасте 18–37 лет [62; 63]. У 27 % квалифицированных американских спортсменов при проведении риноманометрии обнаружено повышение назальной резистентности, вынуждающей атлетов дышать через рот [64–66].

Влияние субмаксимальной физической нагрузки в объеме 92 % от $\text{VO}_{2\text{max}}$ сопряжено с увеличением пула циркулирующих лейкоцитов до $5,3 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$ и отрицательной корреляцией $r = -0,61$ с количеством эритроцитов, проходящих через легочную сосудистую сеть у спортсменов [67]. Процесс адаптации сопряжен с превалированием нейтрофилов до 60 %, макрофагов — до 40 % от численности клеток в инду-

цированной мокроте у здоровых спортсменов в покое. После физической нагрузки объем легочной вентиляции коррелирует ($r = 0,82$; $p < 0,05$) с увеличением количества всех клеток и макрофагов в индуцированной мокроте [35, 62, 68]. Манифестации БА у спортсменов способствует дисбаланс иммунной системы [6, 69], наблюдаемый в период 3–72 ч после физической нагрузки [70] и считающийся проявлением долговременной адаптации [1]. После 8-недельного цикла интенсивной тренировки выявляется достоверная депрессия туберкулинового теста, уровня иммуноглобулинов G и M (IgG и IgM) в сыворотке крови без динамики численности CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- и CD56⁺-клеток у 20 спортсменов в возрасте до 23 лет [71].

Интенсивная физическая нагрузка повышает уровень гистамина в сыворотке крови [14, 40, 58, 69, 72]. Метаболиты активированных эозинофилов посредством раздражения афферентных нервов и выделения нейрогенных вазоактивного интестинального пептида, вещества P и пептида, связанного с геном кальцитонина, усиливают воспаление и гиперреактивность бронхов. Однако у здоровых бегунов повышенный уровень гистамина не влияет на бронхиальную проходимость [73], но достоверно коррелирует с уровнем гипоксемии [58, 72]. Сниженная способность гемоглобина к поглощению кислорода во время интенсивных и продолжительных физических нагрузок также способствует развитию гипоксемии у спортсменов [55, 74].

Изучаются неоднозначные физиологические эффекты оксида азота (NO) — биологического маркера оксидативного стресса, способного вызвать вазодилатацию, передачу нервного импульса, замедление адгезии тромбоцитов и нейтрофилов [6, 75] у спортсменов [25, 59, 62, 75, 76]. Исследования *A. William Sheel et al.* демонстрируют воспалительный эффект NO в усилении гипоксемии в условиях интенсивных физических нагрузок [74, 78].

Актуален вопрос о роли нейтрофилов в развитии иммунного [79] IgE-зависимого воспаления [80] и гиперреактивности бронхов у спортсменов [35, 55, 75, 81]. Активированные нейтрофилы секретируют эластазу, гистамин-рилизинг фактор, эйкозаноиды арахидоновой кислоты, агрессивные формы кислорода, лизосомальные ферменты, избыточные количества которых повреждают окружающие ткани, являются триггерами воспаления, бронхиальной обструкции и гиперреактивности у спортсменов [68, 69, 75]. Провоспалительные лейкотриены, хемокины GM-CSF, IL-5, IL-8, TNF- α , C5a, LTC₄ способствуют активному накоплению нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, макрофагов, тромбоцитов в слизистой оболочке бронхов [1, 6, 82] и индуцированной мокроте у спортсменов [1, 3, 6, 7, 14, 27, 35, 40, 68, 81], активации системы комплемента по классическому (инициируется C1q-субкомпонентом при взаимодействии с Fc-фрагментом конформационно измененных при контакте с АГ IgG и IgM) или альтернативному (сразу с C3 компонента) пути [62, 83].

M.R. Bonsignore et al., изучавшие динамику секреции нейтрофильной эластазы, основного эозинофильного протеина, и L-селектина после ингаляции NO в концентрациях 8, 21 и 19 ppb до, во время и после 5 км заплыва, выявили у пловцов менее выраженные воспалительные изменения в слизистой бронхов, чем у бегунов после 5 км марафона.

Продолжительные физические нагрузки вызывают ремоделинг респираторного тракта, способствующий развитию бронхиальной обструкции и астмы физического усилия у спортсменов [1, 69, 83]. Ремоделинг обусловлен гипертрофией дыхательной мускулатуры, субэпителиальным фиброзом, снижением эластичности стенки бронхов, потерей интеграции между дыхательными путями и паренхимой и связан с экспрессией специфических молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток посткапиллярных венул, факторами роста TNF2 и фибробластов, осаждением коллагена [36, 37, 39, 69, 72, 84].

В британской олимпийской сборной в 2000 г. и 2004 г. выявлено соответственно 21,2 и 20,7 % спортсменов с БА, применяющих с лечебной целью ингаляции селективных агонистов β_2 -адренорецепторов [85]. А в 2006 г. при обследовании 14 спортсменов британской сборной в возрасте $22,6 \pm 5,7$ года (рост — $177,2 \pm 7,0$ см, вес — $68,9 \pm 16,9$ кг) уже у 10 человек (55,5 %) результаты гипервентиляционного теста были положительными [21] и коррелировали с продолжительностью тренировок [22, 86]. В Питсбургской высшей школе при скрининг-обследовании с применением пикфлоуметрии и специального вопросника БА диагностирована у 49 из 801 студента-атлета (11,8 %) [87]. Объективные и субъективные трудности клинической диагностики обусловлены нередким асимптоматичным или латентным течением бронхиальной обструкции и гиперреактивности [3, 88–92] у спортсменов [25, 93, 94]. Асимптоматичность может стать причиной неожиданной клинической манифестации заболевания при выполнении интенсивных физических [3, 6, 93, 95, 96] нагрузок у горнолыжников [9] или хоккеистов [25].

Большинство исследователей полагают, что интенсивная физическая нагрузка способствует развитию бронхоспазма [1–3, 5, 6, 22, 96, 97]. В то же время считается, что при физической нагрузке не более 10 ч в неделю БА выявляется не чаще, чем в 5,3–11 % случаев, что сравнимо с заболеваемостью в популяции. При этом холодный воздух или период полиляции не ухудшают физиологические параметры здоровых бегунов [73]. *A.F. Durand et al.* считают, что своеобразие заболевания у спортсменов — в отсутствии взаимосвязи атопического статуса с положительными или отрицательными бронхомоторными тестами.

Существует проблема разработки чувствительных тестов, позволяющих осуществлять раннюю диагностику функционального состояния респираторной системы и БА у спортсменов. В настоящее время практикуется оценка ФВД в бронхомоторных тестах, направленных на выявление бронхокон-

стрикции или бронходилатации. Тесты, вызывающие бронхоконстрикцию, являются провокационными; они проводятся с дозированной физической нагрузкой, гипервентиляцией дыхательных путей холодным, влажным или сухим воздухом, ингаляциями раствора гистамина (провокационная доза, вызывающая падение ОФВ₁ на 20 % — PD₂₀), ацетилхолина, метахолина, гипертонического солевого раствора, поскольку выявляют гиперреактивность бронхов. Бронходилатационный тест с селективным агонистом β_2 -адренорецепторов чувствителен, специфичен, безопасен и, следовательно, физиологичен.

L.A. Wilkerson рекомендует выявлять повышенную бронхиальную резистентность у спортсменов по отрицательной динамике — снижению ОФВ₁ или пиковой скорости выдоха на ≤ 15 % после выполнения физической нагрузки. Этот метод позволяет выявить бронхоспазм, индуцированный физической нагрузкой, у 7 (35 %) из 20 бегунов на длинные дистанции и может считаться стандартным [5, 24, 25, 98]. Демонстрируется информативность показателя ОФВ₁ у 30 школьников в выявлении бронхоспазма и голосовой дисфункции, индуцированных физической нагрузкой. После 6 мин свободного бега на 2, 5, 10, 15 и 30-й мин результаты теста были положительными у 89 % больных БА и 12 (40 %) здоровых школьников [99].

F. Durand et al. выявили снижение ОФВ₁ на ≤ 10 % у 73 % горнолыжников без диагноза БА или аллергии. Обсуждается диагностическая значимость ПОС и ОФВ₁, снижение которых на ≤ 15 % после физической нагрузки отмечено у 17 и 9 футболистов из 48 (31 % и 19 % соответственно) [100].

M.R. Bonsignore et al. изучили динамику концентрации NO в выдыхаемом воздухе, численности нейтрофилов, экспрессирующих L-селектин и CD11b/CD18-маркеры, в индуцированной гипертоническим 3%-ным раствором NaCl мокроте, скорости назоцилиарного клиренса у здоровых 9 марафонцев в возрасте 40 ± 10 лет с индексом массы тела $22,8 \pm 1,8$ кг/м², спортивным стажем 14 ± 10 лет и объемом нагрузки 77 ± 15 км в неделю. Через 6–9 недель после марафона концентрация NO в выдыхаемом воздухе достоверно увеличилась с 12 ± 4 до 27 ± 9 ppb ($p < 0,0005$), численность нейтрофилов — до $91,2 \pm 3,6$ % от количества всех клеток против исходных $78,7 \pm 9,1$ %, а экспрессирующих L-селектин и CD11b/CD18-маркеров — достоверно снизилась. Замедляется скорость назоцилиарного транспорта [62]. Предполагается влияние длительных физических нагрузок на развитие воспаления слизистой оболочки дыхательного тракта у спортсменов [4, 12, 35, 86, 101].

В исследовании *E.T. Mannix et al.* у 212 спортсменов в возрасте 32 ± 10 лет (из них 146 мужчин) со спортивным стажем от 1 года до 10 лет использована воздушная смесь, содержащая 21 % O₂, 5 % CO₂ и 74 % N₂, при достижении частоты дыхания 60 % от максимального вентиляционного объема в течение 5 мин. Скоростные показатели вентиляции легких

измерены через 1, 5, 10 или 15 мин после окончания провокационного теста. У 49 % обследованных обнаружено снижение $ОФВ_1$ на 10–25 %, $МОС_{25-75}$ — у 68 % и ПОС — у 66 % обследованных спортсменов. Снижение всех изученных показателей выявлено у 41 человека (19 %). Делается вывод о влиянии длительных занятий спортом на развитие БА [12].

При медико-спортивном контроле олимпийской сборной США при проведении теста с гипервентиляцией 85 % от максимального объема вентиляции у 78 (32,2 %) спортсменов зимних видов (25 мужчин, 53 женщины) обнаружено снижение $ОФВ_1$ [5]. В результате провокации бронхиальной обструкции у 79 (23 %) из 343 атлетов высшей школы в Индианаполисе (штат Индиана, США) в 2004 г. происходило достоверное снижение $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$ или пикфлоуметрии на 10, 20 и 25 % через 1, 5, 10–15 мин после окончания гипервентиляции у 38 % обследованных [22].

K.W.Rundel и *D.M.Jenkinson* считают, что снижение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ на ≤ 10 % после провокационного теста ингаляции сухим воздухом позволяет достоверно диагностировать гиперреактивность бронхов у квалифицированных спортсменов. У 100 спортсменов в возрасте 18–55 лет *J.-B.Langdeau et al.* изучили влияние сухого, сырого, холодного, смеси холодного с сырым или сухим воздухом на результаты провокационного метахолинового и аллергологического кожного *prick*-теста в 4 подгруппах по 25 человек. Оказалось, что ингаляции метахолина в стандартной концентрации PD_{20} 16,9 мкмоль/л вызывают развитие бронхоспазма достоверно чаще — у 76 % испытуемых в подгруппе, где проводились ингаляции сырого воздуха, против 52 и 32 % человек соответственно, получавших ингаляции холодного воздуха и смеси [94, 102].

S.Verges et al. считают, что в отношении информативности тест с метахолином не уступает тесту с физической нагрузкой. Положительный результат тестов у 38 % испытуемых спортсменов ассоциируется с бронхиальной эозинофилией — ростом числа эозинофилов (до $8,5 \pm 4,1$ %) и высокой концентрацией NO (19 ± 10 ppb) в выдыхаемом воздухе [103]. Повышение уровня нейтрофилов с $26,5 \pm 1,6$ % до $45 \pm 0,5$ % в бронхиальном секрете после провокационного теста с метахолином в концентрации PD_{20} 16 мкмоль/л свидетельствует о неспецифическом характере гиперреактивности и воспалительной реакции слизистой оболочки дыхательных путей у лыжников [81].

E.-M.Karjalainen et al. изучили клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа и биопсии слизистой оболочки в динамике после метахолинового теста в кумулятивной дозе 1,800 мкг (PD_{20} — 1,800 мкг при $ОФВ_1 \leq 10$ %) у 40 некурящих квалифицированных лыжников в возрасте 16–20 лет. Выявив достоверное повышение численности нейтрофилов и лимфоцитов, авторы полагают, что низкая температура окружающей среды, интенсивные нагрузки являются повреждающими факторами [101, 104]. Ингаляции метахолина в концентрации PD_{20} 1,69 мкмоль/л счи-

таются эксклюзивными для диагностики бронхиальной обструкции у спортсменов [59, 105]. Наиболее информативными признаны показатели $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, ФЖЕЛ [86].

Однако *J.W.Dickinson et al.* замечают, что снижение $ОФВ_1$ на ≤ 10 % после провокационных тестов с ингаляцией метахолина или физической нагрузкой не может считаться "золотым стандартом" диагностики бронхиальной обструкции у спортсменов [64], поскольку не исключены ложноположительные — у 17 здоровых атлетов — и ложноотрицательные результаты диагностических тестов у 21 % больных БА спортсменов [85].

K.W.Rundell et al. обнаружили функциональные признаки бронхиальной обструкции у 91 % из 23 (14 мужчин, 9 женщин) обследованных спортсменов с признаками бронхиальной обструкции, индуцированной физической нагрузкой. В то же время отсутствие этих признаков у 48 % здоровых спортсменов в контрольной группе ($n = 23$) сопровождалось приступообразным кашлем [59]. Два и более клинических симптома астмы физического усилия — приступ удушья, надсадного кашля, дыхательный дискомфорт имели 39 % элитных спортсменов с положительным и 41 % с отрицательным тестом с физической нагрузкой. На этом основании информативность функциональных методов диагностики БА у спортсменов ставится под сомнение [4, 106].

Таким образом, интенсивные пролонгированные физические нагрузки, характеризующие спорт высоких и высших достижений, резко актуализировали проблему стремительного распространения и ранней диагностики БА и ее разновидности — астмы физического усилия среди квалифицированных или элитных спортсменов. Асимптоматичное течение и, как следствие, внезапная манифестация заболевания на предсоревновательном и соревновательном этапах подчас перечеркивают многие годы упорного труда спортсмена и тренера.

Патогенез БА у спортсменов сложен и изучен недостаточно, хотя изменения кардиореспираторной системы, биохимических и иммунологических параметров при физических нагрузках изучены довольно подробно. Традиционно выделяются респираторные и нереспираторные функции легких, придающие заболеванию специфические особенности клинико-функционального статуса. Этим, по-видимому, обусловлены основные диагностические трудности выбора метода диагностики и его чувствительности.

Как известно, развитие БА обусловлено суммарным действием каузальных и предрасполагающих факторов. К первым относится генетическая детерминированность заболевания, преимущественно Th2-тип иммунного ответа и повышенный синтез реактивных антител класса IgE, нарушения рецепторно-лигандного взаимодействия и мембранно-рецепторного аппарата клеток респираторной системы и т. д. Детально изучены и предрасполагающие факторы БА — аэрополлютанты, респираторные вирусы и т. д., повышающие риск развития аллергического воспаления в слизистой оболочке респираторного тракта.

Как показали результаты многочисленных исследований, представленных в данном обзоре, у спортсменов эти общепризнанные факторы могут не доминировать. У элитных спортсменов можно выделить 3-ю группу факторов – интенсивную физическую нагрузку за порогом индивидуальных физиологических возможностей человека, существенно изменяющую гомеостаз организма. Вероятно, это анаэробные нагрузки. В этой связи ранняя диагностика индуцированной физической нагрузкой гиперреактивности и обструкции бронхов у спортсменов требует дальнейшего изучения. Описанные здесь функциональные бронхомоторные методы диагностики наиболее информативны и чувствительны при уже сложившейся клинической картине БА.

