

10. *Alavanja M.C., Brownson R.C., Lubin J.N. et al.* Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994; 86 (24): 1829—1837.
11. *Anderson R.E., Berthrong M., Fajardo L.F.* Radiation injury. In: Damjanov I., Linder J., eds. *Anderson's pathology*. 10-th ed. Boston; 1996. 484—512.
12. *Boon M.E., Kok L.P.* Microwave cookbook of pathology. The art of microscopic visualization. Leiden; 1987.
13. *Boume J.* Handbook of immunoperoxidase staining methods. Carpinteria; 1983.
14. *Doll R.* Epidemiology of human neoplasia. In: McGee J., Isaacson P., Wright N., eds. *Oxford textbook of pathology*. Oxford; 1992. 679—693.
15. Exposure to enhanced natural radiation and its regulatory implications. Proc. of seminar held in Maastricht, March, 1985. *Sci. Total Environ.* 1985; 45: 233.
16. *Jaques G., Noll K., Witten S. et al.* Nuclear localization of insulin-like growth factor binding protein 3 in a lung cancer cell line. *Endocrinology* 1996; 138: 1767—1770.
17. *Kreyberg L., Liebow A.A., Uehlinger E.A.* Histological typing of lung tumors. Geneva: World Health Organization; 1967.
18. *Olsen J.H.* Epidemiology of lung cancer. *Eur. Respir. Monogr.* 1995; 1 (1): 1—18.
19. *Rajah R., Valentinis B., Cohen P.* Insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor- β 1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 11281—11288.
20. *Schneider C.* The indoor pollution burden. *EPA J.* 1986; August: 14.
21. World Health Organization. International histological classification of tumours. Histological typing of lung and pleural tumours / Travis W.D., Colby T.V., Corrin B. et al. Berlin; 1999.
22. *Yamamoto T., Nishimori I., Tahara E., Sekine I.* In: Shigematsu I., Kagan A., eds. *Cancer in atomic bomb survivors*. Tokyo; 1986. 143—154.

Поступила 10.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-003.4-053.8-07:[616.12+616.2]-092

Ж.К.Науменко, А.В.Черняк, Е.Л.Амелина, Г.В.Неклюдова, Е.Н.Калманова, А.Г.Чучалин

МУКОВИСЦИДОЗ ВЗРОСЛЫХ: СОСТОЯНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

J.K.Naumenko, A.V.Cherniak, E.L.Amelina, G.V.Nekludova, E.N.Kalmanova, A.G.Chuchalin

CYSTIC FIBROSIS IN ADULT PATIENTS: CARDIAC AND RESPIRATORY FUNCTION

Summary

Aim: To assess the state of cardiac and respiratory function in adult cystic fibrosis patients. 36 patients participated in the study. Lung function tests and Doppler echocardiography were performed to each patient. The majority of adult CF patients develop generalized obstructive pattern of lung function and hyperinflation. Significant decrease of VC and its part in TLC was noted. Assessment of exercise tolerance revealed significant decrease of hemoglobin oxygen saturation and heart rate increase. Right atrium and ventricle dilatation and an increase of systolic pressure in pulmonary artery were reported in 20% of patients, all of them had severe bronchial obstruction ($FEV_1 < 35\%$ pred), in 28% of patients left ventricle dysfunction of both systolic and diastolic nature was registered.

Our finding suggest that generalized obstructive disorders, hyperinflation and reduction in diffusion capacity are characteristic for adult cystic fibrosis patients. Pulmonary hypertension and cor pulmonale develop in patients with severe obstructive disorders.

Резюме

Цель исследования оценить состояния кардиореспираторной системы у взрослых больных муковисцидозом (МВ). 36 больным МВ были проведены исследования функции внешнего дыхания (ФВД), эхокардиографическое и доплерокардиографическое исследования. У взрослых больных МВ наиболее часто выявляются обструктивные нарушения ФВД генерализованного характера и гиперинфляция легких. Было выявлено значительное снижение ЖЕЛ и ее доли в структуре общей емкости легких. При исследовании толерантности к физической нагрузке отмечалось достоверное падение сатурации кислорода и повышение частоты сердечных сокращений. Увеличение правых отделов сердца и повышение систолического давления в легочной артерии наблюдалось у 20% пациентов с высокой степенью обструкции ($FEV_1 < 35\%$ долж.), у 28% отмечалась тенденция к нарушению систолической и диастолической функции левого желудочка.

Для взрослых больных МВ характерны выраженные обструктивные нарушения генерализованного характера, приводящие к гиперинфляции легких, выраженной неравномерности вентиляции, снижению диффузионной способности легких. Повышение давления в малом круге кровообращения и формирование легочного сердца выявляется у больных с выраженными обструктивными нарушениями.

В настоящее время, благодаря появлению эффективных препаратов и разработке новых схем ведения больных муковисцидозом (МВ), увеличивается доля взрослых пациентов с МВ в общей популяции больных [1]. Таким образом, МВ перестает быть сугубо педиатрической проблемой. С возрастом при прогрессировании этого заболевания развивается тяжелая дыхательная недостаточность, нарушается вентиляционная функция легких, повышается давление в легочной артерии и формируется легочной сердце, поэтому все больные МВ нуждаются в постоянном наблюдении и контроле за состоянием кардиореспираторной системы, что в конечном счете и определяет продолжительность жизни этой категории больных [10].

