

УДК616.24-008.842.4:616-002-074]:616.248-071

В. А. Невзорова

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: конденсат выдыхаемого воздуха, индуцированная мокрота.

Научные достижения последних лет характеризуют бронхиальную астму (БА) как хронический воспалительный процесс, контроль за которым позволяет стабилизировать течение болезни и одновременно требует определенных методов диагностики. Адекватный мониторинг течения астмы должен учитывать не только динамичную смену стадий воспаления, но и давать информацию о роли отдельных разновидностей клеток в его реализации и устанавливать взаимоотношения между компонентами воспалительного процесса и клиническими проявлениями болезни.

«Золотым стандартом» диагностики воспаления при БА остается эндобронхиальная биопсия. Однако использование традиционной гистохимической техники не позволяет установить степень клеточной активности и достоверно оценить количество клеток, участвующих в воспалительном ответе [8]. Эндобронхиальная биопсия носит характер «моментального снимка», в то время как идеальный биомаркер воспаления при БА должен быть получен неинвазивным путем, иметь тесную связь с активностью процесса и быть легкоприменимым. Основными субстратами для оценки воспаления при БА являются кровь, моча, конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) и индуцированная мокрота (ИМ).

По данным большинства исследований, измерение числа эозинофилов и содержания основного протеина в сыворотке крови являются воспроизводимыми и постоянными показателями [12]. В то же время число эозинофилов в сыворотке крови имеет слабую коррелятивную связь с числом эозинофилов в биоптатах и низкую специфичность. Более тесная коррелятивная связь установлена между содержанием основного протеина в сыворотке крови и числом эозинофилов в биоптатах. Однако увеличение содержания эозинофильного протеина может наблюдаться и при других заболеваниях легких, таких как муковисцидоз, и, наоборот, может встречаться у здоровых лиц, образуя так называемый «синдром перекреста» с больными БА. Как число эозинофилов, так и содержание основного протеина в сыворотке крови являются показателями, связанными со степенью воспаления в дыхательных путях, с проводимым лечением, воздействием аллергенов и курением. В сыворотке

крови регистрируется растворимый рецептор к интерлейкину-2 — CD25, содержание которого значительно возрастает при БА.

В моче больных БА может быть определено содержание эозинофильной пероксидазы и метаболитов эйкозаноидов, таких как лейкотриен E_4 и простагландин F_2 . Хотя исследование мочи является менее инвазивным, чем исследование крови, но определяемые в ней показатели отличаются низкой информативностью и малоприменимы в клинической практике.

Обзор данных литературы, касающихся исследования газов выдыхаемого воздуха, позволяет сделать вывод, что оксид азота (син. нитроксид, химическая формула — NO) является наиболее изученным [11]. Исследование методом хемолуминесценции показало повышение содержания оксида азота у больных БА, не леченных стероидами. Однако это увеличение не является специфическим и может наблюдаться при других воспалительных процессах в дыхательных путях, например бронхоэктазах [11]. Установлена связь между степенью повышения содержания нитроксида в выдыхаемом воздухе симптомами астмы и тяжестью течения болезни. Уровень оксида азота возрастет при воздействии аллергена и менее постоянно — в результате неаллергических стимулов. Лечение короткими β_2 -агонистами не влияет на его уровень. Антилейкотриены и особенно ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) снижают содержание нитроксида в дыхательных путях спустя 6 часов после однократной дозы через небулайзер или через 2-3 дня после ингаляционного введения. Снижение уровня этого соединения азота в дыхательных путях после применения стероидов наблюдается раньше и предшествует улучшению клинической симптоматики.

Прочими газами выдыхаемого воздуха, используемыми для контроля активности воспаления в дыхательных путях, являются окись углерода и такие гидрокарбоновые соединения, как этан и пентан. Также как уровень оксида азота, концентрация окиси углерода повышается при отсутствии стероидной терапии и снижается при ее назначении. Однако уровень окиси углерода остается выше при персистирующей БА, леченной ингаляционными ГКС, по сравнению с эпизодической БА, что свидетельствует о меньшей чувствительности этого показателя к терапии стероидами [15].