Литература

1. *Bonsignore M.R., Morici G., Riccobono L. et al.* Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (7): 1146–1152.
2. *Langdeau J.B., Boulet L.P.* Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes. *Sports Med.* 2001; 31 (8): 601–616.
3. *Lowe G.-L., Burr M.* Undiagnosed and untreated wheezing in a cohort of adolescents with a family history of allergic disease. *Br. J. Gen. Pract.* 2001; 51 (469): 664–665.
4. *Pohjantahti H., Laitinen J., Parkkari J.* Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2005, 15 (5): 324–328.
5. *Spiering B.A.* An evaluation of standardizing target ventilation for eucapnic voluntary hyperventilation using FEV₁. *J. Asthma.* 2004; 41 (7): 745–749.
6. *Urhausen A. et al.* Ergometric and psychological findings during overtraining: a long-term follow-up study in endurance athletes. *Int. J. Sports Med.* 1998; 19 (2): 114–120.
7. О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию спортивной медицины и лечебной физкультуры: Приказ Министра здравоохранения Российской Федерации № 337 от 20.08.2001 г. М.; 2001.
8. Спортивная медицина: Справочник для врача и тренера: Пер. с англ. М.: Тера-спорт; 1999.
9. *Durand F., Kippelen P., Ceugniet F. et al.* Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers. *Int. J. Sports Med.* 2005; 26 (3): 233–237.
10. *Holzer K., Anderson S.D., Douglass J.* Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (3): 374–380.
11. *Kippelen P., Caillaud C., Coste O. et al.* Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in amateur endurance-trained Athletes. *Int. J. Sports Med.* 2004; 25 (2): 130–132.
12. *Langdeau J.B., Boulet Langdeau L.P.* Is asthma over- or under-diagnosed in athletes? *Respir. Med.* 2003; 97 (2): 109–114.
13. *Mannix E.T., Roberts M., Fagin D.P. et al.* The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *J. Asthma* 2003; 40 (4): 349–355.
14. *Parsons J.P., Mastronarde J.G.* Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005; 128 (6): 3966–3974.
15. *Бережная Н.М., Котова С.А.* Различные уровни нарушения регуляции при бронхиальной астме. *Астма* 2001; 2 (1): 103–105.
16. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
17. *Смирнов И.А., Смолянинов И.В.* Бронхиальная астма в Центральной и Восточной Европе: представления больных и реальная клиническая практика (результаты исследования AIR CEE). *Аллергология* 2001; 4: 3–9.
18. *Корнеева И.Т.* Сердечная деятельность и вегетативный статус у юных спортсменов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
19. *Weidner T.G.* Effect of a rhinovirus-caused upper respiratory illness on pulmonary function test and exercise responses. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997; 29 (5): 604–609.
20. *Wilkerson L.A.* Exercise-induced asthma. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1998; 98 (4): 211–215.
21. *Dickinson J.W. et al.* Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br. J. Sports. Med.* 2006; 40 (2): 179–182.
22. *Koch A., Ivers M., Gehrt A. et al.* Cerebral autoregulation is temporarily disturbed in the early recovery phase after dynamic resistance exercise. *Clin. Auton. Res.* 2005; 15 (2): 83–91.
23. *Стручков П.В.* Контроль эффективности восстановительного лечения больных бронхиальной астмой с использованием методов функциональной диагностики. *Пульмонология* 2005; 5: 69–73.
24. *Черешнев В.А.* Иммунология локального и системного воспаления. В кн.: Сб. науч. трудов 5-го Конгресса "Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии". М.: ВИНТИ; 2002. 59–62.
25. *Чоговадзе А.В., Поляев Б.А.* Лечебная физкультура и спортивная медицина как составная часть профилактики, лечения и реабилитации в системе охраны здоровья населения. *Физиотер., бальнеол. и реабил.* 2002; 1: 7–10.
26. *Чучалин А.Г.* Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких. *Пульмонология* 2005; 4: 9–18.
27. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. М.: Издательский дом "Русский врач"; 2001.
28. *Шик Л.Л.* Регуляция дыхания. В кн.: Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. М.: Изд-во "Медицина"; 1998; 1: 70–85.
29. *Adams R.J. et al.* Inadequate use of asthma medication in the United States^ results of the asthma in America national population survey. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2002; 110 (1): 58–64.
30. *Andrasfalvy M., Prechl J., Harby Andrasfalvy T.* Mucosal type mast cells express complement receptor type 2 (CD21). *Immunol.* 2002; 82 (1): 29–34.
31. *Andziulis A., Gocentas A., Jascaniniene N.* Respiratory function dynamics in individuals with increased motor activity during standard exercise testing. *Fiziol. Zh.* 2005; 51 (4): 86–95.
32. *Anomasiri W.* Changes of immune system in military recruits after the training program. *J. Med. Assoc. Thai.* 2002; 85 (suppl. 1): 327–335.
33. *Anderson S.D., Kippelen P.* Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005; 5 (2): 116–122.
34. *Bailey D.M., Davies B.* Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: a review. *Br. J. Sports Med.* 1997; 31 (3): 183–190.
35. *Barnes P.J.* Pathophysiology of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 84–114.

36. *Bel E.H., Chanes P.* Diagnosis and assessment of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 180–192.
37. *Blaber A.P., Walsh M.L., Carter J.B.* Cardiopulmonary physiology and responses of ultramarathon athletes to prolonged exercise. *Can. J. Appl. Physiol.* 2004; 29 (5): 544–563.
38. *Bonsignore M.R., Morici G., Vignola A.M.* Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clin. Exp. Allergy*. 2003; 33 (1): 14–21.
39. *Bunc V., Heller J., Horcic J., Novotny J.* Physiological profile of best Czech male and female young triathletes. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 1996; 36 (4): 265–270.
40. *Bussieres M., Perusse L., Leclerc J.E.* Effect of regular physical exercise on resting nasal resistance. *J. Otolaryngol.* 2000; 29 (5): 265–299.
41. *Chapman R.F., Emery M., Stager J.M.* Extent of expiratory flow limitation influences the increase in maximal exercise ventilation in hypoxia. *Respir. Physiol.* 1998; 113 (1): 65–74.
42. *Ciprandi G., Vizzaccaro A., Cirillo I. et al.* Underdiagnosis and undertreatment of asthma^ a 9-year study of Italian conscripts. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001; 125 (3): 211–215.
43. *Custovic A. et al.* Prevention of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 429–449.
44. *Davis M.S., Schofield B., Freed A.N.* Repeated peripheral airway hyperpnea causes inflammation and remodeling in dogs. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (4): 608–616.
45. *De-Montis G.* Reagin sensitizations and date of birth. Differences in function according to family history. *Arch. Pediatr.* 1999; 6 (3): 259–262.
46. *Denjean A.* Sports and cardiorespiratory function. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2004; 188 (6): 905–911.
47. *Derchak P.A., Stager J.M., Tanner D.A.* Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (11): 1873–1879.
48. *Deruelle F., Nourry C., Mucci P. et al.* Incremental exercise tests in master athletes and untrained older adults. *J. Aging. Phys. Act.* 2005; 13 (3): 254–265.
49. *Grunnu M.A.* Патофизиология легких: пер. с англ. под общ. ред. Наточина Ю.В. М.: Бином, 1997.
50. *Dickinson J.W., Whyte G.P., McConnell A.K., Harries M.G.* Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective. *Thorax* 2005; 60 (8): 629–632.
51. *Durand F., Mucci P., Safont L.* Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary gas exchange during exercise in highly trained athletes. *Acta Physiol. Scand.* 1999; 165 (2): 169–176.
52. *Erger R.A., Casale T.B.* Interleukin-8 plays a significant role in IgE-mediated lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 299–305.
53. *Fagan J.K. et al.* Prevalens of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86 (2): 177–184.
54. *Fee L.L., Smith R.M., English M.B.* Enhanced ventilatory and exercise performance in athletes with slight expiratory resistive loading. *J. Appl. Physiol.* 1997; 83 (2): 503–510.
55. *Frew A.J.* Allergic basis of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 74–84.
56. *Goubault C., Perault M.-C., Leleu E. et al.* Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax* 2001; 56: 675–679.
57. *Guenette J.A. et al.* Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004; 143 (1): 37–48.
58. *Hammerman S.I. et al.* Asthma screening of high school athletes: identifying the undiagnosed and poorly controlled. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88 (4): 380–384.
59. *Helenius I., Tikkanen H.O., Helenius M. et al.* Exercise-induced changes in pulmonary function of healthy, elite long-distance runners in cold air and pollen season exercise challenge tests. *Int. J. Sports Med.* 2002; 23 (4): 252–261.
60. *Hiltermann T.J., Stolk J., van-der-Zee S.C.* Asthma severity and susceptibility to air pollution. *Eur. Respir. J.* 1998; 11 (3): 686–693.
61. *Holzer K., Brukner P.* Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin. J. Sport Med.* 2004; 14 (3): 134–138.
62. *Hopkins S.R.* The lung at maximal exercise: insights from comparative physiology. *Clin. Chest Med.* 2005; 26 (3): 459–468.
63. *Ishikawa T. et al.* Allergy in the 21st century: New answers to old questions. Basel: Karger; 2001.
64. *Jones A.M., Koppo K., Burnley M.* Effects of prior exercise on metabolic and gas exchange responses to exercise. *Sports Med* 2003; 33 (13): 949–971.
65. *Karjalainen E.-M., Laitinen A., Sue-Chu M. et al.* Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 2086–2091.
66. *Katayama K.* Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. *High. Alt. Med. Biol.* 2003; 4 (3): 291–304.
67. *Kesavachandran C., Shashidhar S.* Respiratory function during warm-up exercise in athletes. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* 1997; 41 (2): 159–163.
68. *Langdeau J.B., Turcotte H., Bowie D.M. et al.* Airway Hyperresponsiveness in Elite Athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1479–1484.
69. *Laursen P.B., Shing C.M., Peake J.M. et al.* Influence of high-intensity interval training on adaptations in well-trained Cyclists. *J. Strength Cond. Res.* 2005; 19 (3): 527–533.
70. *Lorentz J.* Epidemiological and clinical aspects of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1996; 6 (38): 218–223.
71. *Malmstrom K., Peszek I., Botto Al. et al.* Quality assurance of asthma clinical trials. *Control Clin. Trials.* 2002; 23 (2): 143–156.
72. *Mannix E.T., Roberts M.A., Dukes H.J. et al.* Airways hyperresponsiveness in high school athletes. *J. Asthma* 2004; 41 (5): 567–574.
73. *Markov G., Orler R., Boutellier U.* Respiratory training, hypoxic ventilatory response and acute mountain sickness. *Respir. Physiol.* 1996; 105 (3): 179–186.
74. *Mehrotra P.K., Varma N., Tiwari S. et al.* Pulmonary functions in Indian sportsmen playing different sports. *Indian. J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 42 (3): 412–416.
75. *Morici G., Bonsignore M.R., Zangla D. et al.* Airway cell composition at rest and after an all-out test in competitive rowers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36 (10): 1723–1729.
76. *Naranjo J., Centeno R.A., Galiano D., Beaus M.* A nomogram for assessment of breathing patterns during treadmill exercise. *Br. J. Sports Med.* 2005; 39: 80–83.
77. *Nieman D.C.* Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on systemic immunity. *Immunol. Cell. Biol.* 2000; 78 (5): 496–501.

78. Nystad W., Harris J., Borgen J.S. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (2): 266–270.
79. Nystad W. et al. Increasing risk of asthma without other atopic diseases in school children: a repeated cross-sectional study after 13 years. *Eur. J. Epidemiol.* 1998; 14 (3): 247–252.
80. Nyson K., Ulrik C.S., Hesse B. Published models and local data can bridge the gap between reference values of lung function for children and adults. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1591–1598.
81. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН; 2001.
82. Ogston J., Butcher J.D. A sport-specific protocol for diagnosing exercise-induced asthma in cross-country skiers. *Clin. J. Sport Med.* 2002; 12 (5): 291–295.
83. Packa Tchissambou B., Massamba A., Mabiala Babela J.R. et al. Recovery from exercise in trained smokers. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* 2002; 51 (6): 327–335.
84. Perry C.G., Reid J., Perry W. Effects of hyperoxic training on performance and cardiorespiratory response to exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005; 37 (7): 1175–1179.
85. Богатырев А.Ф., Новик Г.А. Морфологические особенности слизистой оболочки дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой. *Аллергология* 2001; 3: 7–11.
86. Roels B., Schmitt L., Libicz S. Specificity of VO2MAX and the ventilatory threshold in free swimming and cycle ergometry: comparison between triathletes and swimmers. *Br. J. Sports Med.* 2005; 39 (12): 965–968.
87. Robinson D.S., eds. Immunological mechanisms in asthma and allergic diseases. London: Karger; 2000.
88. Rundell K.W. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *J. Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32 (2): 309–316.
89. Лютина Е.И. К вопросу о распространенности бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2003; 4: 6–10.
90. Rundell K.W., Im J., Mayers L.B. et al. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33 (2): 208–213.
91. Петрова М.А. Возможности доклинической диагностики бронхиальной астмы: частная аллергология. СПб.: "Нордмед-Издат"; 2001; 2: 139–144.
92. Rundell K.W., Spiering B.A., Evans T.M., Baumann J.M. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2004; 36 (3): 405–410.
93. Rundell K.W., Spiering B.A., Judelson D.A. Bronchoconstriction during cross-country skiing: is there really a refractory period? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (1): 18–26.
94. Salzano F.A., Manola M., Tricarico D. et al. Mucociliary clearance after aerobic exertion in athletes. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2000; 20 (3): 171–176.
95. Schoene R.B., Giboney K., Schimmel C. et al. Spirometry and airway reactivity in elite track and field athletes. *Clin. J. Sport Med.* 1997; 7 (4): 257–261.
96. Seear M., Wensley D., West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch. Dis. Child.* 2005; 90 (9): 898–902.
97. Seto-Poon M., Amis T.C., Kirkness J.P. Nasal dilator strips delay the onset of oral route breathing during exercise. *Can. J. Appl. Physiol.* 1999; 24 (6): 538–547.
98. Sheel A.W. et al. Influence of inhaled nitric oxide on gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in highly trained cyclists. *J. Appl. Physiol.* 2001; 90 (3): 926–932.
99. Sheel A.W. et al. Relationship between decreased oxyhaemoglobin saturation and exhaled nitric oxide during exercise. *Acta Physiol. Scand.* 2000; 169 (2): 149–156.
100. Sienna Monge J.J., Bermejo Guevara M.A., Espinola Reyna G. Effect of heating on FEV-1 in children with asthma challenged with exercise. *Rev. Alerg. Mex.* 2000; 47 (2): 75–79.
101. Suzuki K., Sato H., Kikuchi T. et al. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81 (3): 1213–1222.
102. Thole R.T., Sallis R.E., Rubin A.L. Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33 (10): 1641–1646.
103. Ucek K., Dane S., Gokbel H., Akar S. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in long distance runners trained in cold weather. *Lung* 2004; 182 (5): 265–270.
104. Veigi G. et al. Epidemiology of asthma. *Asthma* 2003; 8 (23): 1–26.
105. Verges S., Devouassoux G., Flore P. et al. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and airflow limitation in endurance athletes. *Chest* 2005; 127 (6): 1935–1941.
106. Verges S. et al. A 10-year follow-up study of pulmonary function in symptomatic elite cross-country skiers-athletes and bronchial dysfunctions. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2004; 14 (6): 381–387.
107. Wallace J.M., Stein S. Special problems of the asthmatic patient. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1997; 3 (1): 72–79.
108. Weber T.S. Environmental and infectious conditions in sports. *Clin. Sports Med.* 2003; 22 (1): 181–196.
109. West J.B. Vulnerability of pulmonary capillaries during exercise. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2004; 32 (1): 24–30.
110. West J.B. Cellular Responses to Mechanical Stress Invited Review: Pulmonary capillary stress failure. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89 (6): 2483–2489.
111. Williams J.S. Inspiratory muscle training fails to improve endurance capacity in athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34 (7): 1194–1198.
112. Yeatts K., Shy C., Willey J. Statwide adolescent asthma surveillance. *J. Asthma* 2000; 37 (5): 425–434.
113. Zavorsky G.S. et al. Circulating white blood cells affect red cell pulmonary transit times in endurance athletes during intense exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34 (6): 954–959.