Учитывая вышесказанное целью нашей работы явилась оценка состояния кардиореспираторной системы у взрослых больных МВ.

С 1996 по 2000 г. в НИИ пульмонологии МЗ РФ наблюдалось 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 15 до 35 лет (средний возраст пациентов $21,0 \pm 3,9$ года). Индекс массы тела по *Quetelet* (ИМТ) ($\text{ИМТ} = \text{масса} / \text{рост}^2$) составил $17,3 \pm 2,6 \text{ кг/м}^2$.

Диагноз МВ был поставлен на основании клинической картины и подтвержден положительным потовым тестом и/или генетическим исследованием. Среднее содержание ионов хлора составило $101,0 \pm 38,4 \text{ ммоль/л}$ (95% доверительный интервал — ДИ: 86,7—115,3 ммоль/л). 18 (50%) больных являлись компаундами по мутации $\Delta F508$, у 6 пациентов (17%) наблюдалось гомозиготное положение $\Delta F508$, у 3 (8%) пациентов — неопределяемая мутация и у 9 (25%) больных генетического исследования не проводили. Возраст постановки диагноза значительно отличался от срока первых клинических проявлений и составлял в среднем более 7 лет (95% ДИ: 4,5—10,1 года).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось ежегодно, оно включало в себя спирометрию (FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду,

FEF₂₅₋₇₅ — максимальный среднеэксираторный поток, FEF_x — форсированный эксираторный поток на уровне x%, FVC и PEF — пиковый эксираторный поток), общую бодиплетизмографию (VC — жизненная емкость легких, TLC — общая емкость легких, RV — остаточный объем легких, Raw — аэродинамическое сопротивление дыхательных путей и sGaw — специфическая удельная проводимость дыхательных путей), исследование диффузионной способности. Однократно у больных МВ проводили оценку равномерности вентиляции с помощью теста на вымывание азота при одиночном вдохе кислорода. Кроме того, было выполнено исследование толерантности к физической нагрузке при проведении 6-иминутного нагрузочного теста (*6 min walking-test*), результаты которого коррелируют с функциональным статусом и стандартным нагрузочным тестом [11]. Все пациенты находились в клинически стабильном состоянии в течение 2 нед до исследования функции внешнего дыхания, которое проводилось одним и тем же врачом функциональной диагностики, всем пациентам были даны идентичные инструкции.

ЭхоКГ- и доплерокардиографическое исследование проводилось из стандартных позиций (использовались парастернальная, апикальная и субкостальная позиции). Размеры левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки оценивались в М-модальном режиме в конце диастолы из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ. Измерение размеров правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) проводилось из апикальной 4-камерной позиции в двухмерном режиме [8,18]. Оценка систолической функции ЛЖ проводилась по методу *Teichholz* [20]. Исследование трансмитрального потока с помощью импульсной доплероэхокардиографии позволило нам оценить диастолическую функцию ЛЖ [12,13,15—17]. Для измерения систолического давления в легочной артерии (ЛА) использовался постоянно-волновой доплеровский режим: определялась максимальная скорость трикуспидальной регургитации и вычислялся транстрикуспидальный градиент с помощью уравнения Бернулли ($pG = 4V^2$, где pG — градиент давления между ПЖ и ПП, а V — максимальная скорость трикуспидальной регургитации). Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП равна систолическому давлению в ЛА (если нет стеноза ЛА). Давление в ПП принимают равным 5 мм рт.ст. при условии, что отсутствует дилатация правых отделов сердца и коллабирование нижней полой вены после глубокого вдоха составляет более 50%. Если выявляется дилатация правых отделов сердца, то давление в ПП считают равным 10 мм рт.ст. [2,6].

Функция внешнего дыхания

Анализ полученных результатов показал, что у больных МВ наиболее часто выявляются обструктивные нарушения генерализованного характера (FEF₂₅₋₇₅ 26,9% долж.; FEF₂₅ 44,2% долж.; FEF₅₀ 29,3% долж. и FEF₇₅ 21,9% долж.) и гиперинфляция легких (среднее увеличение RV до 241,4% долж.). Было выявлено

Таблица 1

Показатели респираторной функции у больных МВ

Показатель	Муковисцидоз (n=36)	
	среднее	95% ДИ
VC, % долж.	61,2	(54,4—68,1)
TLC, % долж.	105,1	(98,7—111,5)
RV, % долж.	241,4	(211,8—270,9)
RV/TLC, %	54,7	(49,5—59,9)
FVC, % долж.	63,1	(55,4—70,9)
FEV ₁ , % долж.	46,3	(38,3—54,2)
FEV ₁ /FVC, %	61,9	(57,8—65,9)
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	26,9	(16,9—36,9)
PEF, % долж.	58,1	(51,2—65,1)

Примечание. ДИ — доверительный интервал здесь и в табл.3—6.