Летучие гидрокарбоновые соединения, такие как этан и пентан, являются конечными продуктами липидных перекисей и могут быть определены в выдыхаемом воздухе путем газовой хроматографии. Повышение их концентрации отмечено при БА в отсутствие терапии ГКС. Изолированное повышение уровня пентана возникает при обострении БА с нормализацией этого показателя после ликвидации приступа. У курильщиков, не имеющих симптомов астмы, также может наблюдаться повышение уровня этана [13].

В качестве альтернативы определению газов в выдыхаемом воздухе, требующему использования высокозатратных технологий, может быть назван метод исследования КВВ. Конденсат собирается с помощью охлаждения или замораживания выдыхаемого воздуха. Поскольку процедура является полностью неинвазивной и результат не зависит от диаметра дыхательных путей, то основным преимуществом является высокая переносимость этого метода даже пациентами с тяжелой степенью обструкции дыхательных путей и детьми.

Обследовано 137 взрослых больных с БА, находившихся на лечении в Городской клинической больнице № 1 и посещавших астма-школу. Контрольная группа — 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. В КВВ оценивали содержание двуокиси азота (метаболит нитроксида) и концентрацию острофазового белка а¹-кислого гликопротеина. Содержание двуокиси азота определяли по стандартной методике с использованием реактива Griess с последующей регистрацией оптической плотности на микропланшетном спектрофотометре. Уровень а¹-кислого гликопротеина исследовали методом иммуноферментного анализа на полистирольных планшетах фирмы Dynatech.

Согласно нашим данным, повышение концентрации двуокиси азота наблюдалось у всех больных БА, обследованных в период обострения, а также у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением астмы, обследованных в фазе ремиссии (рис. 1). На содержание в КВВ двуокиси азота при обострении заболевания влияла предшествующая стероидная терапия. Так, у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА без предшествующей базисной терапии уровень двуокиси азота в КВВ в период обострения достигал более высоких значений, чем у пациентов, использовавших ГКС, как при тяжелом (соответственно $9,1 \pm 0,54$ и $7,6 \pm 0,43$ нмоль/мл, $p < 0,05$), так и среднетяжелом приступах астмы (соответственно $5,5 \pm 0,24$ и $4,6 \pm 0,39$ нмоль/мл, $p < 0,05$).

Содержание двуокиси азота в КВВ больных БА в период обострения оказалось чувствительным к различным вариантам назначения гормонов. Так, концентрация двуокиси азота была достоверно ниже при использовании сочетания ингаляционных и системных ГКС по сравнению с изолированным назначением системных ГКС (соответственно $3,1 \pm 0,63$

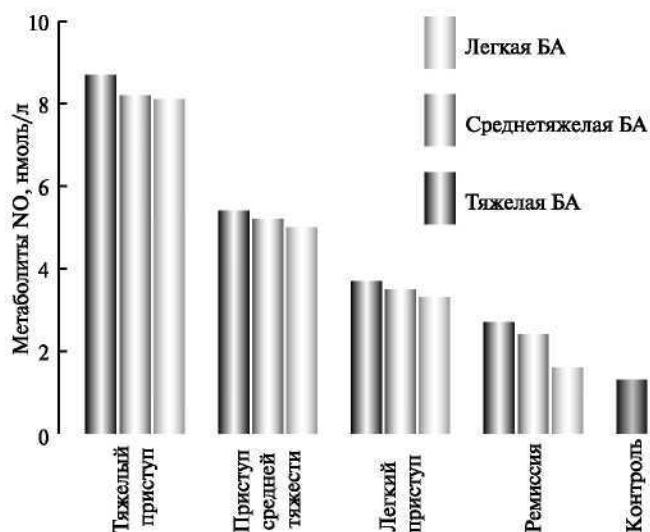


Рис. 1. Содержание метаболитов оксида азота в КВВ больных БА.

