необходимость постоянного наблюдения и контроля качества лечения больных МВ, а также позволяют считать действенной терапию, организованную в домашних условиях или краткосрочных дневных стационарах, предотвращающих опасность внутрибольничного заражения больных синегнойной палочкой.

Отдельно проанализированы данные по группе умерших. За время наблюдения умерли 34 пациента (26 %): от основного заболевания, т. е. осложнения МВ — 32 (94 %) и 2 от других заболеваний: 1 — рак толстого кишечника, 1 (19 лет) — апластическая анемия.

Выводы

1. Средний возраст взрослых больных МВ, наблюдаемых в Санкт-Петербурге, составляет 26,4 ± 0,9 года.
2. Взрослые, больные МВ, отличаются по генотипическим особенностям от детей моложе 15 лет, среди молодых взрослых достоверно меньше лиц с гомозиготным delF508 и компаундом delF508/nonF, но больше с генотипом nonF/nonF, последнее связано с гибелью детей с "жесткими" мутациями в более молодом возрасте. Средний возраст выживаемости в группе детей и взрослых составляет 16,9 ± 1,1 года, а лица старше 15 лет — 30,1 % среди всей группы обследованных.
3. При правильно организованном диспансерном наблюдении и лечении подавляющее большинство больных (82,4 %) сохраняют социальную активность и только 17,6 % не работают и не учатся.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А.* Современное состояние проблемы муковисцидоза, перспективы лечения. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2000; 3: 54–59.
2. *Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др.* Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология 2000; 3: 62–66.
3. *Чучалин А.Г., Воронина Л.М. Кронина Л.А.* Муковисцидоз у взрослых. Пульмонология 1994; 3: 17–23.
4. *Капранов Н.И., Рачинский С.В.* Муковисцидоз у детей. М.: Медицина; 1995.
5. *Hodson M.E., Geddej D.M.* Cystic fibrosis. London; 1995. 237–255.

Поступила 18.12.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24–003.4–053.2–06:616.233–092

Н.С.Ефимова, Л.А.Желенина, А.В.Орлов, Т.Е.Гембицкая, М.А.Зайцева

ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Научно-исследовательский институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; Детская городская больница Святой Ольги

BRONCHIAL AIRWAY HYPERREACTIVITY IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN

N.S.Efimova, L.A.Zhelenina, A.V.Orlov, T.E.Gembitskaya, M.A.Zaitseva

Summary

We studied 21 children with cystic fibrosis (CF). We carried out bronchial challenge tests with methacholine and histamine and revealed hyperreactivity in 18 patients. A comparative study was performed of the bronchial reactivity depending on the CF severity, the patients' phenotype, course of inflammatory respiratory process and co-existing allergic pathology, nose and digestive diseases.

Резюме

Проведение бронхопровокационных проб с гистамином и метахолином было выполнено в группе из 21 ребенка, больного муковисцидозом (МВ). Гиперреактивность бронхов была выявлена у 18 детей. Было проведено сравнительное изучение различных степеней реактивности бронхов в зависимости от тяжести течения МВ, генотипа больных, динамики течения инфекционного процесса в легких и сопутствующих аллергических заболеваний, патологии органов носоглотки и желудочно-кишечного тракта.

Важным звеном патогенеза обструкции бронхов является повышенная реактивность бронхов. Изменения реактивности бронхов, определяемые по реакциям на ингаляционные пробы с гистамином и метахолином, особенно выражены у больных бронхиальной астмой. Повышенная чувствительность воздухоносных путей

отмечается не только к аллергенам, но и к инфекционным агентам, поллютантам, а также к таким воздействиям как вдыхание холодного воздуха и дыма, физическая нагрузка и т. д. Механизмы, лежащие в основе формирования гиперреактивности бронхов, еще мало изучены. Предполагают, что среди них основную роль играют повреждение эпителия, повышение сосудистой проницаемости, отек стенки бронхов, медиаторы эффекторных клеток воспаления и нарушения функции вегетативной нервной системы [1, 2].