Поступила 17.04.07
© Гавриш Т.В., Гавриш И.В., 2008
УДК [616.233-057:796]-072.7

Л.М.Огородова¹, Ф.И.Петровский²

Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL

1 – кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского ГМУ, г. Томск;

2 – кафедра клинической иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийского государственного медицинского института, г. Ханты-Мансийск

L.M.Ogorodova, F.I.Petrovsky

Striving for asthma control: new results of GOAL study

До публикации в 2004 г. результатов исследования GOAL контроль бронхиальной астмы (БА) был до известной степени гипотетической целью терапии. Несмотря на то, что в руководстве GINA указывалось, что БА может быть контролируемой у большинства пациентов, клинических доказательств этого положения не было [1]. Существовало значительное количество данных, свидетельствующих, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и комбинированной терапии иГКС и длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) способно существенно снизить выраженность дневных и ночных симптомов, частоту обострений, улучшить функцию легких, однако контроль БА как совокупность этих показателей не изучался [1].

В исследовании GOAL было установлено, что терапия, направленная на достижение полного контроля, т. е. полного отсутствия каких-либо проявлений БА, позволяет добиться хорошо контролируемого течения заболевания у большинства пациентов, а у значительной части больных – полного контроля [1]. Этот подход позволил добиться существенного снижения частоты симптомов, обострений, а также улучшения качества жизни даже у больных, у которых течение БА не было контролируемым на протяжении исследования [1, 2]. Было показано, что ступенчатое увеличение объема терапии до достижения полного контроля или максимальной дозы препарата с последующим использованием стабильных доз не сопровождается увеличением частоты нежелательных явлений, включая фармакологически предсказуемые, и не приводит к

угнетению функции надпочечников [1]. Таким образом, было продемонстрировано, что у большинства пациентов течение БА может быть контролируемым, при этом стремление к полному контролю не несет в себе никаких дополнительных рисков [1]. Исследование GOAL – это одно из наиболее масштабных клинических исследований в области респираторной медицины с очень большим количеством данных, которые до сих пор анализируются и публикуются. Настоящая статья является обзором очередной серии работ, посвященных его результатам.

Методология исследования GOAL

Исследование GOAL состояло из 2 фаз [1]. В течение 1-й фазы объем терапии увеличивался с 12 недельными интервалами до достижения полного контроля или максимальной разрешенной в исследовании дозы (1 000 мкг в сутки по флутиказона пропионату [ФП]). На протяжении 2-й фазы пациенты продолжали получать сальметерол / флутиказона пропионат (САЛ / ФП) или ФП в той дозе, которая была достигнута к концу 1-й фазы [1]. Анализ результатов проводился в 3 стратах: 1-ю страту составили пациенты, не использовавшие иГКС до включения в исследование, 2-ю – получавшие низкие дозы иГКС (≤ 500 мкг в сутки по беклометазону дипропионату), 3-ю – средние (> 500 –1 000 мкг в сутки по беклометазону). В настоящем обзоре приводятся результаты всей популяции включенных больных (все страты), если не указано иное.

Таблица 1
Критерии полного и хорошего контроля, использованные в исследовании GOAL

Критерии	Хороший контроль* ≥ 2 из следующих критериев	Полный контроль* Все перечисленные критерии
Дневные симптомы	≤ 2 дней с оценкой по бальной шкале $> 1^{**}$	Нет
Использование β_2 -агониста	≤ 2 дней и ≤ 4 раз всего	Нет
Утренний показатель ПСВ	≥ 80 % долж. каждый день	≥ 80 % долж. каждый день
Все перечисленные критерии		
Пробуждения ночью	Нет	Нет
Обострения	Нет	Нет
Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
Побочные эффекты лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

Примечание: * – необходимо, чтобы пациент соответствовал указанным критериям на протяжении, по меньшей мере, 7 из 8 последовательных недель. ** – по шкале оценки симптомов 1 балл соответствовал "одному короткому периоду с наличием симптомов в течение дня". В исследовании использовалась 6-бальная шкала оценки выраженности симптомов от 0 (отсутствие) до 5 баллов (тяжелые симптомы).

Специально для решения задач исследования GOAL были разработаны определения полного и хорошего контроля БА, которые основаны на одно-значных критериях, оцениваемых за определенные временные промежутки (8 недель), и являются самыми строгими определениями, которые когда-либо использовались (табл. 1) [1]. В качестве средств фармакотерапии были выбраны наиболее эффективные из существовавших на момент начала исследования комбинированный препарат САЛ / ФП и иГКС ФП. Предполагалось также, что результаты исследования позволят оценить, какой подход к лечению БА — монотерапия иГКС или их совместное применение с ДДБА — наиболее эффективен в достижении контроля заболевания.

Контроль БА как совокупность отдельных клинических показателей

Начиная с самых ранних версий ведущих руководств по диагностике и лечению БА контроль заболевания всегда определялся как совокупность отдельных клинических критериев. Экспертам было очевидно, что, в отличие от сахарного диабета, артериальной гипертензии, понятие контролируемого течения БА должно быть многомерным. Каждый из показателей, входящих в определение контроля, является клинически значимым. Однако, как было показано в исследовании GOAL, различия долей пациентов, соответствовавших отдельным критериям, существенны. Например, через 12 недель терапии подавляющее большинство больных (75 %), получавших комбинированный препарат, не испытывали ночных симптомов, однако лишь 35 % из них не имели дневных проявлений БА (табл. 2) [3].

Наиболее строгим и сложно достижимым показателем в исследовании GOAL был полный контроль. Важность стремления к полному контролю и достижения, по меньшей мере, хорошего неоднократно подчеркивалась и обсуждалась во многих отечественных и зарубежных публикациях [1–5]. Достижение полного или хорошего контроля — это не просто декларируемая руководствами цель терапии. Контролируемое течение БА характеризуется исключительно низкой частотой обострений и качеством жизни, близким к нормальному, а полный контроль фактически соответствует "ремиссии" и дает возможность пациентам жить без проявлений заболевания [1]. Таким образом, можно сделать вывод, что

состояние больных не должно оцениваться только по какому-то отдельному показателю, поскольку это приведет к переоценке контроля и, следовательно, не позволит добиться максимально возможных результатов терапии и тех клинических преимуществ, которые ассоциированы с контролируемым течением БА.

Длительная стабильная терапия – залог наилучшего результата

На основании результатов исследования *H.K.Reddel et al.* был сделан вывод, что скорость улучшения отдельных клинических показателей при БА может существенно различаться (рис. 1А) [6, 7]. Так, наиболее чувствительными к терапии оказались ночные симптомы и показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), тогда как отсутствие потребности в препарате скорой помощи требовало значительно большего времени лечения. Было показано, что для улучшения бронхиальной гиперреактивности (непрямой маркер воспаления) необходима максимальная продолжительность терапии [6, 7]. Схожие данные были получены в исследовании GOAL. Быстрее остальных составляющих контроля БА происходило улучшение ночных симптомов и утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) [3]. Для достижения отсутствия дневных симптомов и полного контроля было необходимо более длительное лечение [3]. Эти различия очевидны при сравнении долей пациентов, у которых были достигнуты отдельные критерии полного контроля и полный контроль как их совокупность в разные моменты исследования (табл. 2) [3].

Динамика показателей с 12-й по 52-ю недели (табл. 2) свидетельствует, что для достижения максимальных результатов требуется длительное использование препаратов. Если принять данные, полученные к 52-й неделе за 100 %, то получается, что при применении САЛ / ФП через 12 недель терапии улучшение ночных симптомов составило 90 %, а дневных — только 50 % [3]. Также значительно менялась доля пациентов с полным контролем БА. Руководство GINA рекомендует снижать объем терапии при достижении и поддержании контроля в течение определенного времени. Однако это вовсе не означает, что объем терапии должен постоянно изменяться. Было бы так, если бы в определение контроля закладывался только один клинический показатель, например

Таблица 2

Доли пациентов (%), достигших соответствия отдельным критериям контроля БА и полного контроля в различные сроки исследования GOAL

Сроки	Отсутствие ночных пробуждений		ПСВ > 80 % _{дож.}		Отсутствие потребности в симптоматической терапии		Отсутствие дневных симптомов		Полный контроль	
	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП
В течение 1-й недели	37	37	27	28	8	9	5	4	1	1
К 12-й неделе	75	68	57	47	48	36	35	25	23	14
К 52-й неделе	83	78	69	61	63	55	56	49	44	35
12-я неделя / 52-я неделя*	90	87	83	77	76	65	53	51	52	40

Примечание: * — отношение результатов, достигнутых к 12-й неделе, к результатам 52-й недели (%).

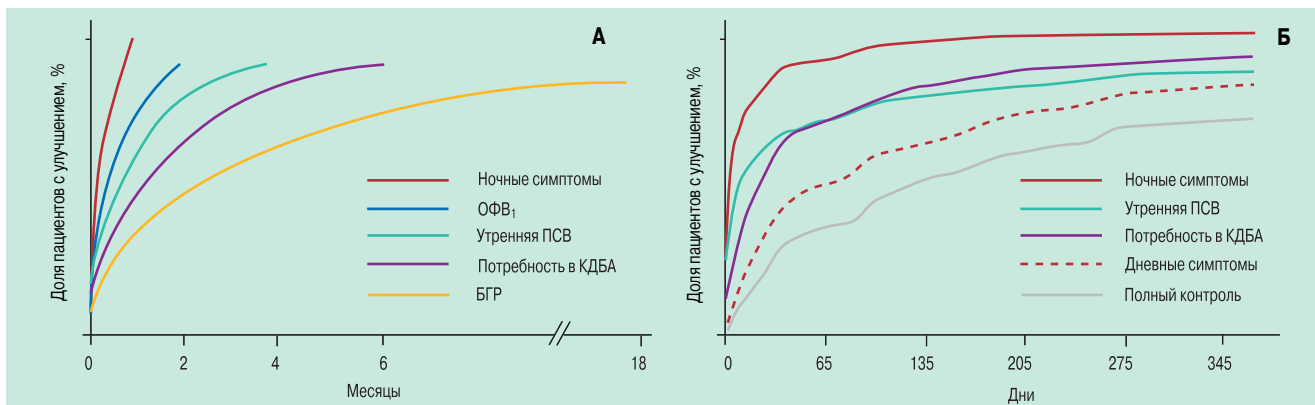


Рис. 1. Скорость достижения контроля отдельных клинических показателей в исследовании H.K.Reddel et al. (А) и исследовании GOAL (Б).
 Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, ПСВ — пиковая скорость выдоха, КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты, БГР — бронхиальная гиперреактивность.

ПСВ или симптомы. В таком случае терапия БА представляла бы собой постоянно изменяющийся волнообразный процесс, следующий за изменением этого показателя и отражающий неконтролируемое течение заболевания. Это было бы уже не "достижение и поддержание контроля", а непрерывные попытки купировать симптом с последующим ожиданием его ухудшения при изменении объема терапии.

Почему только длительная терапия позволяет достичь желаемых результатов? В основе всех проявлений БА лежит хроническое воспаление [8]. Ранее было показано, что нормализация ОФВ₁ не сопровождается должным снижением активности воспаления и создает условия для его реактивации с последующим появлением симптомов и развитием обострений [9].

Также было установлено, что лишь длительная терапия способна приводить к угнетению воспаления [7, 9]. Если сопоставить графики динамики симптомов и уровня контроля БА, опубликованные в работе A.J.Woolcock [6] (по данным H.K.Reddel et al.), с результатами исследования GOAL (рис. 1А, Б), видно, что угнетение воспаления (нормальное значение провокационной дозы, вызывающей падение ОФВ₁ на 20 %, в тесте с гистамином) очень близко к достижению контроля БА. Поскольку в исследовании GOAL были наглядно продемонстрированы клинические преимущества контроля, можно сделать вывод, что любое лечение должно максимально эффективно воздействовать на основу заболевания — воспаление, а это возможно лишь при длительном использовании стабильных доз и маловероятно при постоянных изменениях объема терапии.

Значение длительного стабильного дозирования подчеркивается абсолютной динамикой отдельных составляющих контроля БА. В дополнительном анализе результатов исследования GOAL было показано, что стратегия достижения полного контроля сопровождается существенным улучшением ПСВ, повышением доли бессимптомных дней и дней без использования препарата скорой помощи [10]. Так, было установлено, что этот подход приводит к увеличению ПСВ, наиболее выраженному в группе комбинированной терапии (в течение 52 недель — более 16 % по отношению к исходному) [10]. Не-

смотря на то, что ПСВ является одним из наиболее чувствительных к терапии показателей (табл. 2), ее изменения за первые 12 недель и в течение всего исследования (52 недели) убедительно подтверждают необходимость длительной терапии (рис. 2А) [10]. Необходимо отметить, что 12 недель — это достаточно продолжительный период, однако для достижения контроля заболевания и наилучших результатов по отдельным показателям его может быть недостаточно. Различия между изменениями ПСВ за 12 недель и 52 недели составляют 25 % [10].

Схожие данные были получены при анализе дней без симптомов БА. К окончанию исследования их медиана в группе САЛ / ФП составила 72,5 % (это соответствует симптомам не чаще 1 раза в неделю!), т. е. фактически интермиттирующему течению заболевания; рис. 2Б) [10]. Различия между комбинированной терапией и монотерапией ФП оказались очень значительны: больные, получавшие САЛ / ФП, у которых ранее проявлялись симптомы на фоне приема иГКС (2-я и 3-я страта), имели в среднем на 85–95 бессимптомных дней больше [10]. Это серьезный аргумент в пользу сочетанного применения

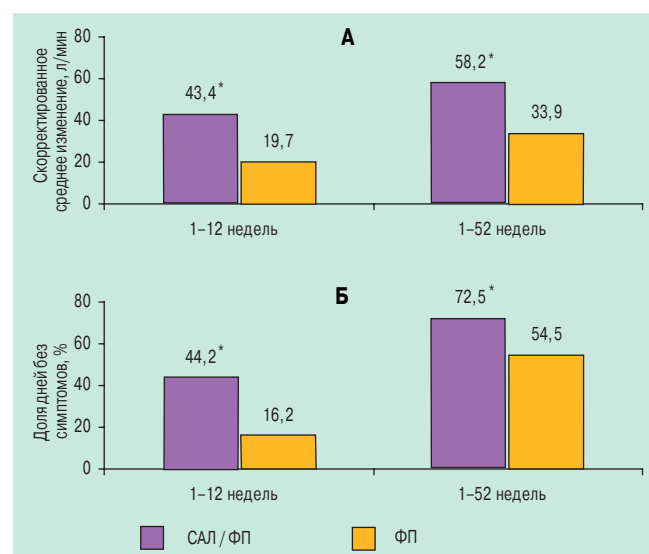


Рис. 2. Изменения ПСВ (А) и медианы доли дней без симптомов БА (Б) в исследовании GOAL за первые 12 недель и в течение всего периода наблюдения (52 недели).
 Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с применявшими ФП.

САЛ / ФП: использовавшие этот препарат в течение года получали на 3 месяца больше свободной от симптомов жизни. Как в случае с ПСВ, продолжительность терапии оказывала существенное влияние на долю бессимптомных дней (рис. 2Б).

Причины неконтролируемой БА

Важный раздел исследования GOAL был посвящен анализу факторов, способных влиять на уровень контроля БА. У 1 206 (35 %) пациентов (710 человек, получавших терапию ФП, и 496 — терапию САЛ / ФП) не удалось достичь как минимум хорошо контролируемого течения заболевания [2]. По сравнению с больными, имевшими в ходе исследования по меньшей мере хороший контроль астмы, неконтролируемые пациенты чаще были курильщиками (включая отказавшихся от курения), имели исходно большую потребность в применении препарата для купирования симптомов, худшие симптоматику и функцию легких [2].

Для математического описания изучавшихся факторов рассчитывали отношение шансов, которое показывает, во сколько раз вероятность определенного исхода (события) больше в одной группе в сравнении с другой (табл. 3) [2]. Наибольшее негативное влияние на достижение контроля БА оказывало курение, несколько меньшее — монотерапия ФП и исходная высокая частота ночных пробуждений [2]. Наоборот, вероятность контроля была значительно выше у женщин и у пациентов, ранее не получавших ИГКС (табл. 3) [2]. Курение также сопровождалось большей частотой обострений БА: 0,35 vs. 0,17 случаев на пациента в год у получавших ФП и 0,20 vs. 0,13 — у использовавших комбинированный препарат среди курящих и некурящих соответственно (рис. 3) [2]. Зависимость вероятности достижения контроля и частоты обострений от статуса курения указывает на то, что отказ от этой привычки может приводить к улучшению симптоматики (табл. 3; рис. 3) [2].