и $5,1 \pm 0,36$ нмоль/мл, $p < 0,05$). Данный факт можно связать с более адекватной дозировкой гормонов, достигаемой в организме при сочетанной их комбинации, и оптимизацией доставки препарата к месту воспаления при использовании топических ГКС.

В период клинической ремиссии астмы содержание двуокиси азота в КВВ варьировало в зависимости от тяжести течения заболевания, наличия базисной терапии и группы используемых препаратов (табл. 1). Уровень этого соединения снижался по сравнению с обострением заболевания, но оставался выше, чем у здоровых лиц при тяжелом и среднетяжелом течении БА. Принимая во внимание факт отсутствия базисной терапии у части больных БА, проведен анализ содержания двуокиси азота в КВВ в зависимости от вида противовоспалительной терапии.

Как оказалось, использование как системных, так и топических ГКС у больных тяжелой астмой приблизительно на 30% снижало содержание двуокиси азота по сравнению с группой больных, не получавших базисную терапию. Сохранение повышенной концентрации этого метаболита нитроксида в ремиссию тяжелой астмы можно связать с персистенцией воспаления в дыхательных путях и сохраняющейся повышенной активностью нитрооксидсинтазы в этот период болезни, что ранее было установлено при исследовании операционного материала [3].

Применение ингаляционных ГКС в терапии среднетяжелой БА значительно тормозило продукцию

Таблица 1

Содержание двуокиси азота в КВВ пациентов с БА в период ремиссии, нмоль/мл

Тяжесть БА	Препараты					Без лечения	В среднем по группе
	кромогликат натрия	недокромил натрия	флутиказона пропионат	беклометазона дипропионат	системные ГКС		
Легкая (n=38)	$1,6 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$	—	—	—	$1,7 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,4$
Средняя (n=52)	$2,2 \pm 0,1^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	$1,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	—	$2,7 \pm 0,2^*$	$2,4 \pm 0,4^*$
Тяжелая (n=47)	—	—	—	$2,1 \pm 0,3^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	$2,9 \pm 0,3^*$	$2,7 \pm 0,5^*$

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к контролю — $1,3 \pm 0,4$ нмоль/мл.

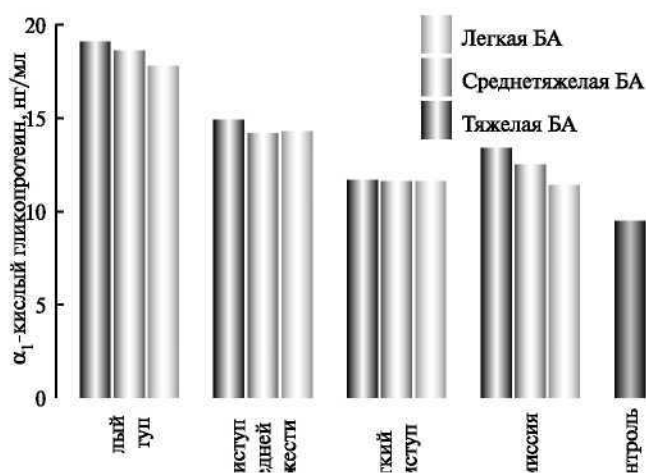


Рис. 2. Содержание α₁-кислого гликопротеина в КВВ больных БА.

метаболитов нитрооксида (очевидно, вследствие меньшей активности воспаления по сравнению с тяжелой астмой). В то время как при отсутствии базисной терапии содержание двуокиси азота почти в 2 раза превышало норму. Применение кромонов (кромогликата и недокромила натрия), обладающих менее выраженным противовоспалительным эффектом по сравнению с ГКС, приводило к снижению уровня двуокиси азота приблизительно на 25%. В нашем исследовании только половина больных легкой БА получала кромоны, при этом у всех пациентов независимо от наличия или отсутствия противовоспалительной терапии концентрация двуокиси азота не отличалась от таковой у здоровых, что можно связать с невысокой активностью воспаления в дыхательных путях.