Как известно, респираторная патология при муковисцидозе (МВ) является доминирующей и определяет прогноз и исход заболевания. Синдром бронхиальной обструкции — важное патогенетическое звено в поражении респираторного тракта у больных МВ. Основные механизмы бронхиальной обструкции при МВ — нарушение мукоцилиарного клиренса за счет резкого увеличения вязкости бронхиального секрета и повышения его осмолярности из-за генетически обусловленного нарушения функции хлорных каналов и измененная реактивность бронхиального дерева. Вязкий бронхиальный секрет больного МВ тормозит движение ресничек бронхиального эпителия, что препятствует процессу самоочищения бронхов, способствует росту патогенной флоры, развитию хронического инфекционного процесса в легких и приводит к еще большему ухудшению бронхиальной проходимости.

Имеется определенная связь между уровнем неспецифической реактивности и структурными изменениями бронхов, связанными с воспалением. В большинстве случаев инфекционный процесс при МВ обусловлен *Ps. aeruginosa, H. influenzae, S. areus,* которые в процессе жизнедеятельности способны продуцировать биологически активные вещества и освобождать гистамин из базофилов [3, 4], что может также изменить реактивность бронхов. Бактериальные экзо- и эндотоксины могут вызывать адренергический дисбаланс клеток гладкой мускулатуры бронхов, который характеризуется повышенной чувствительностью α- и функциональной недостаточностью β-рецепторов и проявляется в повышенной реактивности и обструкции бронхов.

Проблемой формирования гиперреактивности бронхов у больных МВ за рубежом начали заниматься с середины 1980-х годов [5]. Большинство исследований приходится на 1995–1996 гг. [6, 7].

При проведении бронхопровокационных проб с метахолином большинством исследователей была установлена повышенная реактивность бронхов, которая прямо зависела от тяжести течения заболевания [8, 9]. Степень бронхиальной реактивности и обструкции дыхательных путей, как правило, увеличивалась по мере длительности заболевания. Не было выявлено четкой зависимости между выраженностью гиперреактивности бронхов у больных МВ и наличием у них атопии. Не проводился анализ влияния сопутствующей патологии различных органов и систем на ее формирование [10, 11].

Основной целью нашей работы было изучение особенностей формирования гиперреактивности бронхов у детей, больных МВ с учетом этиологии и характера течения инфекционного процесса в легких, наличием сопутствующей патологии.

Материалы и методы

Исследования выполнялись на базе пульмонологического отделения Детской городской больницы Святой Ольги, Санкт-Петербург. Детям делались бронхопровокационные пробы с растворами 0,02 % и 0,33 % гистамина от 1 до 8 л на ингаляцию (8-ступенчатый тест, индивидуальная доза гистамина составляла от 1,9 до 240 микрон) и 0,33 % раствором метахолина от 0,5 до 8 л (5-ступенчатый тест) на ингаляцию, индивидуальная доза составляла 15,2 до 242,9 микрон. Тесты проводились на аппарате *Provotest*-2 фирмы "Пари" (Германия). Функция внешнего дыхания пациентов оценивалась до ингаляции бронхопровокационного агента и после выполнения пробы. Результат теста считался положительным при снижении $ОФВ_1$ на 20 %. Оценка гиперреактивности бронхов (ГРБ) проводилась согласно международным рекомендациям Германской ассоциации пульмонологов и Центральной организации безопасности и охраны труда (*Working Group on Inhalation Provocation Test, edited by D.Köhler, G.Klein,* 1991) [12, 13]. Степень гиперреактивности выявлялась с помощью дозометрического метода. Высокой степенью гиперреактивности считалось падение $ОФВ_1$ на 20 % при подаче аэрозоля, содержащего от 1,9 до 15 микрон гистамина, средней степенью — от 30 до 60 микрон гистамина, и низкой — при содержании 120–240 микрон гистамина в аэрозоле. Для метахолинового теста высокая степень гиперреактивности определялась при содержании метахолина во вдыхаемом аэрозоле в дозе 15,2 микрон, средняя степень — при концентрации метахолина в дозе от 45,6–106,3 микрон, и низкая — при 227,7–470,7 микронах метахолина в аэрозоле.