Коэффициенты корреляции между показателями функции внешнего дыхания и функциональным состоянием у больных МВ

Показатель	FVC	FEV ₁	FEF ₂₅₋₇₅	PEF	VC	RV/TLC
Возраст	-0,32 (0,056)	-0,31 (0,069)	-0,31 (0,066)	-0,41 (0,013)*	-0,35 (0,038)*	0,39 (0,018)*
МРИ	0,53 (0,001)*	0,49 (0,002)*	0,41 (0,013)*	0,49 (0,002)*	0,51 (0,001)*	-0,46 (0,004)*

Примечание. Данные представлены как коэффициент корреляции (уровень значимости); * — статистически значимые.

значительное снижение жизненной емкости легких (VC 61,2% долж.) и ее доли в структуре общей емкости легких (VC/TLC 45,3%). Общая емкость легких у наших больных оставалась в пределах нормальных значений. Между FEV₁ и VC, RV, RV/TLC была выявлена достоверная корреляционная связь ($r_{FEV_1-VC}=0,91$; $r_{FEV_1-RV}=-0,57$ и $r_{FEV_1-RV/TLC}=-0,90$; $p<0,001$). Анализ протоколов функции внешнего дыхания 36 взрослых больных МВ представлен в табл.1.

Показатели вентиляционной функции легких коррелируют с антропометрическими характеристиками пациентов (табл.2).

При исследовании равномерности вентиляции с помощью теста на вымывание азота при одиночном вдохе кислорода у больных МВ выявлена выраженная неоднородность вентиляции легких, о чем свидетельствует увеличение наклона III фазы кривой вымывания азота до 6,7% (95% ДИ 4,3—9,1%). Была выявлена достоверная линейная корреляционная связь между неоднородностью вентиляции легких и бронхиальной проходимостью ($r_{FEV_1}=-0,66$, $r_{FEF_{25-75}}=-0,54$, $r_{Raw}=0,77$ и $r_{sGaw}=-0,52$; $p<0,05$), легочными объемами ($r_{FVC}=-0,70$, $r_{VC}=-0,62$, $r_{RV/TLC}=0,65$; $p<0,01$), а также диффузионной способностью легких ($r_{DLco}=-0,57$, $p<0,05$).

Исследование диффузионной способности легких выявило снижение трансферфактора у 13 (52%) человек ($DL_{CO} 53,5\pm 17,8\%$ долж., $DL_{CO}/V_A 77,8\pm 17,1\%$ долж.) из 25 ($DL_{CO} 76,6\pm 29,4\%$ долж., $DL_{CO}/V_A 84,7\pm 16,8\%$ долж.). Была выявлена достоверная сильная корреляционная связь между показателями диффузионной способности легких и бронхиальной проходимости ($r_{FEV_1}=0,78$, $r_{FEF_{25-75}}=0,52$, $r_{PEF}=0,80$ и $r_{sGaw}=0,61$; $p<0,01$), а также легочными объемами ($r_{FVC}=0,85$, $r_{VC}=0,81$, $r_{RV/TLC}=-0,69$; $p<0,001$).

Исследование толерантности к физической нагрузке

При исследовании толерантности к физической нагрузке больные (в возрасте от 16 до 27 лет) МВ (13 мужчин и 7 женщин) за 6 мин в среднем прошли расстояние равное 581 м (95% ДИ 538,2—624,1 м). При сравнении с контрольной группой (5 здоровых добровольцев прошли в среднем 650 м (95% ДИ 555,5—745,6)) не было выявлено достоверных отличий в пройденном расстоянии между здоровыми людьми и больными МВ. В исследуемой группе была выявлена корреляционная связь между пройденным расстоянием и полом пациентов ($r=-0,54$, $p<0,05$), степенью выраженности нарушений бронхиальной проходимости ($r_{FVC(л)}=0,68$, $p<0,01$; $r_{FEV_1(л)}=0,47$, $p<0,05$) и диффузионной способностью легких ($r_{DLCO(\%)}=0,69$, $r_{DLCO/V_A} (1/мин/мм \text{ рт.ст.})=0,63$, $p<0,05$). После физической нагрузки отмечалось достоверное падение сатурации кислорода на 4,35% ($p<0,05$) и повышение частоты сердечных сокращений в среднем на 26,9 в 1 мин ($p<0,001$). У 2 пациентов отмечалось более значительное падение сатурации кислорода на 15 и 11%. Подробная характеристика больных при проведении 6-минутного нагрузочного теста представлена в табл.3.

Таблица 3

Характеристика больных при проведении 6-минутного нагрузочного теста

Показатель	Муковисцидоз (n=20)	
	среднее	95% ДИ
Возраст, годы	20,75	19,19—22,30
FVC, % долж.	74,15	63,46—84,84
FEV ₁ , % долж.	56,40	45,19—67,61
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	37,95	20,76—55,14
PEF, % долж.	65,70	53,81—77,59
DL _{CO} , %долж.	78,09	63,12—93,06
DL _{CO} /V _A , %долж.	81,40	72,03—90,77
satO ₂ , %	94,3	93,0—95,5
satO ₂ , (6 мин), %	89,9	85,1—94,7
ЧСС, 1/мин	89,5	79,8—99,2
ЧСС _(6мин) , 1/мин	116,4	102,8—130,1

ЭхоКГ- и доплерокардиографическое исследования

Помимо исследования функции дыхания 25 больным МВ была проведена эхокардиография (ЭхоКГ) и доплерокардиография (ДКГ) для анализа состояния правых и левых отделов сердца и выявления признаков повышения давления в малом круге кровообращения. В общей группе пациентов значения эхокардиографических параметров оставались в пределах нормы (табл.4).