Принимая во внимание неоднозначные представления о вкладе воспаления в формирование гиперреактивности дыхательных путей на разных фазах заболевания, был произведен корреляционный анализ между содержанием двуокиси азота в КВВ и пиковой скоростью выдоха в момент сбора конденсата. В период обострения БА обнаружены отрицательные корреляционные связи средней силы ($r = -0,68$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о вкладе нитрооксид-продуцирующей функции легких в формирование обструкции бронхов. В ремиссию астмы корреляционные связи были слабые ($r = -0,17$, $p > 0,05$), очевидно, это объяснялось меньшей ролью воспаления в формировании гиперреактивности бронхов в этот период заболевания.

Помимо двуокиси азота проанализировано содержание в КВВ α₁-кислого гликопротеина, который является типичным белком острой фазы воспалительного процесса. В легких человека контроль над его содержанием способны осуществлять индуцибельные гены альвеолоцитов 2 типа [7]. Кроме того, в КВВ этот белок может попадать из системного кровотока. Как оказалось, в регуляции его синтеза принимает участие ряд цитокинов, в частности интерлейкины 1 и 6, а также туморнекротический фактор,

которые, в свою очередь, формируют типичный воспалительный каскад при БА.

Выявлено повышение содержания α₁-кислого гликопротеина при обострении и ремиссии болезни с максимальными значениями в первом случае. Наиболее высокие концентрации гликопротеина (в 2 и 1,5 раза соответственно) установлены при тяжелом и среднетяжелом приступах астмы (рис. 2). С одной стороны, это обусловлено активным синтезом цитокинов эффекторными клетками, а с другой — может быть связано с применением ГКС для купирования приступа. Согласно экспериментальным исследованиям В. Crestani et al. [7], ГКС индуцируют выработку α₁-кислого гликопротеина значительно сильнее, чем цитокины. В пользу последнего обстоятельства свидетельствовал тот факт, что у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА, получавших в ремиссию базисную терапию системными и ингаляционными ГКС, уровень этого белка в конденсате был выше, чем у пациентов, не принимавших ГКС (соответственно $18,8 \pm 0,3$ и $17,4 \pm 0,3$ нг/мл, $p < 0,05$; $16,1 \pm 0,2$ и $13,9 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,05$). Существует мнение об участии α₁-кислого гликопротеина в ограничении патологического процесса [4]. Соответственно, его наибольшее содержание в КВВ при тяжелом и среднетяжелом приступах БА может являться не только маркером активности воспаления, но и отражать состояние максимального напряжения механизмов местной защиты.

Анализ концентрации α₁-кислого гликопротеина при использовании различных комбинаций стероидов для купирования приступа показал, что наиболее высокая концентрация белка наблюдалась при сочетании ингаляционных и системных ГКС по сравнению с изолированным назначением системных ГКС (соответственно $19,4 \pm 0,5$ нг/мл и $14,6 \pm 0,15$ нг/мл, $p < 0,05$).

В ремиссию содержание α₁-кислого гликопротеина у больных БА было выше, чем у здоровых, только при тяжелом и среднетяжелом течении болезни, что следует связать с применением ГКС для базисной терапии. Для подтверждения выдвинутого предположения проведен анализ концентрации этого белка в ремиссию астмы при различных вариантах течения болезни (табл. 2). Действительно, при использовании системных и ингаляционных ГКС для лечения тяжелой БА содержание α₁-кислого гликопротеина оказалось достоверно выше, чем у пациентов, которым не проводилась базисная терапия. В то же время концентрация α₁-кислого гликопротеина во всех группах лиц с тяжелой астмой была выше, чем у здоровых. При среднетяжелом течении болезни наиболее высокий уровень белка установлен при использовании различных видов ингаляционных ГКС, в то время как кромоны, очевидно вследствие отсутствия способности индуцировать синтез α₁-кислого гликопротеина, практически не влияли на показатели его концентрации.