Таким образом, среди факторов, оказывающих влияние на достижение контроля БА, наиболее значимыми оказались модифицируемые (управляемые) — курение и назначенная в ходе исследования фармакотерапия. Взаимосвязь неконтролируемой БА с другими факторами (модифицируемыми и немодифицируемыми) определяется, по всей вероятности,

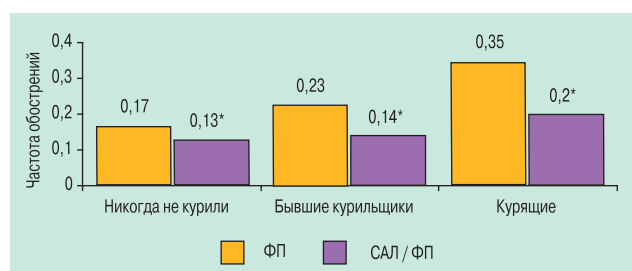


Рис. 3. Частота обострений (в пересчете на пациента в год) в зависимости от статуса курения в исследовании GOAL. Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с применявшими ФП.

тяжестью течения заболевания (исходная частота ночных пробуждений, исходное применение ИГКС) или может быть связана с курением (у мужчин).

Необходимо отметить, что в группе больных, не имевших контролируемого течения БА, длительное использование средств базисной терапии сопровождалось положительной динамикой отдельных составляющих контроля: 86 и 96 % пациентов имели улучшение, по меньшей мере, 1 клинического показателя в группах ФП и САЛ / ФП соответственно [2].

Заключение

Результаты исследования GOAL привели к фундаментальному пересмотру принципов выбора объема лечения БА, который, согласно новой версии руководства GINA, должен основываться на достижении и поддержании контроля заболевания, но не на текущей степени тяжести. Было установлено, что контроль БА — это реальная цель терапии заболевания у подавляющего большинства пациентов в возрасте старше 12 лет и почти у $1/2$ больных возрастной группы 4–11 лет [1, 11]. Контролируемое течение БА характеризуется исключительно низкой частотой обострений, минимальными симптомами и качеством жизни, близким к нормальному [1, 11]. Полученные данные позволили сделать вывод, что контроль БА должен быть целью терапии у всех пациентов, вне зависимости от степени тяжести заболевания, а наилучшим способом его достижения является длительное применение комбинированного препарата САЛ / ФП в стабильной дозе. В дополнительном анализе результатов исследования GOAL было также показано, что для оптимального контроля заболевания необходим отказ от курения.

Таблица 3
Отношения шансов для факторов, связанных с неконтролируемым течением БА, в исследовании GOAL

Фактор	ОШ (95%-ный ДИ)	p
Курит vs. никогда не курил	2,757 (2,061–3,689)	< 0,0001
Курил ранее vs. никогда не курил	1,274 (1,031–1,547)	0,027
Терапия в ходе исследования (ФП vs. САЛ / ФП)	1,972 (1,686–2,308)	< 0,0001
Исходная частота ночных пробуждений (высокая vs. нет)	1,899 (1,688–2,135)	< 0,0001
Пол (женщины vs. мужчины)	0,652 (0,527–0,806)	< 0,0001
Применение ИГКС до включения в исследование (не применялись vs. применялись)	0,546 (0,437–0,683)	< 0,0001

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал. Значение ОШ > 1 свидетельствует о большей вероятности неконтролируемой БА при 1-м варианте фактора (например, у курящих пациентов вероятность неконтролируемого течения БА в 2,757 раза выше в сравнении с никогда не курившими больными); напротив, ОШ < 1 указывает на меньшую вероятность.

Литература

1. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
2. Pedersen S., Bateman E., Bousquet J. et al. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma Control Study. *Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1036–1042.
3. Bateman E., Clark T., Frith L. et al. Rate of response of Individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL Study. *J. Asthma* 2007; 44: 667–673.
4. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к полному контролю бронхиальной астмы: обсуждение актуальных вопросов. *Рос. аллергол. журн.* 2006; 2: 53–59.
5. Цой А.Н., Архинов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL. *Пульмонология* 2004; 4: 92–104.
6. Woolcock A.J. What are the important questions in the treatment of asthma? *Clin. Exp. Allergy Rev.* 2001; 1: 62–64.
7. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 226–235.
8. Global Initiative for Asthma Workshop Report 2007 [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://www.ginasthma.com/>
9. Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57: 309–316.
10. Woodcock A.A., Bagdonas A., Boonsawat W. et al. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim. Care Respir. J.* 2007; 16 (3): 155–161.
11. De Blic J., Poterre M., Attali V. et al. Salmeterol/fluticasone propionate is superior to doubling the dose of fluticasone propionate in children with asthma. In: The XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Goteborg, Sweden, 9–13 June 2007.

Поступила 27.03.08
© Огородова Л.М., Петровский Ф.И., 2008
УДК 616.248-07

В.И.Трофимов¹, Ж.А.Миронова¹, Е.Д.Янчина², М.В.Дубина²

Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы

1 – кафедра госпитальной терапии имени акад. М.В.Чернуцкого ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Росздрава, Санкт-Петербург;

2 – отдел молекулярно-генетических технологий НИЦ ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Росздрава, Санкт-Петербург

V.I.Trofimov, Zh.A.Mironova, E.D.Yantchina, M.V.Dubina

Pharmacogenetic aspects of severe asthma

В последние годы во многих странах отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Число больных, страдающих этим недугом, в настоящее время составляет около 300 млн человек [1]. Тяжелая БА наиболее сложна и наименее предсказуема в своем течении. По некоторым данным, доля пациентов с тяжелым течением БА достигает 25–30 %. При этом у $\frac{2}{3}$ пациентов с БА полного контроля заболевания достигнуть невозможно.

Общепризнанным в настоящее время считается использование глюкокортикостероидов (ГКС) в качестве базисной терапии БА, однако 5–10 % больных не отвечают на лечение этими препаратами. У $\frac{1}{3}$ пациентов на фоне приема ингаляционных ГКС (иГКС) не наблюдается объективное улучшение функции легких, нередко развивается катаракта и / или глаукома. У $\frac{1}{3}$ пациентов, принимающих таблетированные ГКС, развивается остеопороз. Терапия ингибиторами 5-липоксигеназы у 3–5 % больных вызывает повышение уровня печеночных ферментов, а при использовании β_2 -агонистов длительного действия у некоторых больных БА возрастает риск смерти [2]. Приблизительно 70–80 % случаев изменчивости индивидуального ответа на терапию могут быть обоснованы генетически. Экспрессия генов чувствительности к фармакологическим препаратам варьирует в широких пределах от 100 до 0 %. Аллели повышенной чувствительности к препаратам подобны аллелям риска при мультифакториальных заболеваниях и могут иметь непосредственное отношение к лечению заболеваний [3].

Исходя из современных представлений о механизмах взаимодействия лекарства с организмом, генетически обусловленные индивидуальные различия в эффектах лекарств следует рассматривать как очевидную закономерность, поскольку все фармакодинамические процессы, фармакокинетика и метаболизм лекарств опосредованы белковыми образованиями, рецепторами, системами вторичных мессенджеров, ферментами синтеза и метаболизма эндогенных лигандов рецепторов, различного рода модуляторами, ферментами, метаболизирующими лекарства. В действительности ответ на лекарство определяется совокупностью генетических и внешних факторов, но при этом приобретенные свойства модифицируют генетически зависимые механизмы. К факторам, влияющим на различия эффективности

лекарственных средств, относят возраст, пол, массу тела пациента, тип и степень тяжести заболевания, дополнительно принимаемые препараты.

Вредные привычки и другие факторы среды влияют на фармакокинетические механизмы, контролируемые, в свою очередь, индивидуальным генетическим профилем. В результате у одних больных стандартный режим дозирования окажется оптимальным, у других – неэффективным, у третьих – токсическим. В США ежегодно до 100 000 человек умирают от неправильного применения лекарств, что занимает 6-е место среди причин смертности. О подобной ситуации в России можно только догадываться [4].

Индивидуальный подход к пациенту с тяжелой БА, основанный на научной интерпретации результатов генетического исследования и их сопоставления с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяет осуществить раннюю диагностику заболевания и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

Полиморфизм генов-кандидатов при БА

Известно более 100 генов, функция белковых продуктов которых тесно связана с развитием БА и атопией: гены цитокинов и их рецепторы, гены главного комплекса гистосовместимости, гены медиаторов воспаления и их рецепторов, гены β_2 -адренорецептора, глюкокортикоидного рецептора, гены биотрансформации ксенобиотиков. Проведено более 20 полногеномных скрининговых исследований, в результате которых подтверждено сцепление БА с локусами, в которых локализованы гены-кандидаты данного заболевания (5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q11-14, 16p12.1-11.2 и др.). К генам, ассоциированным со стероидорезистентной БА (СРБА), относится кластер, идентифицированный в хромосоме 5q31-32, который наряду со многими включает ген глюкокортикоидного рецептора (NR3C1), а также гены рецепторов к интерлейкинам (IL) IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (GM-CSF) и β_2 -адренорецептору (ADRB2).

Известно около 100 медиаторов воспаления, продукция которых увеличивается при БА, включая

липидные медиаторы, воспалительные пептиды, хемокины, цитокины и ростовые факторы. Цитокины, особенно IL-4, IL-13, экспрессия которых увеличена у больных СРБА, могут снижать связывающую способность глюкокортикоидных рецепторов в воспалительных клетках, таких как Т-лимфоциты. Показано, что повышенная экспрессия Т-аллеля гена IL4 статистически значимо повышена в группе больных СРБА по сравнению с гормоночувствительной БА [5]. Полиморфизм в области 3'-UTR гена IL4, находящийся в сильном неравновесии по сцеплению с транзицией-589С/Т, может иметь прогностическое значение в отношении степени тяжести atopической БА [6]. Этими же авторами установлено, что полиморфные варианты генов IL4, IL5, IL9, IL4RA вносят небольшой (до 5–10 %), но статистически значимый вклад в изменчивость количественных, патогенетически и клинически значимых для БА признаков, таких как показатели легочной функции, уровни иммуноглобулинов, бронхиальная гиперреактивность. IL-13 имеет общие компоненты рецепторов с цитокином IL-4 и сходен с ним по многим биологическим характеристикам. В результате генетических исследований было установлено, что полиморфные варианты Q130R гена IL-13 связаны с atopией и повышенным уровнем иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови [7]. В основе механизма морфологической перестройки бронхиального дерева лежит фиброз, непосредственно обусловленный влиянием IL13, трансформирующего фактора роста TGF- β и других факторов роста фибробластов [8]. У больных тяжелой БА при ремоделировании дыхательных путей медиаторы, цитокины и матричные молекулы обеспечивают оптимальное микроокружение для поддержания хронического воспаления и преобладания паттерна Т-хелперов 1-го типа (Th1) клеток, что способствует привлечению нейтрофилов и плейотропных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей α (TNF- α) и интерферон- γ (IFN- γ), способных индуцировать стресс для большинства клеток и повреждение тканей.

Структурные клетки бронхиального дерева, например гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты являются важным источником медиаторов при БА. Дополнительным компонентом воспаления, особенно при тяжелой БА, является вовлечение эпителия и действие мезенхимы, как трофической единицы (EMTU – *under lying mesenchyme acting as a trophic unit*), что оказывает влияние на ремоделирование дыхательных путей [9]. В результате позиционного клонирования генов было идентифицировано влияние новых генов на EMTU. Гены дипептидилпептидаза (DPP10) и дезинтегрин и металлопротеиназа (ADAM33) ассоциированы с БА и экспрессируются преимущественно в эпителии дыхательных путей и подлежащей мезенхиме соответственно. Ген ADAM33 кодирует металлопротеазу, которая участвует в функционировании гладких мышц, ген PNF11 (13q14) кодирует хроматин-зависимый транскрипционный регулятор, ген DPP10 отвечает за кодирование сериновой протеазы, которая

занята в метаболизме хемокинов и имеет важное значение в патогенезе БА [10].

Генетический полиморфизм "лекарственных мишеней"

Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут иметь генетические варианты клеточных рецепторов [11]. Вариантные последовательности с прямым влиянием на ответ обнаружены в гене ADRB2, кодирующего рецептор к β_2 -агонистам, гене арахидон-5-липоксигеназы (ALOX5), кодирующего рецептор к ингибиторам ALOX5 [12]. На хромосоме 5 в локусе 5q32-34 поблизости от кластера генов интерлейкинов расположен ген ADRB2, кодирующий β_2 -адренергический рецептор, который локализован на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах; стимуляция этого рецептора β_2 -агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей. Изменение функциональной активности рецептора зафиксировано на экспериментальной модели БА у животных и у людей с тяжелой формой заболевания. В контрактильности дыхательных путей важную роль играет β_2 -адренергический рецептор. Известно, что ген ADRB2 содержит около 18 однонуклеотидных замен [13].

Результаты исследований, в которых изучалась ассоциация между астма-связанными фенотипами и полиморфизмами гена ADRB2, противоречивы [14]. Носительство аллеля Gly16 гена ADRB2 ассоциировано с ночной БА, гиперреактивностью бронхов и с ослаблением влияния на действие бронходилататоров, а вариант рецептора Glu 27 связан с пониженной чувствительностью дыхательных путей к метахолину [15, 16]. Однако, по данным недавних исследований, именно сочетание разных полиморфизмов более значимо в предопределении ответа на бронходилататор [17]. В работе G.Zhang *et al.* показано значимое влияние пассивного курения на ассоциацию полиморфизма гена ADRB2 с показателями функции легких и оксида азота в выдыхаемом воздухе (eNO). У детей, рожденных от курящих во время беременности матерей, в период новорожденности и детства носительство аллеля Arg 16 гена ADRB2 было ассоциировано с уменьшением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и форсированной ЖЕЛ (жизненная емкость легких), что было не значимо для носителей аллеля Gln27. У детей, рожденных от некурящих матерей, не была отмечена ассоциация между носительством аллелей Arg 16 и Gln 27 и показателями легочной функции. У детей – носителей полиморфных вариантов Arg 16 и Gln 27 гена ADRB2 было отмечено значимое уменьшение уровня eNO и эта связь была более выражена у лиц с отсутствием фактора пассивного курения. Это исследование подтвердило модифицирующий эффект пассивного курения на ассоциацию гаплотипа [18].

Вариантные последовательности обнаружены в гене арахидон-5-липоксигеназы, который кодирует

рецептор к ингибиторам ALOX5. Инсерции или делеции в области промотора влияют на транскрипцию, а, следовательно, и активность фермента в ткани [19, 20]. В исследованиях с ингибитором ALOX5 была показана зависимость ответа на терапию от генотипа: пациенты, имевшие аллели, связанные с низкой транскрипционной активностью, плохо реагировали на лечение этим препаратом.

Одной из привлекательных моделей для фармакогенетических исследований является ген глюкокортикоидного рецептора. Большинство работ посвящено исследованию влияния полиморфизмов гена NR3C1 на метаболический профиль и чувствительность к экзогенным ГК. В настоящее время общепризнано, что существует, по крайней мере, 2 типа стероидорезистентности у больных БА. Стероидорезистентность 1-го типа развивается в результате активации клеток, индуцированной аллергенами или инфекцией, а также вследствие длительного действия препаратов (ГК). Стероидорезистентность 2-го типа иначе называется первичной и встречается крайне редко (от 1 : 1 000 до 1 : 10 000 больных БА). У таких пациентов семейный анамнез отягощен нарушенной чувствительностью к действию ГК. Большинство исследователей считают, что данный дефект является генетически детерминированным и касается всех без исключения типов клеток. В ответ на терапию большими дозами глюкокортикоидных препаратов у таких пациентов практически не развиваются побочные эффекты. При семейной (генерализованной) кортизолрезистентности 2-го типа обнаружены 15 миссенс-мутаций, 3 нонсенс-мутации, 3 фреймшифт, 2 мутации альтернативного сплайсинга в гене NR3C1 [21]. С другой стороны, полиморфизм Asp363Ser гена NR3C1, который встречается относительно редко, дает основание предполагать, что у подобных пациентов ответ на ГК будет активным [22]. В результате применения высоких доз ГКС у больных со стероидорезистентностью 1-го типа могут развиваться многочисленные побочные эффекты глюкокортикоидной терапии, включая угнетение функции надпочечников и кушингоидный синдром. Это происходит потому, что у таких пациентов стероидорезистентность локализована только на уровне иммуновоспалительных клеток и приводит к локальной резистентности противовоспалительного действия ГК.