Таблица 4

Значения эхокардиографических параметров у больных МВ (ЧСС < 90 в 1 мин)

Параметр	Норма	Больные МВ (среднее)	95% ДИ
РАPs, мм рт.ст.	<30	22,6	17,5—27,7
Размеры полостей сердца:			
парастернальная позиция, см:			
ЛЖд	<5,6	4,18	3,9—4,5
ЛПд	<4,0	2,5	2,4—2,7
апикальная позиция, см:			
ПЖд	<3,6	3,2	2,97—3,5
ППд	<3,8×4,6	2,9×3,4	
Систолическая функция ЛЖ:			
УО, мл	60—100	53,9	47,8—60,04
ФВ, %	>60	61,7	59,8—63,7
Диастолическая функция ЛЖ E/A	>1,0	1,5	1,3—1,8

Примечание. Данные представлены как среднее ± среднеквадратичное отклонение.

Исследование кардиореспираторной системы в зависимости от степени тяжести обструктивных нарушений

Мы поделили наших больных на 2 группы в зависимости от выраженности обструктивных нарушений. Первую группу составили больные с тяжелой легочной патологией (FEV₁ менее 35% долж.), вторую группу составили больные с легкой и средней степенью тяжести (FEV₁ более 35% долж.). Подробная характеристика этих больных представлена в табл.5.

При анализе ЭхоКГ- и доплерЭхоКГ-параметров у 20% больных отмечалось увеличение размеров правых отделов сердца и повышение давления в малом круге кровообращения. У 28% пациентов выявлено нарушение систолической функции ЛЖ. Эти изменения наблюдались у больных первой группы (табл.6).

МВ является заболеванием, для которого характерно прогрессирующее ухудшение функциональных показателей дыхательной системы. В зависимости от возраста у больных МВ отмечается тенденция к ухудшению показателей бронхиальной проходимости. В нашем исследовании была получена достоверная корреляционная связь возраста с жизненной емкостью легких и со степенью гипервоздушности легких (RV/TLC). Наличие вязкого секрета в просвете бронхов и повторные воспалительные процессы, приводящие к склеротическим изменениям бронхолегочной системы, де-

Таблица 5

Характеристика взрослых больных МВ в зависимости от выраженности обструктивных нарушений

Показатель	FEV ₁ > 35% долж. (14 М, 7 Ж)		FEV ₁ < 35% долж. (6 М, 9 Ж)		p
	среднее	95% ДИ	среднее	95% ДИ	
Возраст, годы	20,04	18,9—21,2	22,33	19,5—25,2	0,084775
BMI, кг/м ²	18,08	17,0—19,2	16,13	14,7—17,5	0,023718
FVC, % долж.	79,86	74,3—85,4	39,67	34,4—44,9	0,000001
FVC, л	3,63	3,2—4,1	1,53	1,3—1,7	0,000001
FEV ₁ , % долж.	62,24	54,3—70,1	23,87	21,0—26,8	0,000001
FEV ₁ , л	2,45	2,1—2,8	0,81	0,7—0,9	0,000001
FEF ₂₅₋₇₅ , % долж.	40,62	25,9—55,4	7,60	6,5—8,7	0,000400
PEF, % долж.	68,48	60,4—76,6	43,60	35,5—51,7	0,000091
VC, % долж.	75,33	69,7—80,9	41,47	36,2—46,7	0,000001
VC, л	3,52	3,1—3,9	1,62	1,4—1,8	0,000001
TLC, % долж.	105,43	97,3—113,5	104,67	93,1—116,2	0,906895
TLC, л	6,41	5,7—7,1	5,41	4,8—6,0	0,031963
RV, % долж.	206,14	172,4—239,9	290,67	245,0—336,3	0,002812
RV, л	2,88	2,4—3,4	3,78	3,3—4,3	0,012062
RV/TLC, %	44,19	39,4—48,9	69,47	65,5—73,4	0,000001
Raw, см вод. ст/л/с	2,94	2,5—3,4	7,93	6,8—9,0	0,000001
Sgaw, см вод. ст/с	0,088	0,067—0,110	0,029	0,023—0,036	0,000218
DL _{CO} , % долж.	95,33	84,8—105,9	48,40	36,6—60,2	0,000002
DL _{CO} , мл/мин/мм рт.ст.	32,73	28,6—36,9	13,44	10,4—16,5	0,000001
DL _{CO} /V _A , % долж.	87,50	78,7—96,3	80,33	65,6—95,1	0,330636
DL _{CO} /V _A , 1/мин/мм рт.ст.	5,69	5,2—6,2	5,15	4,3—6,0	0,210872
Δ%N ₂ /л, %	4,85	3,1—6,6	11,44	4,4—18,5	0,004598
Δ%N ₂ /л, % долж.	492,9	325,6—660,3	1182,2	309,8—2055	0,007184

Сравнение ЭхоКГ- и ДКГ- параметров у больных МВ с разной степенью обструкции (ЧСС < 90 в 1 мин)