Исследования реактивности бронхов проводились у 21 больного МВ в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст 12,5 ± 1,1 года). Среди них были 12 мальчиков и 9 девочек. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, определении повышенного уровня хлоридов пота (тест выполнялся трехкратно)

Таблица 1

Клинические формы у больных с различной степенью тяжести течения МВ

Форма МВ	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
Легочная форма	33,3 % (4)	0
Смешанная форма	66,7 % (8)	100 % (9)

и разности назальных потенциалов [14]. Генетические исследования были выполнены всем больным в лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН. Степень тяжести течения заболевания у больных исследуемой группы оценивалась по шкале Швахмана–Кульчицкого, которая предусматривает интегральную оценку состояния больного, учитывая общую активность, клинические проявления заболевания, состояние питания и физического развития, данные рентгенологического исследования. Очень хорошее состояние соответствует 86–100 баллам, хорошее — 71–85 баллам, удовлетворительное — 56–70, среднетяжелое — 41–55 баллам и тяжелое — менее 40 баллов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью определения критерия достоверности по Стьюденту–Фишеру, а также с использованием робастных (непараметрических) методов статистической обработки (критерий Уилкоксона) [15].

Результаты

Средняя степень тяжести течения МВ в анализируемой группе была установлена у 12 детей (57,1 %), тяжелое течение болезни диагностировано у 9 пациентов (42,9 %). При среднетяжелом течении МВ 66,7 % детей имели смешанную форму заболевания, когда диагностировалась бронхолегочная патология и недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, у 33,3 % пациентов имелось только легочное поражение, а функция поджелудочной железы была сохранена (табл. 1). При тяжелом течении смешанная форма заболевания встречалась достоверно чаще (100 %, $p < 0,05$).

При средней степени тяжести МВ частота мажорной мутации ΔF508 составила 41,6 % (генотип ΔF508/ΔF508 в 33,3 % случаев, а генотип ΔF508/*others* достоверно реже (8,3 %, $p < 0,05$). Другие мутации в гене трансмембранного регуляторного белка МВ встречались в 58,4 % случаев, среди них удалось идентифицировать G542X, G1551D, W1282X, N13O3K и др. При тяжелом течении МВ мажорная мутация ΔF508 выявлялась у всех больных, а генотип ΔF508/ΔF508 — в 28,6 % случаев.

Наиболее частыми возбудителями, определяемыми в бронхиальном секрете у больных МВ, были *S. aureus, Ps. aeruginosa*. Достоверно чаще *S. aureus* наблюдался у детей со среднетяжелым течением МВ (58,3 %), а при тяжелом течении выделялся значительно реже (14,3 %, $p < 0,05$). Частота обнаружения *Ps. aeruginosa* была достоверно выше при тяжелом течении МВ, чем при среднетяжелом (100 % и 41 %, $p < 0,01$). Микотическое поражение респираторного тракта у тяжелых больных (*A. fumigatus, C. albicans*) выявлялось в 85,7 %, в то время как у детей со среднетяжелым течением МВ его не отмечалось.

Длительность обострений и частота курсов антибактериальной терапии были достоверно выше в группе детей с тяжелым течением МВ ($p < 0,05$).