Другим механизмом развития СРБА может быть увеличение экспрессии глюкокортикоидного рецептора β , который, конкурируя с глюкокортикоидным рецептором α за связывание с гормон-отвечающим элементом (ГОЭ) или с коактиватором, может действовать как ингибитор глюкокортикоидных эффектов. Понимание и диагностика этих механизмов позволят прогнозировать эффективность ГК, а также помогут совершенствованию принципов индивидуальной противовоспалительной терапии БА с оптимальным соотношением "эффективность—безопасность". Исследований, посвященных изучению полиморфизма гена NR3C1 у больных СРБА, немного.

G.Hawkins et al. идентифицировали у пациентов с БА полиморфизмы гена NR3C1 с 1 по 9 экзоны на хромосоме 5q31, а также новую мутацию Ala229Thr [23]. В исследовании S.Kunz проводился анализ сиквенса, кодирующего глюкокортикоидный рецептор в будесонид-резистентном субклоне Ch-BdE5. Автором была идентифицирована новая мутация Val575Met NR3C1 в будесонид-резистентных эпителиальных клетках человека, которая вызывала 80%-ное снижение транскрипционной регуляторной функции с минимальным влиянием на лиганд-связывающую активность [24].

ГКС могут повышать синтез некоторых генов в клетках легкого человека посредством взаимодействия со специфическими ДНК-связывающими регионами ГОЭ в промоторе глюкокортикоид-отвечающих генов. Ингаляционные ГКС повышают экспрессию β_2 -рецепторов путем увеличения транскрипции гена через ГОЭ и могут регулировать функцию β_2 -адренорецептора за счет восстановления сцепления G-протеин- β_2 -рецептор и торможения down-регуляции β_2 -рецептора, таким образом предотвращая десенситизацию. Ингаляционные β_2 -агонисты, в свою очередь, могут потенцировать молекулярные механизмы действия ГКС, увеличивать ядерную локализацию глюкокортикоидного рецептора, а также оказывать синергистическую супрессию медиаторов воспаления [25]. Исходя из современных принципов терапии больных БА с вторичной стероидорезистентностью, терапевтические дозы иГКС, таких как будесонид и фликсотид, эффективно используются для преодоления стероидорезистентности, т. к. они обладают более выраженным трансрепрессивным (внегеномным) действием, что позволяет уменьшить дозы пероральных ГКС и минимизировать развитие побочных эффектов.

До настоящего времени было проведено немного исследований фармакогеномики иГКС при БА. *K.G.Tantisira et al.* полагают, что существует связь между ответом на терапию иГКС и полиморфизмом гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона-1 (CRHR1). Полиморфизм этого гена позитивно ассоциирован со значимым улучшением показателей функции легких после 8 недельной терапии ингаляционными ГК. Анализ гаплотипа показал, что у гомозигот по тринуклеотиду GAT (частота — 27 %) было отмечено увеличение показателя ОФВ₁ в ответ на терапию иГКС в 2 популяциях из 3 [26]. По результатам исследования на *knockout*-мышьях выдвинута гипотеза о том, что ген CRHR1 влияет на продукцию эндогенных глюкокортикоидов, аллерген-индуцированное воспаление бронхиального дерева и дисфункцию легких [27]. Исследования по изучению гена CRHR1, возможно, позволят объяснить колебания в действии иГКС, однако еще преждевременно говорить об использовании полиморфизма гена CRHR1 как предиктора ответа на применение данной группы препаратов. Множественные полиморфизмы, каждый с относительно маленьким эффектом, в комбинации имеют особенно значимое влияние на фенотип [28].

Фармакогенетика оксидативного стресса

Курение способствует развитию резистентности к противовоспалительному действию ГКС у астматиков. Оксидативный стресс действует на несколько аспектов стероидной функции, включая ядерную транслокацию глюкокортикоидного рецептора и влияние на нуклеарные кофакторы [29]. Повышение маркеров оксидативного стресса, например 8-изопростана, связано с резистентностью к лечению ГКС [30]. Это предполагает, что антиоксиданты или ингибиторы NO-синтазы, которые способны уменьшать формирование пероксинитрита, могут рассматриваться как эффективные средства при лечении СРБА. Ядерный эритроид 2-p45-связанный фактор (Nrf2) – транскрипционный фактор – вовлекается в регуляцию транскрипции большинства антиоксидантных генов. В исследовании *T. Rangasamy et al.* на экспериментальной модели БА у мышей была выявлена ассоциация гена Nrf2 с аллергическим воспалением дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов [31].

Фармакогенетика реакций биотрансформации

Высоко достоверна корреляция функционально неблагоприятных аллелей генов детоксикации глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (GSTM1, GSTT1) в отношении БА. Установлено, что тяжесть течения БА ассоциирована с полиморфизмом по "нулевому" и нормальному аллелю гена GSTT1. Ферменты, контролируемые этими генами, важны для метаболизма всех ксенобиотиков, включая различные фармакологические препараты [32].

Фармакогенетика транспортеров лекарств

Один из важных аспектов фармакогенетики является фармакокинетика. В геноме человека обнаружено более 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Гены всех семейств отличаются генетическим полиморфизмом, выражающимся в различии белковых последовательностей транслируемых ими ферментов. Ферменты кодируются как единственным геном, так и мультигенными семействами (например, CYP3A и P-450). Быстрый клиренс ГКС может быть обусловлен дефицитом ферментов метаболизма при мутациях в генах CYP3A5, CYP3A4. Для большинства лекарственных препаратов, используемых для лечения заболеваний дыхательных путей, полиморфизм гена цитохром P450 незначителен в отношении клинических проявлений [33]. Транспортные белки играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств. Один из членов семейства транспортных белков (АТФ-зависимый транспортный белок) кодируется геном человека ABCB1, называемым также MDR1 (*multidrug resistance gene*). Этот ген кодирует специальную помпу – Р-гликопротеин 170, который располагается на апикальной поверхности лимфоцитов и клеток кишечного эпителия, активно

выводя при этом ГКС и другие лекарства из клеток-мишеней и снижая таким образом эффективность лекарств. Предполагается, что резистентность к иммуносупрессивной терапии связана с тем, что препараты (ГКС, циклоспорин), являясь субстратом MDR1, "выкачиваются" из клеток-мишеней этой помпой. Недавно было показано, что специфические ингибиторы MDR1-помпы (PSC 833) значительно повышают внутриклеточный уровень ГКС и циклоспорина в Т-лимфоцитах и клетках кишечного эпителия. Высокий уровень экспрессии MDR1 обнаружен в надпочечниках и нормальных Т-лимфоцитах – это свидетельствует о том, что MDR1 может играть роль защитника лимфоидных клеток от ГК-индуцированного апоптоза. В этом видится физиологическая роль Р-гликопротеина 170 в транспорте ГКС. Существуют доказательства того, что MDR1 ингибиторы могут использоваться в терапевтических целях для преодоления глюкокортикоидной резистентности [34].

На кафедре госпитальной терапии имени акад. М.В. Черноруцкого совместно с отделом молекулярно-генетических технологий НИЦ ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводится исследование, одной из задач которого является определение частоты полиморфизма C3435T гена MDR1 и C590T гена IL4 у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания. Нами было обследовано 55 пациентов с БА, не связанных узлами родства, из них 27 (49 %) человек с тяжелым течением БА и 28 (51 %) человек со средней степенью тяжести заболевания. Генотипирование проводили с использованием технологии ПЦР и анализа длины рестрикционных фрагментов.

В результате проведенных исследований показано, что среди пациентов с тяжелой БА ген MDR1 в гетерозиготном варианте генотипа (C/T) встречался в 48 % случаев ($n = 13$), тогда как в группе больных БА средней тяжести только у 9 (32 %) пациентов. У гетерозигот (C/T) гена MDR1 чаще встречалось носительство "агрессивного" аллеля Т (C/T и Т/Т) гена IL4 – в 35 % случаев ($n = 12$), тогда как у лиц с генотипом ТТ гена MDR1 только в 26 % случаев ($n = 9$) определялось носительство Т-аллеля гена IL4. Однако у гомозигот (C/C) гена MDR1 носительство генотипа C/C гена IL4 наблюдалось у 48 % ($n = 5$) больных, а у гомозигот по мутации (Т/Т) гена MDR1 у 9 (29 %) пациентов определялось носительство аллеля Т гена IL4 ($\chi^2 = 8,79$; $p = 0,0030$). Следует отметить, что у больных с генотипом C/T встречаемость остеопороза и синдрома Иценко–Кушинга (как осложнения гормональной терапии) была достоверно выше ($1,45 \pm 0,10$), чем у гомозигот по Т/Т ($1,07 \pm 0,07$; $p < 0,05$). Доза таблетированных ГКС и длительность глюкокортикоидной терапии за период заболевания были достоверно больше у носителей Т-аллеля гена IL4 ($8,70 \pm 1,28$ года), чем у больных с генотипом C/C ($5,61 \pm 0,85$ года); $p < 0,05$. Оказалось, что стаж курения был также достоверно больше у этой группы лиц ($5,33 \pm 1,86$ и $1,19 \pm 0,85$ года; $p < 0,05$). Более высокие значения ОФВ₁ ($67,94 \pm 4,15$ %) были выявлены у гомозигот (C/C), по срав-

нению с пациентами — носителями аллеля Т гена IL4 ($62,48 \pm 3,40\%$; $p < 0,05$).

Таким образом, нами впервые выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена MDR1 (C3435T) со степенью тяжести БА. Для пациентов с носительством полиморфизма гена MDR1 в гетерозиготном состоянии (СТ) характерно более тяжелое течение БА, и у них более выражена склонность к развитию осложнений гормональной терапии, чем у больных гомозигот по (ТТ). Кроме того, выявлена ассоциация между аллелем С гена MDR1 (C3435T) и аллелем Т гена IL4 (C590T) у больных тяжелой БА.

Результаты исследования позволяют предположить наличие механизма генетического контроля в метаболизме и транспорте ГК, а также цитокинов. По-видимому, это определяет вариабельность "цитокинного профиля", изменение чувствительности клеток к кортикостероидам, потребность в ГКС, эффективность противовоспалительной терапии и развитие осложнений в результате применения глюкокортикоидной терапии. Результаты исследований фармакогеномики должны лечь в основу использования молекулярных методов выбора лекарственной терапии в клинической практике. Данные исследования позволят, на наш взгляд, выявить генетические маркеры терапевтической резистентности у больных БА, разработать принципы индивидуального подбора терапии и прогнозировать ответ на действие препаратов у пациентов с плохо контролируемым заболеванием.

Заключение

Таким образом, комплексное тестирование генов клеточных рецепторов, генов метаболизма лекарств, генов "лекарственных мишеней", в том числе и генов внешней среды с позиции фармакогенетики позволит выявить маркерные профили для дифференциальной диагностики различных фенотипов тяжелой БА. Однократное определение генотипа пациента при выборе лекарственной терапии БА является важным преимуществом молекулярно-генетического исследования. В перспективе, разработанный с позиции фармакогенетики алгоритм может быть рекомендован для широкого практического применения, включая амбулаторный этап. Возможность прогнозирования эффективности терапии у больных БА на основе комплекса фармакогенетических исследований также является важным аспектом с позиции фармакоэкономики. Фармакогенетические направления исследований позволят в самом ближайшем будущем разработать более совершенные подходы к изучению механизмов и повышению эффективности лекарственной терапии тяжелой БА. Новые алгоритмы дадут возможность прогнозировать клиническое течение БА и определять индивидуальную чувствительность пациента к различным фармакологическим препаратам (ГКС, β_2 -агонистам, антилейкотриеновым препаратам), а также существенно расширить индивидуальную противовоспалительную терапию с оптимальным соотноше-

нием "эффективность—безопасность". Таким образом, можно будет подбирать индивидуальную дозировку различных лекарств и приблизиться к решению основной задачи фармакогенетики — созданию схемы индивидуального лечения пациента.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Workshop report [Электронный ресурс], 2006. Доступ: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
2. Wechsler M.E., Elliot I. How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 172: 12–18.
3. Мазуров В.И., Шавловский М.М. Диагностическое и прогностическое значение эндогенных факторов риска. *Мед. акад. журн.* 2006; 6 (1): 73–83.
4. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Медицинское информационное агентство; 2004.
5. Rosenwasser L., Klemm J.D., Klemm J.M. et al. Association of asthmatic steroid intensivity with an IL-4 gene promoter polymorphism. *J. Allergy Clin. Immunol* 2001; 107: 235.
6. Freidin M.V., Kobayakova O.S., Ogorodova L.M. et al. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease. *Comparative Func. Genom.* 2003; 4: 346–350.
7. Graves P.E. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (3): 506–513.
8. Saito A. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 132 (2): 168–176.
9. Ito K., Chung K.F., Adcock I.M. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 522–543.
10. Holgate S.T., Davies D.E., Powell R.M. et al. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 793–803.
11. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *J. Annual. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001; 2: 9–39.
12. Palmer L.J., Silberman E.S., Weiss S.T. et al. Pharmacogenetics of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 165 (7): 861–866.
13. Scott M.G., Swan C., Wheatley A.P. et al. Identification of novel polymorphisms within the promoter region of the human β_2 -adrenergic receptor gene. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 126: 841–844.
14. Thakkeinstian A., McEvoy M., Minelli C. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between β_2 -adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162: 201–211.
15. Lima J.J., Thomason D.B., Mohamed M.H. et al. Impact of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 519–525.
16. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M. et al. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoreceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 3184–3188.
17. Drysdale C., McGraw D.W., Stack C. et al. Complex promoter and coding region β_2 -adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 10483–10488.

18. Zhang G., Hayden C.M., Khoo S-K. *et al.* β_2 -adrenoreceptor polymorphisms and asthma phenotypes: interactions with passive smoking. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 48–55.
19. Drazen J.M., Yandava C.N., Dube L. *et al.* Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat. Genet.* 1999; 22: 168–170.
20. Silverman E.S., Drazen J.M. Genetic variations in the 5-lipoxygenase core promoter. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 77–80.
21. Bray P.J., Cotton R.G.H. Variations of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1: Pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *J. Human. Mutation* 2003; 21 (6): 557–568.
22. Huizenga N.A., Koper J.W., De Lange P. *et al.* A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 144–151.
23. Hawkins G.A., Amelung P.J., Richard S. *et al.* Identification of Polymorphisms in the Human Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) in a Multi-racial Asthma Case and Control Screening Panel. *J. DNA Seq.* 2004; 15 (3): 167–173.
24. Kunz S., Sandoval R. Identification of a Novel Glucocorticoid Receptor Mutation in Budesonide-Resistant Human Bronchial Epithelial Cells. *J. Mol. Endocrinol.* 2003; 17 (12): 2566–2582.
25. Papi A. Investigating the steroids and long- acting beta2-agonists combination: why do we need more? *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 501–502.
26. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S. *et al.* Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 1353–1359.
27. Silverman E.S., Breault D.T., Vallone J. *et al.* Corticotropin-releasing hormone deficiency increases allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 747–754.
28. Hall I.P. Pharmacogenetics, pharmacogenomica and airway disease. *J. Respir. Res.* 2002; 13 (1): 10.
29. Okamoto K., Tanaka H., Ogawa H. *et al.* Redox- dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 10363–10371.
30. Baraldi E., Ghiso L., Piovan V., Carraro S. *et al.* Increased exhaled 8-isoprostan in childhood asthma. *Chest* 2003; 124: 25–31.
31. Rangasamy T., Guo J., Mitzner W.A. *et al.* Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to severe airway inflammation and asthma in mice. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 47–59.
32. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности": Введение в предективную медицину. СПб: Интермедика; 2000.
33. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug desposition, drug targ effects. *N. Engl. Med.* 2003; 348 (6): 371–375.
34. Farrell R.J., Kelleher D.B. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J. Endocrin.* 2003; 178: 339–346.