Параметр	FEV ₁ ≥ 35% долж.		FEV ₁ < 35% долж.	
	среднее	95% ДИ	среднее	95% ДИ
РАРs, мм рт.ст.	17,9	14,1—21,7	26,97	17,8—36,1
Размеры полостей сердца				
парастернальная позиция, см:				
ЛЖd	4,55	4,25—4,85	3,85	3,4—4,3
ЛПd	2,6	2,4—2,8	2,4	2,2—2,6
апикальная позиция, см:				
ПЖd	3,04	2,8—3,2	3,4	2,9—3,9
ППd	2,89×3,4	2,6—3,1×3,0—3,7	2,98×3,5	2,6—3,3×3,1—3,8
Систолическая функция ЛЖ:				
УО, мл	60,0	51,2—68,8	46,6	39,4—53,8
ФВ, %	62,2	59,2—65,1	61,2	58,1—64,2
Диастолическая функция ЛЖ:				
Е/А	1,6	1,2—2,1	1,4	0,9—1,8

формации бронхов и бронхоэктазам, обуславливают характерные изменения вентиляционной способности легких у взрослых больных МВ. Наиболее часто выявляются обструктивные нарушения, носящие, как правило, генерализованный характер по бронхолитическому типу [4], т.е. снижение всех скоростных показателей как на выдохе, так и на вдохе. Кроме того, отмечается изменение структуры общей емкости легких, что проявляется резким увеличением остаточного объема легких и одновременным снижением жизненной емкости легких и ее доли в структуре общей емкости легких. Эти изменения являются следствием бронхиальной обструкции, о чем свидетельствует наличие корреляционной связи с FEV₁. Все это ухудшает внутрилегочное распределение вдыхаемого газа: наклон альвеолярного плато (III фазы) на кривой вымывания азота при однократном вдохе кислорода, отражающий равномерность вентиляции, у больных МВ значительно увеличен по сравнению с аналогичным показателем у здоровых людей и в среднем составил 684,4% долж. По данным О.Ф.Лукиной [3], нарушение равномерности вентиляции является ранним симптомом нарушения легочной функции даже у больных МВ с нормальными легочными объемами. В предыдущих работах было показано, что у таких больных значительно увеличен объем неентируемого пространства, так называемые воздушные ловушки [7]. Это приводит к тому, что в газообмене эффективно участвует лишь часть легочного объема. Следствием выраженных обструктивных нарушений, неравномерности вентиляции и наличия воздушных ловушек является снижение диффузионной способности легких. Однако удельная диффузионная способность легких остается относительно нормальной, что свидетельствует о том, что перенос газов через альвеолярно-капиллярную мембрану не нарушен.

В исследовании с 6-минутной ходьбой приняли участие не все больные. Этот тест не проводился у

пациентов, находящихся на кислородотерапии. Таким образом, обследованные больные оказались достаточно сохранными (среднее значение FEV₁ составило 56,4% долж., 95% ДИ 45,2—67,6% долж.). У них не было выявлено снижения толерантности к физической нагрузке (за 6 мин они прошли в среднем 581 м, тогда как для добровольцев аналогичный показатель составил 650 м). Однако достоверное падение сатурации кислорода свидетельствует о том, что уже обычные минимальные нагрузки у этого контингента больных могут вызвать гипоксемию. Кроме того, полученные нами корреляционные связи указывают на то, что при ухудшении легочной функции происходит снижение толерантности к физической нагрузке. Подобные результаты были получены К. Fraser и соавт. [10]. В группе взрослых больных МВ с FEV₁ менее 40% долж. отмечалось достоверное снижение толерантности к физической нагрузке, тогда как во второй группе больных с FEV₁ более 40% долж. таких изменений не наблюдалось.

Функциональное исследование кардиореспираторной функции позволяет мониторировать состояние больного, оценить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий и прогнозировать течение болезни. При этом FEV₁ является одним из наиболее важных прогностических факторов: у больных МВ с FEV₁ ниже 35% риск смерти в течение 2 лет превышает 50%, что служит критерием для более интенсивной терапии (легочной трансплантации) [5]. Анализ состояния кардиореспираторной системы у больных с тяжелой степенью легочной обструкции (FEV₁ < 35% долж.) и без таковой показал, что у тяжелых больных выявляются достоверное снижение всех показателей вентиляционной способности легких, увеличение гипервоздушности легких и более выраженная неоднородность вентиляции. Кроме того, у тяжелых больных по сравнению со второй группой происходит достоверное снижение диффузионной

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат
Дозированный аэрозоль для ингаляций:
200 доз по 250 мкг

Сокращение количества ингаляций по сравнению с низкодозными препаратами беклометазона дипропионата (БДП)

- ✓ Удобство применения для пациента
- ✓ Повышение комплаентности
- ✓ Снижение курсовой стоимости лечения по сравнению с низкодозными препаратами БДП
- ✓ Высокая репутация компании производителя – лидера на мировом рынке антиастматических препаратов



Это сильно!

БЕКЛОФОРТЕ

Беклометазона дипропионат

Состав препарата и форма выпуска

Дозированный аэрозоль для ингаляций Беклофорте содержит 200 доз по 250 мкг беклометазона (в форме беклометазона дипропионата) в качестве действующего вещества.

Фармакологические свойства

Глюкокортикостероид для местного применения с выраженным противовоспалительным эффектом.