Таблица 2

Содержание α -кислого гликопротеина в КВВ пациентов с БА при различных вариантах течения, нг/мл

Тяжесть БА	Препараты					Без базисной терапии	В среднем по группе
	кромогликат натрия	недокромил натрия	флутиказона пропионат	беклометазона дипропионат	системные ГКС		
Легкая (n=38)	11,2±0,2	10,8±0,6	—	—	—	11,1±0,4	11,4±0,4
Средняя (n=52)	11,8±0,2*	11,1±0,4*	13,0±0,1*	12,9±0,2*	—	11,5±0,3*	12,5±0,9*
Тяжелая (n=47)	—	—	—	14,3±0,5*	14,1±0,4*	12,5±0,2*	13,4±1,0*

* Различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению к контролю — $9,3 \pm 1,3$ нмоль/мл.

Корреляционный анализ между содержанием α -кислого гликопротеина и пиковой скоростью выдоха, измеренной во время сбора конденсата при обострении астмы, показал наличие обратных связей средней силы ($r = -0,55$, $p < 0,05$), что говорило об участии белка в формировании обструкции дыхательных путей, вероятно, через ее воспалительный компонент. В ремиссию болезни сила связи значительно слабела и становилась недостоверной ($r = -0,19$). Этот факт можно объяснить неучастием α -кислого гликопротеина в процессах ремоделирования бронхов, имеющих большее значение для формирования гиперреактивности.

Помимо двуокиси азота и α -кислого гликопротеина у больных БА конденсат содержал повышенный уровень лейкотриенов B_4 , C_4 , D_4 , E_4 и такие маркеры оксидативного стресса, как гидроперекись водорода, нитротирозин и 8-изопростан. Исследование этих молекул в КВВ несет полезную информацию для мониторингирования течения заболевания. Так, получены большие различия в содержании гидроперекиси при контролируемой и неконтролируемой БА [9]. В то же время содержание изопростана оказалось менее чувствительным, чем содержание оксида азота или этана. Таким образом, согласно нашим и литературным данным, биохимическое тестирование КВВ может быть использовано для эффективного мониторингирования течения болезни, оценки проводимого лечения и рассмотрено в качестве альтернативы достаточно дорогому и малоприменимому в широкой клинической практике измерению оксида азота в выдыхаемом воздухе.

К сожалению, конденсат не позволяет оценить участие различных клеток в формировании воспаления. В этом отношении, впрочем, как и по другим позициям, большое значение придается исследованию ИМ, или мокроты после ингаляции гипертонического раствора (3-5%) хлорида натрия. ИМ привлекает внимание многих исследователей в связи с возможностью изучения смены репертуара клеток на разных фазах воспалительного ответа при БА. В отличие от эндобронхиального биоптата образцы мокроты обладают способностью накапливать результаты воспаления за более длительный период времени, кроме того, исследование может быть многократно повторено, практи-

чески не имеет противопоказаний и отличается высокой воспроизводимостью.

Согласно нашим данным, клеточный состав ИМ у больных БА зависел от периода болезни и степени ее тяжести (табл. 3). Наибольшие изменения в цитограмме претерпевало содержание эозинофилов. Их количество при обострении астмы возрастало в 55 раз. Помимо увеличения числа эозинофилов ряд исследователей при обострении астмы отмечал появление в ИМ других метакроматических клеток — базофилов и мастоцитов [2]. Количество эозинофилов зависело от тяжести астмы и было максимальным при тяжелом течении болезни. Очевидно, это обусловлено решающей ролью эозинофилов в повреждении эпителиальной выстилки бронхов при аллергическом воспалении [2].