Поступила 25.04.08
 © Коллектив авторов, 2008
 УДК 616.248-092

А.Л.Верткин, О.В.Зайратьянц, Е.И.Вовк, Ю.В.Фролова, О.Ю.Аристархова, М.И.Лукашов

Клинико-морфологические сопоставления как компонент совершенствования врачебного мастерства

Кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, патологической анатомии МГМСУ, г. Москва

A.L.Verktin, O.V.Zayratyants, E.I.Vovk, Yu.V.Frolova, O.Yu.Aristarkhova, M.I.Lukashov

Clinical and morphological comparisons as a part of a physician's mastering

Последние десятилетия XX века ознаменовались двумя без преувеличения революционными явлениями в практике медицины: во-первых, благодаря развитию высокоточной рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии произошло коренное улучшение диагностики заболеваний внутренних органов, во-вторых, бурное развитие единого информационного пространства Интернета и доказательной медицины (*evidence based medicine*) позволило сделать результаты наиболее масштабных и достоверных клинико-эпидемиологических исследований достоянием широкой врачебной аудитории. Одновременно стало очевидно и то, что при потенциальной доступности высоких медицинских технологий ни одна страна в мире не может финансировать здравоохранение так, как это было бы необходимо для обеспечения высокого качества общедоступной медицинской помощи. Стремление сохранить высокий уровень социальной защиты

населения привело к тому, что Всемирной организацией здравоохранения была сформулирована Концепция рационального использования ресурсов и лекарственных средств, декларировавшая доступность для больных тех медикаментов и в тех дозах, которые им показаны, на протяжении необходимого времени и по наименьшей стоимости для пациента и для общества.

Таким образом, необходимость внедрения в медицинскую практику международных и национальных стандартов, регламентирующих ведение пациентов с различными заболеваниями, стало требованием времени, стимулировало активную разработку согласительных рекомендаций по диагностике и лечению, что, в свою очередь, значительно модифицировало модель работы современного врача.

Разработка и внедрение клинических рекомендаций должны способствовать решению ряда задач практического здравоохранения:

Таблица 1

Частота (%) классов заболеваний по МКБ-10 — первоначальных причин смерти по результатам вскрытий умерших в стационарах взрослой сети лечебно-профилактических учреждений 3 мегаполисов РФ за 7 лет

Классы болезней по МКБ-10	Годы						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	3,5	3,5	3,7	3,4	3,7	4,3	4,3
Новообразования	11	13	18	13,4	13,2	12,9	13,4
Болезни крови, кроветворных органов и нарушения, вовлекающие иммунный механизм	1	1	1	0,3	0,2	0,1	0,2
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1	2	2	1,6	1,4	1,4	1,3
Психические расстройства	5	5	5	3,8	3,2	3,5	2,8
Болезни нервной системы	0,1	0,1	0,1	3,3	2,3	1,8	2,0
Болезни глаза и его придаточного аппарата	0,01	0,01	0,01	0	0	0	0
Болезни уха и сосцевидного отростка	0,02	0,02	0,01	0,08	0,08	0,05	0,1
Болезни системы кровообращения	66,5	63	61,8	52,3	54,7	54,7	54,5
Болезни органов дыхания	3	4	3	5,8	5,1	4,8	4,6
Болезни органов пищеварения	8	7	5	12	11,7	11,7	12,5
Болезни кожи и подкожной клетчатки	0,1	0,1	0,06	0,4	0,4	0,4	0,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0,1	0,1	0,06	0,5	0,4	0,4	0,5
Болезни мочеполовой системы	0,6	0,4	0,4	2,3	2,3	2,5	2,1

Таблица 2

Летальность (%) при некоторых заболеваниях у умерших в стационарах 3 мегаполисов РФ за 2003–2006 гг.

Классы МКБ-10	Показатель	Годы			
		2003	2004	2005	2006
IX	Нозологии из групп ИБС и ЦВБ:				
	Инфаркт миокарда	19,5	19,3	19,5	19,2
	Геморрагический инсульт	69,4	66,9	66,7	65,6
	Ишемический инфаркт головного мозга	27,2	27,4	26,6	26,0
X	Болезни органов дыхания	3,1	2,6	2,3	2,3
XI.	Болезни органов пищеварения	3	2,9	2,9	3,0
	Общая летальность	3,5	3,4	3,3	3,3

- 1) улучшить течение и исходы заболеваний;
- 2) уменьшить количество врачебных ошибок;
- 3) привести к стандартизации и преемственности медицинской помощи;
- 4) снизить затраты при сохранении высокого качества медицинской помощи.

Этот процесс уже привел к повсеместному улучшению диагностики, лечения и исходов бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, язвенной болезни, остеопороза, заболеваний щитовидной железы и ряда других заболеваний. В то же время частота и исходы ряда важнейших патологий – внебольничной пневмонии, сердечной недостаточности, острых ишемических заболеваний сердца – существенно не изменились. Так, анализ первоначальных причин смерти по результатам вскрытий умерших в стационарах 3 мегаполисов РФ (табл. 1) показал, что на протяжении 7 лет сохраняется высокая летальность при болезнях системы кровообращения, растет число смертельных исходов при болезнях органов дыхания, пищеварения, мочеполовой системы. Стабильно высоким остается этот показатель при новообразованиях и некоторых инфекционных и паразитарных болезнях. Если говорить о конкретных заболеваниях, то, согласно приведенным в табл. 2 данным, сохраняется высокий и стабильный уровень летальности при инсультах, особенно геморрагических, инфаркте миокарда, осложненной язвенной болезни. Значительно возросла летальность при остром панкреатите.

Необходимо признать, что одной из причин сложившейся ситуации является низкая приверженность, особенно на этапе первичной медицинской помощи, известным клиническим рекомендациям, наиболее значимая в части своевременной диагностики и профилактики осложнений социально значимых заболеваний. Этот тезис прямо подтверждает тот факт, что во всех странах мира частота расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов при летальных исходах в течение многих лет существенно не меняется и составляет около 10 % случаев. Более того, во всем мире у 10–50 % умерших при аутопсии выявляются ятрогенные осложнения. Как видно из табл. 3, в крупных городах РФ среднегодовой показатель расхождений диагнозов стабильно сохраняется в пределах 15–17 %. При этом растет частота расхождений при болезнях крови, высоким остается этот показатель при новообразованиях, болезнях системы кровообращения, дыхания и пищеварения. Среди нозологий (табл. 4) не уменьшается процент расхождений при туберкулезе, сепсисе, некоторых локализациях рака, ишемического инсульта и др.

Традиционно считается, что среди основных причин столь частого расхождения прижизненного и посмертного диагнозов – объективная недоступность высокоинформативных и "затратных" методов инструментальной диагностики. Однако чаще это несоответствующая требованиям современной медицины профессиональная подготовка врачей и недостаток базовых знаний в сфере общей патологии.

Таблица 3

Частота (%) расхождений диагнозов при различных классах заболеваний у умерших в стационарах 3 мегаполисов РФ за последние 7 лет

Классы МКБ-10	Заболевания	Годы						
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
I	Инфекционные и паразитарные болезни	15	14	14	9	10,8	11	7,4
II	Новообразования	22	21	20	21	22,9	19,9	19,8
VI	Болезни нервной системы	14	14	15	11	5,8	6,5	8,8
VII	Болезни глаза и его придаточного аппарата	–	–	–	–	–	–	–
IX	Болезни системы кровообращения	15	12	14	15	12,3	12,5	11,9
X	Болезни органов дыхания	29	21	21	19	17,4	13,7	16,9
XI	Болезни органов пищеварения	22	21	22	16	15,2	14,5	13,0
XIV	Болезни мочеполовой системы	31	28	28	26	21,1	21,4	22,4
	Всего (среднегодовой показатель)	16,2	16,2	17,3	15,2	16,8	16,2	16,3

При этом отсутствие теоретических знаний при наличии высокотехнологичных исследований, нередко приводит к полному отсутствию более или менее обоснованной у врача диагностической гипотезы.

Справедливости ради необходимо отметить, что на практике клиническая эффективность рекомендаций по лечению также ограничивается "рафинированностью" выборки больных, включенных в исследования, на базе которых эти рекомендации были сформулированы. Результаты контролируемых исследований часто нельзя перенести в реальную практику и применять у беременных и пациентов других "особых" групп, больных с сочетанной патологией, доля которых в возрасте старше 55 лет в нашей стране превышает 60 % [2]. Кроме того, в любой области медицины найдутся и противоречащие результаты доказательных исследований, вошедшие в рекомендации по лечению.

Главным условием успеха результативности клинических рекомендаций остается постановка верного диагноза. Если диагноз ошибочен (вследствие незнания или субъективной неверной трактовки данных), исход лечения становится случайным, несмотря на современное, длительное и затратное лечение. Следовательно, можно полагать, что успех лечения часто обусловлен знанием клинической патологии и вопрос, нужно ли учить практикующего врача диагностике, приобретает отнюдь не абстрактный смысл. К сожалению, существующие стандарты и клинические рекомендации в известной степени позволяют практиковать без глубокого знания и живой обратной связи между клинической патологией и медициной. Действительно, в клинике востребованность аутопсий как единственного метода выявления ошибок лечения непрерывно снижается.

По данным британских исследователей, около 50 % современных врачей считают, что аутопсии в

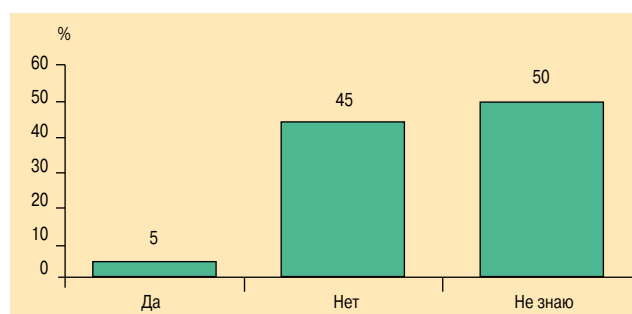


Рис. 1. Влияние результатов и знаний, полученных при аутопсии, на клиническую практику (результаты опроса)

целом потеряли значение для практики медицины, поскольку информативность лабораторных и инструментальных методов диагностики беспрецедентно выросла [3]. Интересно, что аутопсии как источник профессионального роста игнорируются молодыми врачами при том, что около половины из них в той или иной степени недовольны качеством своей профессиональной подготовки (рис. 1). К сожалению, невостребованность результатов морфологических исследований клиницистами усугубляется объективной глобальной тенденцией к уменьшению числа аутопсий по экономическим соображениям, в надежде оптимизировать расходы на здравоохранение. По мнению ряда британских специалистов, ослабление взаимосвязи между клинической патологией и медициной наносит большой урон квалификации молодых врачей, и этот процесс необходимо регулировать, поскольку в недалеком будущем он приведет к существенному снижению качества медицинской помощи [4] (рис. 2).

В России, напротив, несмотря на проблемы финансирования здравоохранения, руководителям кафедр патологической анатомии медицинских институтов в клинических больницах повсеместно удается

Таблица 4
Частота (%) расхождений диагнозов при различных заболеваниях и их классах у умерших в стационарах 3 мегаполисов РФ за последние 7 лет

Классы МКБ-10	Заболевания	Годы						
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
I	Инфекционные и паразитарные болезни:	15	14	14	9	10,8	11	7,4
	туберкулез	20	18	20	8	9,8	13,6	7,5
	сепсис	38	30	28	26	84,3	36,4	34,1
	ВИЧ-инфекция	1	1	2	3	1,5	0,7	3,2
	гепатит вирусный	5	2	5	3	28,1	3,3	5,3
II	Новообразования	22	21	20	21	22,9	19,9	19,8
VI	Болезни нервной системы	14	14	15	11	5,8	6,5	8,8
IX	Болезни системы кровообращения	15	12	14	15	12,3	12,5	11,9
	Ишемическая болезнь сердца (все нозологии)	11	12	13	12	12,9	12,4	11,5
X	Болезни органов дыхания:	29	21	21	19	17,4	13,7	16,9
	пневмонии	23	21	18	20	20,3	13,8	17,9
	ХОБЛ	20	15	15	16	10,8	12,4	13,4
XI	Болезни органов пищеварения	22	21	22	16	15,2	14,5	13,0
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки	11	13	11	10	8,1	7,8	11,2
XIV	Болезни мочеполовой системы	31	28	28	26	21,1	21,4	22,4
	Всего	16,2	16,2	17,3	15,2	16,8	16,2	16,3



Рис. 2. Оценка врачами со стажем работы не более 1-2 лет профессиональной подготовки по блоку клинических дисциплин

поддерживать высокий уровень посмертных патологоанатомических исследований. В частности, в Москве в 2000–2005 гг. доля вскрытий умерших в стационарах, имеющих патологоанатомические отделения, составляет около 70 %. По мнению ряда руководителей клиник, в России главной причиной отсутствия интереса клиницистов к результатам аутопсий является повсеместное разрушение традиции многопрофильных "университетских" клиник с их регулярными и зачастую слишком формализованными и неспешными клиническими разборами. В результате сегодня между современной, ориентированной на критерии GCP практической медициной и высокотехнологичной клинической патологией, развивающей "прижизненную" и ультратонкую морфологическую диагностику, имеется глубокий понятийный и терминологический разрыв.

Средством восстановления взаимосвязи между клинической патологией и практической медициной сегодня может стать повсеместное внедрение в практику клинико-патологоанатомических разборов с применением современных методов визуализации и подачи информации.

Результаты аутопсии нужно показывать, а не рассказывать о них; необходимо сопоставлять методы диагностики и лечения на всех этапах медицинской помощи; важно соотносить данные с национальными и международными клиническими рекомендациями и задействовать междисциплинарные подходы к диагностике и лечению заболеваний. Безусловно, система виртуальных клинико-анатомических сопоставлений и электронная библиотека летальных исходов будут наиболее востребованы в клиниках медицинских институтов, базирующихся в многопрофильных стационарах.

На практике одним из приемлемых в отношении затрат ресурсов и времени вариантов организации современных разборов оказались ежедневные виртуальные демонстрации случаев летального исхода с докладом о данных клинического исследования до аутопсии и сопоставлением клинического и морфологического диагнозов после вскрытия. Виртуальные клинико-анатомические сопоставления позво-

ляют практическому врачу расширить на практике, безопасно и эффективно применять клинические рекомендации и стандарты по диагностике и лечению, имеют огромный педагогический потенциал по внедрению методологии доказательной медицины, позволяют бороться с врачебными ошибками, позволяют оценить новые методы инструментальной диагностики и фармакотерапии.

В качестве примера приведем клинико-морфологическое сопоставление по тяжелой внебольничной пневмонии (ВП) в многопрофильном стационаре. ВП относится к наиболее распространенным острым инфекционным заболеваниям городского населения. По данным ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, в 1999 г. в России среди лиц в возрасте 18 лет было зарегистрировано 440 049 [3, 9] случаев внебольничной пневмонии (ВП). Согласно другим источникам, заболеваемость ВП в России составляет 14–15 %, а общее количество ежегодно болеющих этим заболеванием превышает 1 500 000 человек [5, 6]. По данным ежегодных отчетов медицинской службы МО РФ, заболеваемость ВП у военнослужащих срочной службы в течение 2000–2003 гг. превышала 40 % [7]. Общая летальность при ВП варьирует в пределах 5–7 % [8]. Летальность при ВП у госпитализированных пациентов в странах Европы и США составляет 8–14 %. У лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний летальность при ВП оказывается не более 1–3 % [8, 9]. У больных старших возрастных групп, пациентов с сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания), а также в случаях тяжелого течения пневмонии (мультилобарная инфильтрация, вторичная бактериемия, тахипноэ > 30 мин⁻¹, гипотензия, острая почечная недостаточность) летальность достигает 15–30 % [5, 7].

В 2003 г. в нашей стране были опубликованы первые национальные рекомендации "Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике", подготовленные группой экспертов Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов.