Показания к применению препарата

Базисная противовоспалительная терапия различных форм бронхиальной астмы у взрослых и детей 4 лет и старше.

Способ применения и рекомендуемые дозы

Беклофорте предназначен только для ингаляционного введения.

Рекомендуемые начальные дозы препарата:

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – 500 мкг/сут;

- бронхиальная астма средней степени тяжести – 750 – 1000 мкг/сут;

- бронхиальная астма тяжелой степени – 1000 – 2000 мкг/сут.

Дети в возрасте от 4 до 12 лет

- бронхиальная астма легкой степени тяжести – следует использовать ингалятор Бекотид,

содержащий 50 мкг беклометазона дипропионата в одной дозе, так как рекомендуемые дозы ингаляционного беклометазона

дипропионата составляют до 400 мкг в сутки;

- бронхиальная астма средней степени тяжести – по 250 мкг 2 раза в сутки;

- бронхиальная астма тяжелой степени – по 250 мкг 3 раза в сутки.


Побочные эффекты

У некоторых пациентов могут развиваться кандидоз полости рта и горла, охриплость голоса или раздражение слизистой оболочки глотки, которые могут быть предупреждены полосканием полости рта и горла водой сразу после ингаляции или применением спейсера. В редких случаях возможно возникновение парадоксального бронхоспазма и аллергических реакций. При длительном применении в максимальных дозах возможно снижение функции коры надпочечников.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. При беременности применение Беклофорте возможно, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61, тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901.

 GlaxoSmithKline

КОНТРОЛЬ АСТМЫ,

ДАЮЩИЙ СВОБОДУ

Серетид™ Мультидиск™

Сальметерол/флютиказона пропионат

Формы выпуска: Порошковый ингалятор "Мультидиск" в дозировках: 50 мкг сальметерола (в виде сальметерола ксинафоата) и 100, 250 или 500 мкг флютиказона пропионата в одной дозе; 60 доз.

Показания: Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС): пациентам, получающим поддерживающую терапию агонистами β₂-адренорецепторов длительного действия и ингаляционными ГКС, пациентам, у которых на фоне терапии ингаляционными ГКС сохраняются симптомы заболевания, пациентам, регулярно использующим бронходилататоры короткого действия, которым показана терапия ингаляционными ГКС.

Дозировки и способ применения: Начальную дозу Серетид Мультидиска определяют на основании дозы флютиказона пропионата, которая рекомендуется для лечения заболевания данной степени тяжести. Затем начальную дозу препарата следует постепенно снижать до минимальной эффективной дозы.

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки.

Дети в возрасте 4 лет и старше: 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флютиказона пропионата) 2 раза в сутки. Данные о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4 лет нет.

Противопоказания: Гиперчувствительность.

Предупреждения: Серетид Мультидиск предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Резко прекращать лечение Серетидом Мультидиском не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при лечении ингаляционными ГКС пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких. Серетид Мультидиск необходимо применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные ГКС в течение длительного времени.

Применение при беременности и лактации: Серетид Мультидиск можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка.


Побочные эффекты: Поскольку Серетид Мультидиск содержит сальметерол и флютиказона пропионат, его побочные эффекты характерны для каждого из этих препаратов. Одновременное их применение не вызывает дополнительных побочных эффектов. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, охриплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117418 Москва, Новочеремушкинская ул., д. 61
Тел.: (095) 777 8900, факс: (095) 777 8901

- Препарат нового тысячелетия в терапии бронхиальной астмы
- Комплементарность действия компонентов обеспечивает контроль симптомов, воспаления и обострения в одном ингаляторе
- Удобство и простота приема
- Повышение приверженности терапии бронхиальной астмы
- Уникальная система доставки
- **Полный контроль бронхиальной астмы**

60 доз
СЕРЕТИД® МУЛЬТИДИСК®
Сальметерол / Флютиказона пропионат
Порошок для ингаляций
В одной дозе содержится 50 мкг сальметерола (в виде сальметерола ксинафоата) и 100 мкг флютиказона пропионата



 GlaxoSmithKline

Беродуал®

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор

БЕРОДУАЛ® дозированный ингалятор — высокоэффективная, безопасная, уникальная комбинация β_2 -агониста (фенотерол) и антихолинергического препарата (ипратропиум бромид)

- ▶ Препарат первого выбора при сочетании астмы и ХОБЛ
- ▶ Первый выбор при астме у пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями ССС
- ▶ При недостаточной эффективности монотерапии антихолинергических препаратов или бета-агонистов
- ▶ Препарат первого выбора при бронхообструктивном синдроме у детей старше 1 года
- ▶ Второй шаг после Беротека® при лечении астмы
- ▶ Второй шаг после Атровента® при лечении ХОБЛ

Дозированный аэрозоль во флаконах по 15 мл (300 доз)

1 доза содержит ипратропиум бромид 0,02 мг + фенотерола гидробромид 0,05 мг

Регистрационное свидетельство
П № 012123/01.2000 от 19.07.2000

Представительство австрийской фирмы "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ"
117049, Москва, ул. Донская, д. 29/9, стр. 1
Тел.: +7 095 788 61 40, факс: +7 095 788 61 41
E-Mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com



Boehringer
Ingelheim

Aventis Pharma



УДОБНЫЙ АНТИБИОТИК.