Второй по значимости клеткой в ИМ при БА следует признать нейтрофил. Количество нейтрофильных гранулоцитов возрастало при обострении астмы почти в 2 раза с максимальными значениями при тяжелой форме заболевания. Исследования последних лет позволили изменить представление о нейтрофиле как о клетке позднего астматического ответа, поскольку именно он первым появляется в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа после введения значимого аллергена [10]. Меньшей вариабельностью содержания обладают лимфоциты, число которых почти одинаково увеличивается при различных вариантах течения астмы. По мнению некоторых авторов [14],

Таблица 3

Клеточный состав ИМ у больных БА в фазе обострения

Группа	Макрофаги	Нейтрофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Эпителиоциты
Все больные	54,7±2,3 $p1 < 0,05$	28,1±1,3 $p1 < 0,05$	10,1±0,1 $p1 < 0,05$	8,1±1,31 $p1 < 0,05$	3,1±1,8 $p1 < 0,05$
Тяжелая БА	49,4±1,7 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	31,1±2,3 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	12,3±1,9 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	1,1±2,31 $p1 < 0,05$ $p2 > 0,05$	3,1±1,6 $p1 < 0,05$ $p2 > 0,05$
Средне-тяжелая БА	60,0±1,2 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	25,1±0,2 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	7,8±0,8 $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$	4,0±0,1 $p1 < 0,05$ $p2 > 0,05$	3,1±1,2 $p1 < 0,05$ $p2 > 0,05$
Контроль	82,8±0,3	13,5±0,4	0,2±0,02	2,6±0,1	0,9±0,5

Примечание: $p1$ - достоверность различия между больными БА и контролем; $p2$ - достоверность различия между больными БА различной степени тяжести.

Таблица 4

Клеточный состав ИМ у больных БА в фазе ремиссии

Группа	Макрофаги	Нейтрофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Эпителиоциты
Легкая БА	78,6±1,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	16,1±0,6 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	1,7±0,2 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,01</i>	2,1±0,2 <i>p1>0,05</i> <i>p1>0,05</i>	1,5±0,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>
Средне-тяжелая БА	70,3±2,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	22,2±0,4 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	2,8±1,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	2,2±0,9 <i>p1>0,05</i> <i>p2>0,05</i>	2,5±0,8 <i>p1<0,05</i> <i>p2>0,05</i>
Тяжелая БА	63,5±2,2 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	27,3±1,3 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	3,5±0,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	2,7±0,6 <i>p1>0,05</i> <i>p2>0,05</i>	3,0±0,2 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>
Контроль	82,8±0,3	13,5±0,4	0,2±0,02	2,6±0,1	0,9±0,5

Примечание: p1 — достоверность различия между больными БА и контролем; p2 — достоверность различия между больными БА различной степени тяжести.

Таблица 5

Клеточный состав ИМ при различных вариантах лечения обострения БА

Группа	Макрофаги	Нейтрофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Эпителиоциты
Больные, 1-е сутки	56,7±0,3 <i>p1<0,01</i>	28,1±0,1 <i>p1<0,05</i>	9,3±1,5 <i>p1<0,01</i>	3,8±0,8 <i>p1<0,05</i>	2,1±0,03 <i>p1<0,05</i>
1-я группа	64,5±0,03 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	24,7±0,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	5,5±1,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	3,0±0,3 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	13,0±0,31 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>
2-я группа	78,0±0,3 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	16,3±0,6 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	2,3±0,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	2,2±0,2 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	2,3±0,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>
3-я группа	80,3±0,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	15,8±0,3 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	1,9±0,2 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	0,9±0,1 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>	1,1±0,03 <i>p1<0,05</i> <i>p2<0,05</i>
Контроль	82,8±0,3	13,5±0,1	0,2±0,02	2,6±0,1	0,9±0,01

Примечание: p1 — достоверность различия между больными БА и контролем; p2 — достоверность различия между группами больных БА с различными программами лечения и группой больных, обследованных в 1-е сутки обострения.