Однако стандартизация подходов к диагностике и лечению далеко не всегда способствует улучшению исходов ВП. По данным Московского городского центра патологоанатомических исследований, частота пневмонии как первоначальной причины смерти в 2004–2006 гг. составила соответственно 2,7; 2,6 и 2,3 % от числа вскрытий. Среди заболеваний органов дыхания пневмония является самой частой причиной госпитальной смерти и остается недиагностированной в стационаре в 20 % случаев. В случае смерти дома пневмония не распознается уже в 48 % случаев. Частота пневмонии как смертельного осложнения при аутопсиях встречается в 7 % случаев.

Однако, если при госпитальной летальности частота недиагностированной пневмонии как летального осложнения составляет около 8 %, то при смерти дома она достигает 67 % [1].

Важнейшей причиной неблагоприятных исходов ВП часто считают нетипичное течение заболевания. Так, примерно у 25 % больных с ВП в возрасте старше 65 лет отсутствует лихорадка, а лейкоцитоз отмечается лишь у 50–70 % пациентов. При этом нередко клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушениями сознания. Такие характерные признаки ВП, как остролихорадочное начало, боли в груди особенно часто отсутствуют у ослабленных больных и лиц пожилого возраста. Таким образом, интерпретация клинических данных в пользу ВП и оценка ее исхода существенно зависят от таких факторов, как возраст, тяжесть заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, наличие и компенсация сопутствующих заболеваний. Наконец, в большинстве случаев ВП анализ клинко-рентгенологической картины не позволяет судить о вероятной этиологии, что приводит к назначению неадекватной антибактериальной терапии.

Значение этих факторов для течения и прогноза ВП было исследовано в рамках программы клинко-морфологических сопоставлений. Был изучен 81 случай летального исхода больных нехирургического профиля, умерших в стационаре срочной медицинской помощи (СМП) в 2005–2006 гг. Во всех указанных случаях (12 % от всех летальных исходов больных нехирургического профиля) тяжелая ВП была верифицирована как основное заболевание или смертельное осложнение основного заболевания.

С клинко-морфологической точки зрения, летальная ВП оказалась неоднородной, что позволило выделить 5 достаточно типичных ее форм:

- 1) долевая на фоне хронической алкогольной интоксикации – 18 наблюдений (23 %);
- 2) очагово-сливная, в большинстве случаев – деструктивная, на фоне хронической алкогольной интоксикации – 13 наблюдений (16 %);
- 3) очагово-сливная у больных с острыми или хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, застойная сердечная недостаточность и др.) – 31 наблюдение (38 %), из них в 6 случаях (7 %) – одновременно с тромбоэмболией легочной артерии;
- 4) долевая у больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями – 6 наблюдений (7 %), из них в 5 случаях (6 %) – на фоне сахарного диабета;
- 5) очагово-сливная у больных ХОБЛ – 10 наблюдений (12 %);
- 6) аспирационная или септическая у наркомана – 3 наблюдения (4 %).

Рассмотрим одну из типичных форм заболевания – долевую ВП на фоне хронической алкогольной интоксикации. Возраст больных не превышал

55 лет и составил $45,8 \pm 9$ лет ($M \pm SD$). Среди пациентов была только 1 женщина. Все больные были госпитализированы СМП на 4–9 сутки от начала заболевания. Все пациенты были госпитализированы через приемное отделение, из них 78 % – в отделение интенсивной терапии, 22 % – в терапевтическое отделение стационара. Несмотря на тяжелое состояние, в 10 из 14 случаев больным, госпитализированным в отделение интенсивной терапии, рентгенография органов грудной клетки была проведена в приемном отделении. Диагноз ВП на догоспитальном этапе был поставлен в 17 случаях из 18. У 1 пациента на догоспитальном этапе был диагностирован пиелонефрит. Судя по факту госпитализации, во всех случаях на догоспитальном этапе было выявлено тяжелое состояние больных и тяжелое течение ВП, однако в документах СМП (сопроводительный лист, карта вызова) полностью отсутствовала информация о симптомах и объективных признаках, послуживших основанием для диагноза, в том числе в амбулаторных учреждениях (табл. 3).

У 4 пациентов была фебрильная лихорадка и у 3 – гипотония. В приемном и лечебном отделениях стационара у 8 больных был диагностирован кашель с отделением мокроты в 4 случаях, у 15 – аускультативные признаки пневмонии и у 14 – одышка. В отделениях стационара лихорадка сохранялась соответственно у 9 (50 %) и 14 (82 %) пациентов. Отсутствие информации о бронхолегочных симптомах ВП на догоспитальном этапе свидетельствует либо о том, что заболевание было диагностировано на основании очень скудных данных (что маловероятно),

Таблица 5
Обоснованность диагноза у пациентов с ВП (n = 18)

Критерии диагноза	СМП	Приемное отделение	Лечебное отделение (14 – реанимация, 4 – терапия)
Бронхолегочные симптомы			
кашель	0	8	10
выделение мокроты	0	4	4
одышка	0	14	16
боль в груди	0	0	9
лихорадка (> 38 °C)	4	9	18
влажные хрипы	0	15	15
Внелегочные симптомы			
гипотония	3	0	10
частота дыхательных движений > 30 в мин	0	0	4
нарушение сознания	0	1	0
Рентгенологическое подтверждение пневмонии (рентгенография проведена 13 больным)			
уплотнение ткани легкого левосторонняя (нижнедолевая)		13	
двухсторонняя полисегментарная инфильтрация		7	
билобарная инфильтрация		3	
Лабораторное подтверждение пневмонии (проведено 16 больным)			

либо выявленные симптомы ВП просто не были отражены в документации.

При обследовании в стационаре выяснилось, что в 45 % случаев появлению симптомов ВП предшествовало прекращение запоя, и больные обращались за скорой медицинской помощью на фоне синдрома отмены алкоголя. Характерно, что на догоспитальном этапе факт хронического злоупотребления алкоголем как предиктор неблагоприятного прогноза ВП не был отмечен ни у одного пациента. В приемном и лечебных отделениях стационара алкогольная поливисцеропатия была диагностирована в 8 случаях и в 1 — был поставлен диагноз острого отравления этанолом, у 3 больных в качестве сопутствующего заболевания была указана ХОБЛ.

У всех больных ВП протекала со стеническим характером реакции организма: с фебрильной лихорадкой и выраженным системным воспалительным ответом. Боль в грудной клетке при дыхании имела место у 50 %, одышка — у 89 % больных. Тяжелая дыхательная недостаточность при поступлении была у 22 % больных. В стационаре характерные клинические симптомы и объективные признаки ВП были во всех случаях в соответствии с национальными рекомендациями выявлены и отражены в историях болезни, однако на момент госпитализации тяжелая ВП была диагностирована у 10 из 18 впоследствии умерших больных.

При рентгенографии, которая была выполнена только 13 пациентам, во всех случаях было выявлено уплотнение легочной ткани и в 70 % случаев — признаки лобарной, билобарной или полисегментарной инфильтрации. У 22 % больных в течение первых 2 суток в стационаре развился острый респираторный дистресс-синдром, в 89 % — гипотония, во всех случаях двустороннего процесса по данным рентгенографии (33 %) было выявлено абсцедирование, а в 22 % — парапневмонический плеврит. В течение первых 3 суток 72 % больных умерли. Указаний на то, что антибактериальная терапия проводилась на догоспитальном этапе, ни в одном случае не было, в то же время 50 % пациентов в различных комбинациях получали анальгин, эуфиллин, антигистаминные и глюкокортикоидные препараты. Таким образом, во всех случаях эмпирическая антибактериальная терапия была начата в стационаре и на 1-2 суток позднее появления симптомов ВП. Во всех случаях антибактериальные препараты вводили парентерально: 10 больным проводилась терапия комбинацией цiproфлоксацина, метронидазола, ампициллина, 5 пациентам был назначен цефотаксим, цiproфлоксацин и метронидазол. Несмотря на почечную недостаточность, 2 больным был назначен цефазолин и метронидазол и 1 пациенту — ампициллин и гентамицин.

Таким образом, рекомендованную стандартами антибактериальную терапию выбора не получал ни один больной, более эффективная резервная схема была назначена только 5 (28 %) пациентам, однако и в этом случае она включала не рекомендуемый стандартами метронидазол.

Клинический пример. Тяжелая двусторонняя долевая ВП у пациента с алкогольной поливисцеропатией

Больной А-в, 54 года, госпитализирован СМП в сопровождении жены, подтвердившей, что пациент хронически злоупотребляет алкоголем, с диагнозом правосторонней нижнедолевой пневмонии. В приемном отделении — жалобы на лихорадку, боль при дыхании в правом боку, сухой кашель. Жалобы появились около 2 дней назад, когда температура тела поднялась до 38 °С. Объективно состояние тяжелое, запаха алкоголя нет, сознание спутанное, лихорадка — 38 °С, гипотония (артериальное давление (АД) — 100 / 60, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 120 в мин, тахипноэ — 24 в мин. При физикальном исследовании — нормальное питание, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, над легкими — перкуторный звук от паравerteбральной до задней подмышечной линии ниже угла лопатки притуплен, при аускультации дыхание проводится во все отделы легких. С обеих сторон в нижних отделах жесткое дыхание, справа выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Печень увеличена. При рентгенографии легких выявлена инфильтрация в нижней доле правого легкого. Больной госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В анализе крови Нб — 10⁶ г/л, лейкоциты — 16 тыс./мкм, СОЭ — 43 мм/ч, мочевины — 20,7 ммоль/л, креатинин — 310 мкмоль/л, билирубин — 49 мкмоль/л, SaO₂ — 87 %. Больному назначена антибактериальная терапия — цiproфлоксацин, метронидазол, ампициллин, ингаляции 30%-ной кислородной смеси; преднизолон в дозе 120 мг в сутки. Через 45 ч, несмотря на проводимое лечение, явления тяжелой дыхательной недостаточности сохранялись, и больной скончался. Патологоанатомический диагноз представлен в табл. 6.

Таблица 6
Патологоанатомический диагноз пациента с тяжелой двусторонней долевой ВП и алкогольной поливисцеропатией

Основное заболевание
J 15.5. Двусторонняя крупозная (долевая) пневмония в стадии серого опеченения (при бактериологическом исследовании ткани легкого выделена <i>Escherichia coli</i>)
Фоновое заболевание
Хроническая алкогольная интоксикация: хронический алкогольный гепатит с выраженным стеатозом печени, энцефалопатия, хронический индуративный панкреатит
Осложнения
Острое общее венозное полнокровие. Отек легких и головного мозга
Сопутствующие заболевания
Множественные кисты почек. Камни желчного пузыря (рис. 3–9)

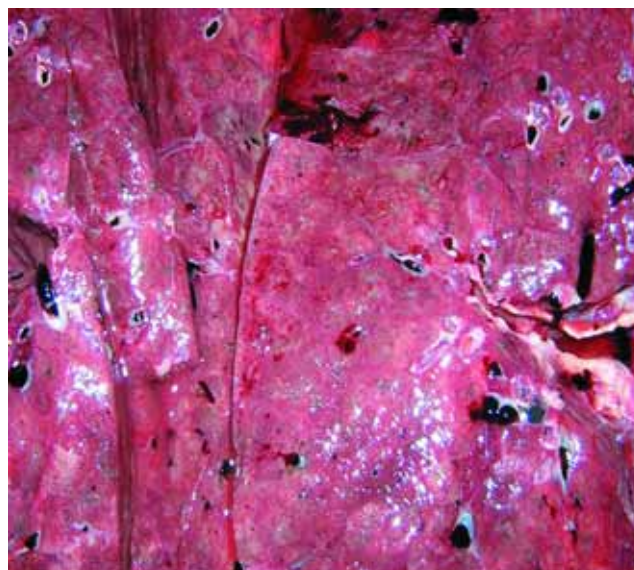


Рис. 3. Нижнедолевая крупозная пневмония в стадии серого опеченения

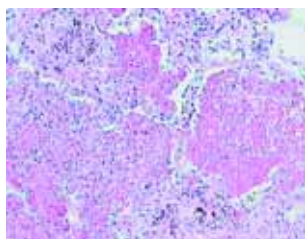


Рис. 4. Долевая пневмония. Лейкоцитарный экссудат с примесью фибрина в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 120$

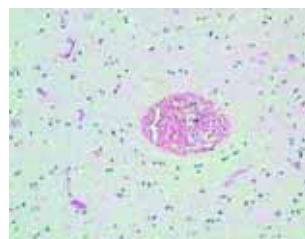


Рис. 9. Отек и острое венозное полнокровие головного мозга у больного с долевой пневмонией на фоне алкогольной поливисцеропатии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

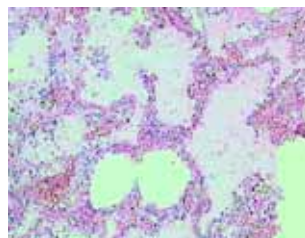


Рис. 5. Острое венозное полнокровие легких при долевой пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 120$



Рис. 6. Хронический алкогольный гепатит с выраженным стеатозом печени

У больных с алкогольным циррозом печени долевая ВП часто осложняется развитием плеврального выпота или абсцедированием уже в первые дни заболевания. Так, в исследованной выборке парапневмонии

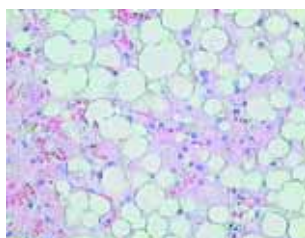


Рис. 7. Хронический алкогольный гепатит с выраженным стеатозом печени. Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов и лимфо-макрофагальная инфильтрация портальных трактов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

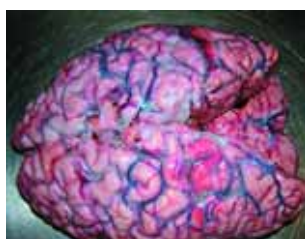


Рис. 8. Склероз мягких мозговых оболочек и умеренная атрофия больших полушарий (алкогольная энцефалопатия), острое венозное полнокровие и отек головного мозга

ческий плеврит развивался в 22 % случаев, а абсцедирование было выявлено у 33 % больных. Высокая частота гнойно-деструктивных осложнений у больных с хронической алкогольной поливисцеропатией обусловлена значительно более высокой частотой инфицирования легких микроорганизмами из семейства *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus aureus*. Известно, что *Klebsiella pneumoniae* часто вызывает лобарное поражение легких с тенденцией к раннему образованию плеврального выпота и ранней деструкции легочной ткани. Для ВП, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, также характерно бурное начало заболевания с продуктивным кашлем и высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, частым развитием септического шока и тяжелой дыхательной недостаточностью. В нашем исследовании при изучении легочной ткани *Klebsiella pneumoniae* была выделена в 22 % случаев, *Escherichia coli* — в 11 %, а смешанная флора — у 20 % умерших больных.

Клинический пример. Тяжелая ВП, осложненная септическим шоком и фибринозно-гнойным плевритом

Больной Ч-н, 28 лет, госпитализирован СМП в сопровождении родственников с диагнозом правостороннего плеврита. Со слов родственников, в анамнезе полинаркомания, в течение последних 3 лет злоупотребляет алкоголем, другие психоактивные вещества не употребляет. Предшествующие заболеванию 6 дней находился в запое. При обследовании в приемном отделении стационара выявлены жалобы на сухой кашель с сильной болью в правой половине грудной клетки и при дыхании, лихорадка до $38,5^{\circ}\text{C}$. Считает себя больным около 3 суток, однако за медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал анальгин, панadol. Объективно состояние тяжелое, запаха алкоголя нет, сознание спутанное, лихорадка — $38,3^{\circ}\text{C}$, выраженная гиперемия кожи, тахипноэ — 26 мин^{-1} , гипотония (АД — $100/60$, ЧСС — 110 мин^{-1}). Определяется выраженное притупление перкуторного звука над правым легким, дыхание резко ослаблено. Слева дыхание жесткое, единичные сухие хрипы. Печень увеличена на 2 см. Признаков портальной гипертензии нет. При рентгенографии легких в приемном отделении — правосторонняя пневмония, плеврит. Больной госпитализирован в отделение интенсивной терапии. В анализе крови Нб — 96 г/л , лейкоциты — 20 тыс/мкм , СОЭ — 36 мм/ч , мочевины — 48 ммоль/л , креатинин — 984 мкмоль/л , билирубин — 29 мкмоль/л , амилаза — 130 Е/л , SaO_2 — 87 %. Проведена консультация с центром отравлений Института скорой помощи: отравление не подтверждено, специализированная помощь не показана. Больному назначена антибактериальная терапия — цефотаксим, ципрофлоксацин и метронидазол, ингаляция 30%-ной кислородной смеси, преднизолон в дозе 240 мг в сутки, допин. Через 40 ч, несмотря на проводимое лечение, больной скончался, явления тяжелой интоксикации и септического шока сохранялись. На вскрытие направлен с клиническим диагнозом: "Сепсис. Полинаркомания. Алкогольная поливисцеропатия. Токсический гепатит, токсическая энцефалопатия. Правосторонняя пневмония с плевритом. Острый панкреатит. Интоксикация тяжелой степени. Полиорганная недостаточность. Отек мозга". Патологоанатомический диагноз представлен в табл. 7.