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДТВЕРЖДЕНА
У 150,000,000 ПАЦИЕНТОВ.

Москва, ул. М. Трубецкая, д.8 (здание ММА им. Сеченова), левое крыло, эт.12
Тел./факс: (095) 956-26-88; E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru

МОНИТОРИНГ ГАЗОВ NO И NO₂ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Printer NOx - монитор для определения концентрации газов NO и NO₂ при проведении терапии легочной гипертензии газом NO у больных с самостоятельным дыханием и на ИВЛ



- ✓ Небольшие размеры, легкость, портативность
- ✓ Мониторируемые газы: монооксид азота - NO и диоксид азота - NO₂ (токсический продукт обмена NO)
- ✓ Непрерывная оценка уровня газов во вдыхаемом воздухе
- ✓ Диапазон измерений: 0 - 100 ppm (NO); 0 - 20 ppm (NO₂)
- ✓ Одновременное представление на экране значений NO и NO₂
- ✓ Уникальная встроенная система забора газовой смеси с постоянной скоростью 250 мл/мин
- ✓ Графический ЖК экран
- ✓ Датчик: электрохимический
- ✓ Аудиовизуальная сигнализация
- ✓ Подзаряжаемые батареи
- ✓ Длительная работа без перегрева
- ✓ Встроенный термопринтер
- ✓ Память 24 часа

Гарантийное и постгарантийное сервисное обслуживание, обучение, ремонт

Гармония в единстве



- быстрое облегчение симптоматики в течение 1-3 минут
- длительный контроль заболевания
- гибкость дозирования с помощью одного и того же ингалятора
- возможность однократного приема
- повышение приверженности к терапии ингаляционными кортикостероидами
- эффективная и удобная система доставки - Турбухалер



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
160/4,5 мкг / доза

СОСТАВ: Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты: будесонид 160 микрограмм и формотерол фумарат дигидрат 4,5 микрограмм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/ингаляция доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза) и формотерола 6 микрограмм/ингаляция (отмеренная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 микрограмм/ингаляция (доставленная доза).

ПОКАЗАНИЯ: Симбикорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия), а именно: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приёмом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" а также пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Взрослые и подростки (12 лет и старше)

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микрограмм/доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

В повседневной практике после достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приёма препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приёма один раз в день.

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечают в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -агонистов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

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

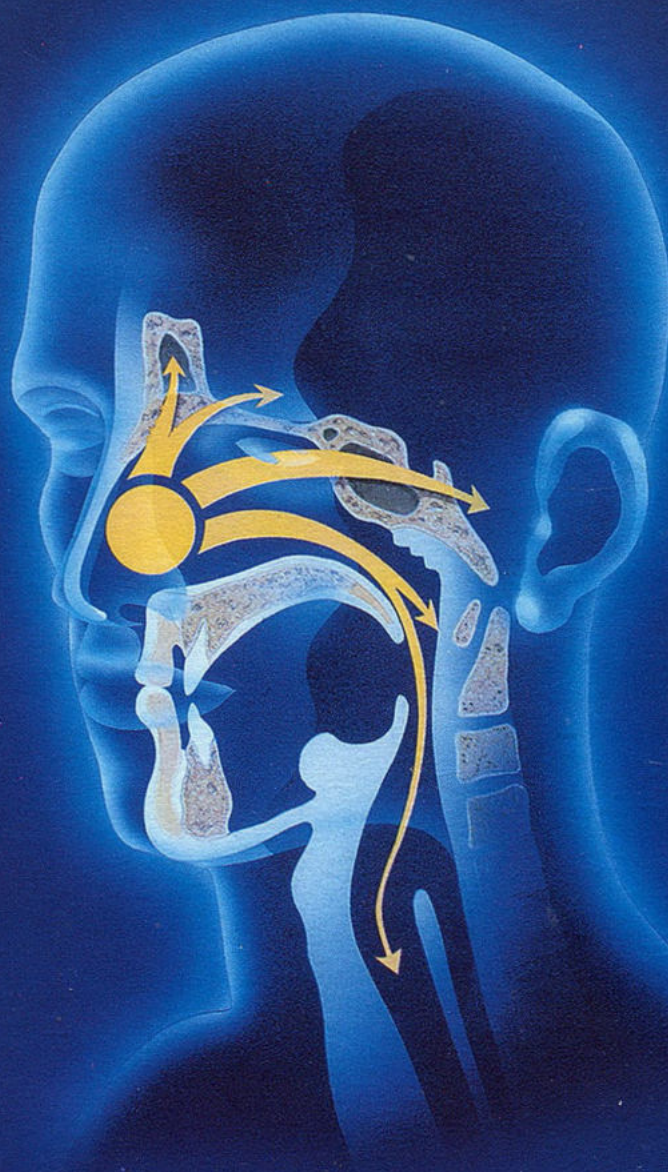
Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:

АстраЗенека

113054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 1. Тел: (095) 799 56 99 Факс: (095) 799 56 98

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ОТИТ
- ринит
- синусит
- ларингит и трахеит
- фарингит,
ринофарингит
- ТОНЗИЛЛИТ
- бронхит
- вазомоторный ринит
- предоперационная
подготовка
- послеоперационный
период



**SOLVAY
PHARMA**

121099, Москва, Новинский бульвар, 3 стр. 1
тел.: (095) 795-0956; факс: (095) 795-0959
<http://www.solvay-pharma.ru>
E-mail: moscow.office@solvay-pharma.ru

способности легких, что является следствием бронхиальной обструкции, наличия воздушных ловушек и неравномерности вентиляции, о чем свидетельствуют выявленные нами достоверные корреляционные связи. Более того, показатель удельной диффузионной способности легких остается практически нормальным и не отличается от аналогичного показателя в группе больных с менее выраженными нарушениями. Следовательно, перенос газов остается сохранным даже у тяжелых больных МВ.