для прогноза течения астмы имеет значение не число лимфоцитов, а степень их активации.

В ремиссию астмы на нашем материале клеточный дисбаланс сохранялся, но с меньшей степенью интенсивности (табл. 4). Обращало на себя внимание увеличение почти в 1,3 раза числа альвеолярных макрофагов, которые через секрецию интерлейкина-12 и интерферона- γ могут подавлять Th2-тип иммунного ответа при аллергическом воспалении [6]. Диссоциация в содержании эффекторных клеток и альвеолярных макрофагов в период ремиссии астмы может быть как следствием недостаточной противовоспалительной терапии, так и проявлением ремоделирования дыхательных путей [1].

С целью оценки возможности изучения клеточного состава ИМ в качестве маркера эффективности лечения больных БА исследованы цитограммы ИМ

в периоды обострения и ремиссии в зависимости от вида терапии: 1-я группа — ингаляционные ГКС, 2-я группа — системные ГКС, 3-я группа — сочетанное применение ГКС. При обострении БА исследование клеточного состава ИМ проводилось до и через 7 дней после назначения лечения. На 7-е сутки клеточный состав ИМ во всех группах больных характеризовался снижением числа эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов. Однако более заметные изменения наступили в 3-й группе при сочетанном использовании системных и ингаляционных форм ГКС (табл. 5).

В ремиссию астмы среднетяжелого течения исследование клеточного состава цитограммы проводилось через 3 месяца базисной терапии, которая включала следующие варианты лечения: 1-я схема — кромогликат натрия в дозе 40 мг в сутки, 2-я схема — беклометазона дипропионат 1200 мкг в сутки, 3-я схема — беклометазона дипропионат 1200 мкг в сутки и теопек 300 мг в сутки. Группу сравнения составили лица, которые не получали базисную терапию по разным причинам. Как и следовало ожидать, через 3 месяца диссоциация в состоянии цитограммы была наиболее выражена в группе сравнения. Наилучшие значения клеточного состава, близкие к показателям здоровых лиц, наблюдались у пациентов с базисной терапией ингаляционными ГКС и их комбинацией с теопеком. Метилксантины, к которым относится теопек, в настоящее время переживают второе рождение в лечении БА. Рассматривается вопрос об их синергическом эффекте с ГКС при базисной терапии астмы [5]. Улучшение в состоянии клеточного состава мокроты коррелировало с уменьшением числа приступов болезни и потребности в β_2 -агонистах.

Анализ ИМ позволяет проводить и более углубленные исследования, касающиеся изучения апоптоза эффекторных клеток воспаления и маркеров мембранной активации клеток, что, несомненно, полезно для изучения патогенеза астмы [2].

В настоящее время основной акцент при анализе ИМ делается на изучении ее клеточного состава. Хотя, принимая во внимание характер воспаления в дыхательных путях при БА, этот параметр необходимо дополнить исследованием растворимых в супернатанте мокроты медиаторов. Целый ряд соединений может быть определен в мокроте, включая маркеры сосудистой проницаемости (фибриноген или альбумин), провоспалительные медиаторы и различные цитокины. Представляет интерес поиск в супернатанте мокроты и маркеров, связанных с ремоделированием дыхательных путей, происходящим в результате хронического воспаления при БА. В качестве возможных кандидатов на роль таких маркеров могут быть рассмотрены факторы роста или такие ферменты, как эластаза или металлопротеиназа.

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых неинвазивных диагностических технологий, к которым относится изучение КВВ и ИМ наряду с традиционными методами исследования позволит не только максимально улучшить диагностику БА, но и следить за течением болезни с достижением наилучших результатов в ее лечении.