Было установлено, что атонический дерматит чаще отмечался в группе детей с тяжелым, чем со среднетяжелым течением МВ (100 % и 25 %, $p < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась при обнаружении сопутствующей патологии носоглотки и органов ЖКТ. Так, при тяжелом течении заболевания поражение ЛОР-органов и органов ЖКТ встречалось достоверно чаще, чем при среднетяжелом течении МВ (100 % и 41,67 % — по ЛОР-патологии, и 100 % и 33,3 % — по ЖКТ, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Полученные клинические данные были сопоставлены с уровнем гиперреактивности у больных МВ. У 85,7 % больных была обнаружена гиперреактивность бронхов (18 пациентов). У 3 больных не было выявлено измененной реактивности бронхов. Для этой группы больных было характерно среднетяжелое течение МВ, отсутствие хронической синегнойной инфекции в легких и сопутствующей патологии органов ЖКТ и носоглотки. У пациентов с измененной реактивностью бронхов в половине случаев была выявлена низкая степень гиперреактивности бронхов, у 38,9 % — средняя, в 11,1 % — высокая степень. При среднетяжелом течении МВ низкая гиперреактивность бронхов встречалась более чем у половины пациентов (58,3 %), средняя степень гиперреактивности в 16,7 % наблюдений, не было выявлено гиперреактивности бронхов у 25 % больных этой группы. Обращает на себя внимание отсутствие высокой степени бронхиальной гиперреактивности у больных при средней степени тяжести течения МВ. При тяжелом течении МВ низкая гиперреактивность бронхов встречалась в 22,2 % случаев, средняя степень — в 55,5 %, высокая — в 22,2 % случаев. В 2,5 раза чаще отмечался низкий уровень гиперреактивности при среднем, чем при тяжелом течении МВ ($p < 0,05$). Средний уровень гиперреактивности достоверно чаще встречался при тяжелом течении МВ ($p < 0,05$). Высокая степень гиперреактивности была отмечена только при тяжелом течении МВ (рис. 1).

У 55,5 % пациентов с низкой степенью гиперреактивности бронхов идентифицировалась мутация ΔF508, при средней и высокой степени гиперреак-

Рис. 1. Частота выявления различных степеней гиперреактивности бронхов у больных с тяжелым и среднетяжелым течением МВ (в процентном соотношении)

тивности бронхов мажорная мутация выявлялась достоверно чаще (75 % и 100 %, $p < 0,05$). Генотип ΔF508/ΔF508 отмечался у больных с высокой степенью гиперреактивности бронхов в половине случаев (50 %), а при низкой и средней — в 22,2 % и 25 % наблюдений.

Хроническая синегнойная инфекция в легких выявлена у трети больных с низкой степенью гиперреактивности бронхов (33,3 %), при средней и высокой степенях гиперреактивности частота ее составила 62,5 % и 100 % ($p < 0,05$). Среди пациентов с низким уровнем бронхиальной гиперреактивности грибковое поражение респираторного тракта отмечено в 11,1 % случаев, со средним — в 62,5 % случаев, а с высоким — в 100 % наблюдений ($p < 0,05$).

Установлена прямая зависимость между частотой обострений заболевания, длительностью курсов антибактериальной терапии и степенью выраженности гиперреактивности бронхов. Так, частые обострения (свыше 5 раз в год) встречались в 100 % наблюдений у больных с высокой степенью ГРБ и только у четверти больных при низкой и средней степенях ГРБ (22,2 % и 25 % соответственно, $p < 0,05$). Антибактериальная терапия более 90 дней в году требовалась всем пациентам (100 %) с высокой степенью ГРБ и была необходима только четверти детей с легкой и половине пациентов с средней степенью ГРБ ($p < 0,05$). Нельзя исключить, что длительные курсы "агрессивной" антибактериальной терапии могли быть одной из причин формирования гиперреактивности бронхов у больных МВ при тяжелом течении заболевания.

Частота сопутствующей лор-патологии (хронические синуситы, аденоидиты, тонзиллиты) при низкой гиперреактивности составляла 55,6 %, при среднем и высоком уровнях гиперреактивности встречалась почти в 1,5–2 раза чаще (75 % и 100 %, $p < 0,05$). Аллергические поражения кожи (нейродермит, крапивница на пищевые продукты и медикаменты, отек Квинке и пр.) встречались в 2 раза чаще у больных со средней степенью гиперреактивности бронхов, чем с низкой (50 % и 22,2 %, $p < 0,05$), а при высокой гиперреактивности были выявлены у всех детей (100 %).