Эти нарушения, а также нарушение вентиляционно-перфузионного равновесия неизбежно приводят к гипоксемии и нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы (развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца). Наши данные свидетельствуют, что у больных с выраженными obstructивными нарушениями значительно повышается систолическое давление в ЛА. Такие же данные были получены *Kristin и соавт.* [14]. У 20% больных мы выявили увеличение размеров ПЖ. Согласно данным литературы, этот процент в различных исследованиях колеблется от 0 до 72, что объясняется гетерогенностью популяции больных МВ [9,12,15,17,19]. У пациентов с тяжелой степенью обструкции отмечалось нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ. Дисфункция ЛЖ, по-видимому, связана с гипоксемией и нарушением движения МЖП из-за дилатации ПЖ [17]. Таким образом, мы обнаружили эхокардиографические и доплерокардиографические признаки легочной гипертензии и легочного сердца не у всех больных МВ. Признаки повышения давления в малом круге кровообращения были выявлены только у больных с тяжелыми нарушениями легочной функции. Кроме того, у этих пациентов наблюдались изменения и со стороны функции ЛЖ.

Учитывая полученные данные, мы считаем, что для улучшения контроля функционального состояния кардиореспираторной системы, определения дальнейшей тактики ведения конкретного пациента необходимо регулярное мониторирование функции внешнего дыхания и проведения ЭхоКГ и ДКГ исследований у пациентов, страдающих МВ.

Выводы

1. Для взрослых больных муковисцидозом характерны выраженные obstructивные нарушения, носящие генерализованный характер. Бронхиальная обструкция приводит к гиперинфляции легких, выраженной неравномерности вентиляции, увеличению объема невентилируемых пространств и снижению диффузионной способности. Толерантность к физической нагрузке длительное время остается неизменной, однако уже повседневная нагрузка может вызвать гипоксемию.
2. У больных муковисцидозом с выраженными obstructивными нарушениями повышается давление

в малом круге кровообращения и формируется легочное сердце. Кроме того, у этих пациентов отмечается тенденция к нарушению систолической и диастолической функции левого желудочка сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др.* Продолжительность жизни и доля взрослых больных муковисцидозом. В кн.: Сборник резюме 10-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 1—4 ноября 2000 г. Пульмонология 2000; прил.: 156 (562).
2. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. / Под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. М.; 1998; т.1—5.
3. *Лукина О.Ф.* Нарушение функции легких при муковисцидозе у детей. В кн.: Муковисцидоз / Под ред. Н.И.Капранова, С.В.Рачинского. М.; 1995. 81—96.
4. *Сильвестров В.П., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. и др.* Качественный анализ кривых поток-объем спирографического исследования. Тер. арх. 1989; 4: 97—105.
5. *Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др.* Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. Пульмонология 2000; 3: 62—66.
6. *Шиллер Н., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография. М.; 1993.
7. *Amelina E., Cherniak A., Chuchalin A.* Comparison of lung volumes measured by different methods in adult patients with cystic fibrosis. *Neth. J. Med.* 1999; 54; (suppl.): s51 (110).
8. *Burghuber O.C. et al.* Cardiac function in patients with cystic fibrosis: evaluation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 701—706.
9. *Chippis B.E., Alderson P. O., Roland J.-M.A. et al.* Noninvasive evaluation of ventricular function in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1979; 95: 379—384.
10. *Fraser K.L., Tullis D.E., Sasson Z. et al.* Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. Role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115: 1321—1328.
11. *Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J.* The 6-min walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 919—923.
12. *Hirschfield S.S., Fleming D.G., Doershuk C. et al.* Echocardiographic abnormalities in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1979; 75: 351—355.
13. *Johnson G.L., Kanga J.F., Moffett C.B. et al.* Changes in left ventricular diastolic filling patterns by Doppler echocardiography in cystic fibrosis. *Ibid.* 1991;99: 646—650.
14. *Fraser K.L., Tullis D.E., Sasson Z. et al.* Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. *Ibid.* 1999; 115: 1321—1328.
15. *Matthay R.A., Berger H.J., Loke J. et al.* Right and left ventricular performance in ambulatory young adults with cystic fibrosis. *Br. Heart J.* 1980; 43: 474—480.
16. *Nishimura R.A., Housmans P.R., Hatle L.K. et al.* Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 71—81.
17. *Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J. et al.* Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072—1083.
18. *Stern R.C. et al.* Heart failure in cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1980; 134: 267—272.
19. *Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R.* Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 1976; 37: 7.