Таблица 7
Патологоанатомический диагноз пациента
с тяжелой ВП, осложненной септическим шоком
и фибринозно-гнойным плевритом

Основное заболевание
J 18.1. Правосторонняя билобарная пневмония (<i>Klebsiella pneumoniae</i>), фибринозно-гнойный плеврит справа (400 мл)
Фоновое заболевание
Хроническая алкогольная интоксикация: гепатоспленомегалия, кардиомиопатия (масса сердца – 420 г), хронический индуративный панкреатит, энцефалопатия
Осложнения
Дистрофия и малокровие (Hb – 96г/л) миокарда, печени, почек. Гипер-азотемия: мочевина – 48–31 ммоль/л, креатинин – 984–761 мкмоль/л. Отек легких, оболочек и вещества головного мозга (рис. 10–14). При аутопсии признаки полиаркомании выявлены не были



Рис. 10. Долевая пневмония в нижней доле правого легкого в стадии серого опеченения.

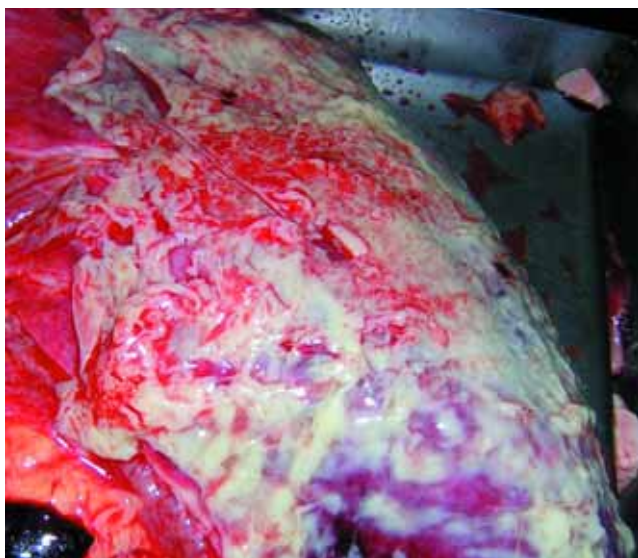


Рис. 11. Фибринозно-гнойный плеврит у больного с лobarной (долевой) пневмонией справа

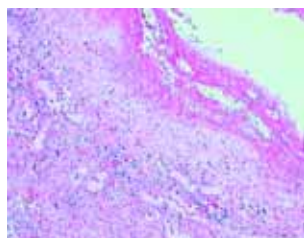


Рис. 12. Фибринозно-гнойный плеврит у больного с лobarной (долевой) пневмонией справа. Окраска гематоксилином и эозином; × 120

У больных с тяжелой хронической алкогольной интоксикацией и аспирацией содержимого полости рта во время алкогольных эксцессов с нарушением сознания ВП может привести к гангрене, чаще — верхней доли легкого.



Рис. 13. Долевая пневмония в нижней доле левого легкого у больного с алкогольным делирием

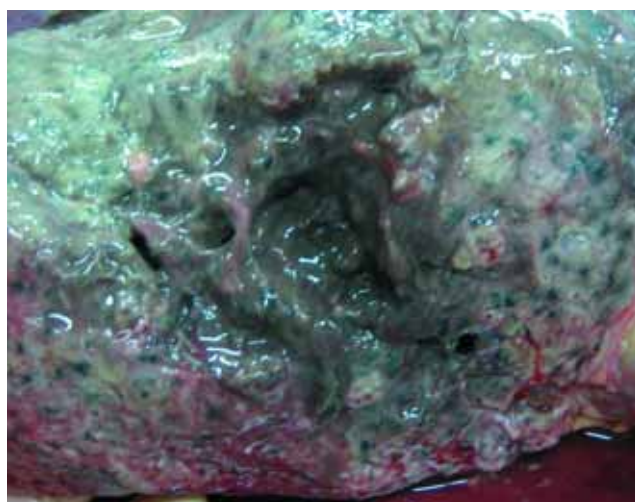


Рис. 14. Гангрена верхней доли левого легкого у больного с долевой пневмонией в нижней доле слева у больного с алкогольным делирием

Таким образом, долевая пневмония у больных с хронической алкогольной поливисцеропатией остается клинико-морфологической формой ВП с наиболее тяжелым течением и высоким риском летального исхода. В целом, такая ВП имеет типичную клиническую картину и может быть диагностирована уже на этапе СМП. Однако, несмотря на адекватную оценку тяжести, антибактериальная терапия пневмонии на догоспитальном этапе повсеместно не проводится. Кроме того, отсутствует алгоритм оценки неблагоприятного прогноза ВП на догоспитальном этапе. Это приводит к госпитализации всех больных с долевой ВП через приемное отделение, затягивая время начала антибактериального лечения до момента госпитализации больного в отделение интенсивной терапии или профильное отделение стационара.

Литература

1. *Верткин А.Л.* Острая задержка мочеиспускания: алгоритм неотложной помощи. Consilium medicum 2005; 7 (7), consilium-medicum.com
2. *Mc Phee S.J., Bottles K.* Autopsy: moribund art or vital science? Am. J. Med. 1985; 78 (1): 107–113.
3. *Пальцев М.А., Денисов И.Н., Чекнев Б.М.* Высшая медицинская школа России и Болонский процесс. М.; 2004.
4. Внебольничная пневмония у взрослых / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. М.: М-Вести; 2006.
5. *Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др.* Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Учеб.-метод. пособие для врачей. М.: РМ-Вести; 1998.
6. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. М.: Боргес; 2002.
7. *Синопальников А.И.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003; 3: 198–224.
8. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.* (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002
9. *Зайратьянц О.В.* Отчет о работе патолого-анатомической службы взрослой сети лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы, 2004–2006 гг. М.; 2006.

Поступила 21.05.07
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-091

А.Л.Акопов, Д.В.Семенов, А.В.Карев, Д.И.Филиппов, В.Е.Трубкин

Хроническая ишемия почек как причина плеврального выпота

НИИ пульмонологии, клиника госпитальной хирургии №1 Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

A.L.Akopov, D.V.Semenov, A.V.Karev, D.I.Philippov, V.E.Trubkin

Chronic renal ischemia as a cause of pleural effusion

Диагностика и лечение плевральных выпотов (ПВ) — одна из самых актуальных проблем современной пульмонологии [1]. ПВ может осложнять течение не менее 50 различных заболеваний. Хроническая ишемия почек в качестве причины ПВ никогда не рассматривалась [2, 3], поэтому мы сочли возможным представить клиническое наблюдение ПВ, ставшего проявлением атеросклеротической обструкции почечных артерий, и обсудить механизмы его развития.

Больной П., 67 лет, поступил в торакальное отделение клиники госпитальной хирургии № 1 СПбГМУ 02.04.2007 г. с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, связанную с рецидивирующим накоплением жидкости в правой плевральной полости, а также постоянную артериальную гипертензию на уровне 140–170 и 80 мм рт. ст., несмотря на трехкомпонентную антигипертензивную терапию. Годом ранее в одном из кардиологических центров России на основании результатов всестороннего обследования, включавшего коронарографию и ангиографию ветвей дуги аорты, установлен следующий диагноз: "Системный атеросклероз. ИБС. Постинфарктный (от 1986 и 2003 гг.) кардиосклероз. Атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия III функционального класса. Стеноз на 85 % левых общей и внутренней сонных артерий. Хроническая цереброваскулярная недостаточность II степени. Хроническая ишемия правой нижней конечности IIА степени. Артериальная гипертензия". Поэтапно больной оперирован: 10.05.06 г. — каротидная эндартерэктомия из левых общей и внутренней сонных артерий; 23.05.06 г. — маммарное шунтирование правой коронарной артерии и аутовенозное шунтирование от аорты передней межжелудочковой, диагональной и огибающей ветвей левой коронарной артерии. Исходно уровень креатинина сыворотки составлял 0,24 ммоль/л, в раннем послеоперационном периоде — 0,40 ммоль/л. С июня 2006 г. стала скапливаться жидкость в правой плевральной полости. За 10 месяцев, прошедших до госпитализации в клинику госпитальной хирургии № 1 СПбГМУ, путем повторных пункций и дренирования плевральной полости было эвакуировано в общей сложности около 50 л серозного выпота.

При поступлении больной находился в удовлетворительном состоянии, тип питания — пониженный. Дыхание справа резко ослаблено. Рентгенологически диагностировалась жидкость в правой плевральной полости до уровня V ребра. Креатинин сыворотки крови — 0,22 ммоль/л, мочевина — 11,6 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 29 мл/мин, суточной потери белка нет. Исследование плеврального выпота установило наличие транссудата с повышенной концентрацией креатинина (0,20 ммоль/л).

При ультразвуковом исследовании отмечено небольшое уменьшение в размерах левой почки, при сцинтиграфии — резкие нарушения транзита радиофармпрепарата через обе почки. При эхокардиографии зафиксировано увеличение левого желудочка до 6,9 см, показатели сократительной способности миокарда левого желудочка снижены до 36 %, расчетное систолическое давление в легочной артерии — 42 мм рт. ст. Выполнена аортоангио-

графия, в результате которой выявлены выраженный атеросклероз брюшной аорты, окклюзия левой почечной артерии, стеноз на 85 % устья правой почечной артерии и стеноз на 90 % правой наружной подвздошной артерии.

На протяжении 2 недель проводилась терапия большими дозами нитратов и салуретиков, однако жидкость в правой плевральной полости продолжала накапливаться, фракция выброса левого желудочка при контрольной эхокардиографии не изменилась. В связи с атеросклеротической обструкцией поэтапно выполнена чрескожная эндоваскулярная ангиопластика со стентированием обеих почечных артерий и правой наружной подвздошной артерии.

Сразу после стентирования почечных артерий произошла стабилизация системного артериального давления до 120 и 80 мм рт. ст. Пациент отметил улучшение самочувствия, уменьшение одышки. По результатам контрольной рентгенографии грудной клетки жидкости в плевральных полостях нет. Больной выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Впоследствии пациент был обследован через 6 месяцев. Жалоб не предъявлял, прибавил в весе 11 кг. При компьютерной томографии данные, свидетельствующих о наличии плеврального выпота, не получены. Артериальное давление — 120–130 и 70 мм рт. ст. на трехкомпонентной терапии в средних дозах. Эхокардиографически сократительная способность миокарда левого желудочка возросла с 36 до 64 %, систолическое давление в легочной артерии снизилось с 42 до 28 мм рт. ст. Суммарная почечная функция не изменилась (креатинин сыворотки — 0,20 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 29 мл/мин).

Обсуждение

Исходно констатировать связь между атеросклеротической обструкцией почечных артерий и ПВ у больного было сложно, но, когда после реваскуляризации почек был отмечен полный регресс ПВ, она стала очевидной.

Известно, что наиболее частой причиной развития транссудативного ПВ является декомпенсация кровообращения [1, 4]. Хотя у пациента имелись осложненная ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия и снижение фракции выброса левого желудочка, попытка медикаментозной коррекции этих состояний не привела к заметной положительной динамике. Что касается хронической почечной недостаточности, в качестве причины ПВ она упоминается, прежде всего, в связи с гиперволемией, возникающей вследствие водно-электролитных расстройств [2, 3, 5]. Но в представленном наблюдении уровень креатинина сыворотки крови в результате реваскуляризации почек не изменился, что позволяет, по-видимому, исключить почечную недостаточность как первопричину ПВ.

В настоящее время можно считать доказанным, что у больных с окклюзией почечных артерий диастолическая дисфункция левого желудочка, как правило, развивается быстрее и значительно более выражена, чем у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [6]. В последние годы именно диастолической дисфункции (нарушению расслабления) левого желудочка вследствие гипертрофии и повышения его жесткости придается ведущее значение как причине застойной хронической сердечной недостаточности. Улучшение коронарной перфузии является дополнительным фактором развития острого снижения способности левого желудочка к релаксации [7]. Другим патогенетическим механизмом при нарушении проходимости почечных артерий является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обуславливающая стойкую артериальную гипертензию за счет повышения периферического сопротивления вследствие спазма артериол и стимуляции симпатической нервной системы [8].

Заключение

Таким образом, возникновение транссудативного ПВ у больного с атеросклерозом, повышением уровня креатинина и стойкой артериальной гипертензией должны наводить на мысль о возможной атеросклеротической окклюзии почечных артерий. При подтверждении этого диагноза реваскуляризация

почек может улучшить функциональное состояние левого желудочка, стабилизировать гемодинамику малого круга и способствовать устранению ПВ.

Литература

1. Чучалин А.Г. Плевра — патофизиологические и клинические аспекты. Пульмонология 1999; 1: 6–10.
2. Cohen M., Sahn S.A. Resolution of pleural effusion. Chest 2001; 119: 1547–1562.
3. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur. Respir. J. 2002; 20: 1545–1558.
4. Kinasewitz G.T. Transudative effusion. Eur. Respir. J. 1997; 10: 714–718.
5. Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W. et al. Cardiovascular disease and mortality in community-based cohort with mild renal insufficiency. Kidney Int. 1999; 56: 2214–2219.
6. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure — abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1953–1959.
7. Westerhof H., Boer C., Lamberts R.R. et al. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. Physiol. Rev. 2006; 86: 1263–1308.
8. Teunissen K.E., Postma C.T., van Jaarsveld B.C. et al. Endothelin and active renin levels in essential hypertension and hypertension with renal artery stenosis before and after percutaneous transluminal renal angioplasty. J. Hypertens. 1997; 15: 1791–1796.

Поступила 26.02.08

© Коллектив авторов, 2008

УДК 616.61-005.4-036.12-06:616.25-003.217



В ERS ведется подготовка новых согласительных документов — клинических рекомендаций, связанных с исследованием плевральной полости. За всю историю изучения этой проблемы никогда не поднимался вопрос о разработке международных клинических рекомендаций в этой области. Это очень актуальный вопрос, т. к. число недиагностированных случаев поражения плевральной полости достаточно велико, часто возникают проблемы дифференциальной диагностики выпота плевральной полости. Особенные затруднения испытывают врачи при лечении больных, страдающих злокачественным характером выпота в плевральную полость, поэтому и появилась необходимость создания общих, стандартизированных подходов к этой проблеме на международном уровне.

В новых клинических рекомендациях подчеркивается физиологическая роль плевральной полости, не только участвующей в регуляции лимфо- и кровотока, но и являющейся одним из самых активных иммунологических органов. Ее состояние и функционирование заслуживают самого пристального внимания при течении таких заболева-

ний, как туберкулез, раковые патологии и целый ряд других.

В рамках ERS ведутся и другие исследования, отрабатывается новая методология. Следует отметить, что в постгеномный период большое значение стали уделять теме развития карты генома человека. К таким вопросам относится использование антител в качестве лекарственных препаратов, регуляция ангиогенеза и лимфогенеза, имеющая большое значение для лечения раковых заболеваний. С одной стороны, существуют лекарственные средства, которые подавляют активность генов, отвечающих за регуляцию ангиогенеза и лимфогенеза, с другой стороны, гены используются для стимулирования синтеза новых сосудов, в частности капиллярного ложа, у лиц, страдающих, например, эмфиземой легких.

Остается сказать, что ERS поддерживает не только новейшие исследовательские разработки, но и активно готовится к предстоящему конгрессу в Берлине, который пройдет с 4 по 8 октября 2008 г., и все научное сообщество живет в ожидании этого события, которое и предопределил новые грани в развитии респираторной медицины.