Для уточнения патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей, имевших жалобы на боли в животе, связанные с приемом пищи, изжогу, отрыжку, эпизоды ночного сухого кашля, проводили фиброгастроскопическое исследование. Гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР) наблюдался в 62,5 % случаев у детей при среднем уровне гиперреактивности бронхов и в 44,4 % — при низкой ГРБ, в то время как у "высоких гиперреакторов" ГЭР диагностировался в 100 % наблюдений.

Была установлена прямая корреляционная зависимость между степенью гиперреактивности бронхов и наличием сопутствующей патологии органов носоглотки, заболеваниями ЖКТ, в частности ГЭР, сопутствующей аллергопатологией кожи.

На основании полученных клинических и лабораторных данных 6 детям с высокой и средней степенями гиперреактивности бронхов к комплексной терапии были присоединены ингаляционные кортикостероидные гормоны в дозе 400 мкг (по будесониду) в сутки. Длительность терапии в среднем составила 1 г. В результате лечения при проведении повторных бронхопровокационных проб было установлено, что степень гиперреактивности бронхов снизилась только в группе пациентов, имевших изначально средний уровень гиперреактивности бронхов. У пациентов анализируемой группы, имевших высокую гиперреактивность бронхов при первичном исследовании, степень гиперреактивности после терапии гормонами в течение года не снижалась. Вероятно, для снижения степени гиперреактивности бронхов у таких больных требуются более длительные курсы лечения ингаляционными гормонами с использованием высоких доз препаратов.

Таким образом, в результате проведенного исследования была установлена четкая зависимость между клиническими особенностями течения МВ и формированием гиперреактивности бронхов. Наибольшая частота высокой гиперреактивности бронхов выявляется у больных с тяжелым течением МВ, характеризующимся 100-процентным обнаружением мажорной мутации ΔF508 в гене трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза, наличием хронического инфекционного воспалительного процесса в легких, обусловленного синегнойной палочкой, часто сопровождающегося микотическим поражением бронхиального дерева и требующего длительного "агрессивного" антибактериального лечения. Важными отягощающими факторами в формировании бронхиальной гиперреактивности можно считать сопутствующую патологию ЛОР-органов и ЖКТ. Кроме того, формированию высокого уровня гиперреактивности бронхов способствует наличие у пациентов атонической патологии.

Выводы

1. Проведение бронхопровокационных проб с гистамином и метахолином у больных МВ позволило выявить различную степень гиперреактивности бронхов в зависимости от этиологии инфекционного воспалительного процесса в легких, его длительности, частоты обострений, генотипа больных.
2. Установлено, что сопутствующая патология различных органов и систем оказывает существенное влияние на формирование бронхообструктивного синдрома при МВ.
3. Полученные данные необходимо учитывать для максимального терапевтического эффекта при лечении больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Черняк А.В.* Гиперреактивность дыхательных путей при астме: механизмы развития и влияние терапии. Рус. мед. журн. 1997; 5 (23): 15–17.
2. *Чучалин А.Г.* Механизмы защиты бронхов. Пульмонология 1992; Прил.: 8–15.

3. *Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Куприна Е.А., Воронина О.В.* Фенотипические и иммунологические особенности облигатных гетерозиготных носителей гена муковисцидоза. Пульмонология 2001; 3: 61–65.
4. *Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Доценко Е.К. и др.* Механизмы бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом. Пульмонология 1997; 2: 27–30.
5. *Burdon J.G., Cade J.F., Sutherland P.W., Pain M.C.* Cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. Concomitant defects or cause and effects. Med. J. Aust. 1980; 2: 77–78.
6. *Cropp G.J.* Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis. Am. J. Med. 1996; 100: 19–29.
7. *Hodson M.E., Geddes D.M., eds.* Cystic Fybrosis. London: Chapman&Hall; 1995.
8. *Derelle J.* Inflammation, bronchial hyperreactivity and mukoviscidosis. Rev. Pneumol Clin. 1995; 3: 175–180.
9. *Oswald-Mammosser M., Donato L., Vandevenne A., Kessler R.* Cystic fybrosis and bronchial hyperreactivity. Rev. Mal. Respir. 1991; 3: 283–287.
10. *Mitchell I., Corey M., Woenne R. et al.* Bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis and asthma. Chest 1997; 112: 360–365.
11. *Warner J.O., Kilburn S.A.* Cystic fibrosis and allergy. Pediatr. Allergy Immunol. 1996; 9: 67–69.
12. *Klein G., Kohler D., Bauer C. P. et al.* Standartisation of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by reservuar-method. Pneumologie 1991; 45: 60–64.
13. *Kohler D.* Problems of reprodusebility of inhaled dose — demonstrated for the pari provocationtest Device I. Pneumologie 1991; 45: 64–75.
14. *Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А.* Биоэлектрические свойства эпителия дыхательных путей у больных муковисцидозом. Пульмонология 2001; 3: 20–24.
15. *Гублер Е.В.* Информатика в клинической медицине и педиатрии. М.; 1990. 15–32.

Поступила 29.05.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.248–06:616.12–008.331.1]–07:616.24–008.939.7]–074

А.Г.Козырев, Е.К.Доценко, В.А.Гончарова, В.Ф.Жданов

ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕГКИМИ КАТЕХОЛАМИНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

CATECHOLAMINE LUNG EXCRETION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ESSENTIAL HYPERTENSION

A.G.Kozyrev, E.K.Dotsenko, V.A.Goncharova, V.F.Zhdanov

Summary

In this study the morning (9 a.m.) and evening (6 p.m.) levels of noradrenaline (NA) and dopamine (D) were investigated by spectrofluorometry in breathing condensate (BP) from 51 asthmatic patients (mean age 51.4 ± 1.5 yrs) and 13 healthy controls. 16 asthmatics had stage I of essential hypertension (EH), 15 — stage II, 20 patients had normal blood pressure. All patients were treated according to recommendations of Global initiative for asthma *(GINA)*, 1993. Hypotensive drugs were not used. The evening level of NA excretion after exercebation of bronchial asthma (BA) was significantly higher in astmatics with stage I of EH (10.27 ± 4.50 mkg/l), than in astmatics with stage II of EH (1.42 ± 0.58 mkg/l) and control group (0.57 ± 0.42 mkg/l), $p < 0.05$. Morning level of D excretion before asthma treatment in all asthmatics was significantly higher, than in control group, and after treatment — in asthmatics with stage I of EH only (0.307 ± 0.119 mkg/ml), $p < 0.05$.

The data obtained suggested higher catecholamine excretion in asthmatics with stage I of EH. BP investigation could give valuable information about changes in catechoamine metabolism in patients with BA and EH.

Резюме

У 51 больного бронхиальной астмой (БА) (средний возраст 51,4 ± 1,5 года) и 13 здоровых лиц спектрофлуорометрическим методом были проанализированы утренние (9:00) и вечерние (18:00) концентрации норадреналина (НА) и дофамина (Д) в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ). У 16 больных БА наблюдалась сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии, у 15 — ГБ II стадии, 20 — имели нормальное артериальное давление (АД). Больные БА получали лечение в соответствии с рекомендациями *GINA*, 1993; гипотензивные препараты в плановом порядке не назначались. Состояние больных БА с ГБ I стадии характеризовалось более интенсивной вечерней экскрецией НА после курса лечения БА, 10,27 ± 4,50 мкг/л, по сравнению с больными БА с ГБ II