Литература

1. Невзорова В.А., Коновалова Е.Н., Хоменко А.В. и др.// *Цитология*. - 2002. - № 12. - С. 1212-1219.
2. Невзорова В.А., Пазыч С.А., Коновалова Е.Н., Масалов Г.И. Исследование индуцированной мокроты при заболеваниях органов дыхания. — Владивосток: Медицина ДВ, 2003.
3. Невзорова В.А., Протопопова М.Ю., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И.// *Морфология*. - 1998. - № 4. - С. 77-81.
4. Саломатин В.В., Мотов А.Г., Цитович А.Л., Соболевская Т.М. и др.// *Вопросы медицинской химии*. — 1992. - Т. 38, № 3. - С. 58-60.
5. Чучалин А.Г., Калманова Е.Н.// *Consilium medicum*. - 2001. - Т. 3, № 3. - С. 127-133.
6. Agostini C., Sansetta R., Cerutti A.// *J. Leukoc. BYI*. — 1995. - Vol. 58, No. 5. - P. 495-500.
7. Crestani B., Rolland C., Lardeux B.// *The Journal of Immunology*. - 1998. - № 160. - P. 4596-4605.
8. Djukanovic R., Wilson J. W., Britten K.M. et al.// *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1990. - No. 142. - P. 863-871.

9. Dohlman A.W., Black H.R., Royall J.A.// *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1993. - No. 148. - P. 955-960.
10. Fahy J. V., Wong H., Liu J., Boushey H.A.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1995. - Vol. 152, No. 1. - P. 53-58.
11. Kharitonov S.A., Barnes P.J.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 163. - P. 1693-1722.
12. Kips J.C., Pauwels R.A.// *Clin. Exp. Allergy*. - 1998. - Vol. 28. - P. 1-3.
13. Olopade C.O., Christen J.A., Zakkar M., et al.// *Chest*. - 1997. - Vol. 111. - P. 1500-1504.
14. Smith H.// *Clin. Exp. Allergy*. - 1992. - Vol. 22, No. 2. - P. 187-197.
15. Uasuf C.G., Jatakanon A., James A. et al.// *J. Pediatr.* - 1999. - Vol. 135. - P. 569-574.

Поступила в редакцию 02.04.04.

NONINVASIVE DIAGNOSTIC METHODS OF INFLAMMATION UNDER BRONCHIAL ASTHMA

V.A. Nevzorova

Vladivostok State Medical University

Summary — Endobronchial biopsy is considered to be "a gold standard" while diagnosing the inflammation under bronchial asthma. At the same time, it is a "snap" belonging under invasive methods. An ideal tissue marker of the inflammation under bronchial asthma should be obtained by using noninvasive technique, as well as it should be in close association with the process activity and easily applicable. Based on 137 observations, the author has studied both expired air condensate and induced sputum, showing a high clinical efficacy of new diagnostic technique for monitoring of the bronchial asthma clinical course.

Pacific Medical Journal, 2004, No. 2, p. 40-45.

УДК 616.346.2-002-085.33-089.003

Ю.И. Гайнулина, Е.В. Елисеева, А.В. Тыртышников

АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОТЕРЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ АППЕНДИЦИТЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, острый аппендицит, стоимость заболевания.

Одним из приоритетных направлений современной клинической фармакологии является экономическая оценка лечения с анализом так называемой общей стоимости заболевания для общества. Сущность подобных расчетов заключается в определении прямых затрат (стоимость госпитализации, экстренной медицинской помощи, оперативного вмешательства, фармакотерапии, амбулаторно-поликлинического обслуживания) и косвенных, или косвенных, расходов (потери производства и работника в результате болезни или преждевременной смерти). Поскольку подобные исследования в России только начинаются, экономическая оценка для

многих нозологических единиц не проведена. К наименее изученным разделам относится ургентная абдоминальная хирургия.

Среди всех заболеваний, требующих экстренной хирургической помощи, наиболее частой патологией является острый аппендицит [1]. Снижение затрат при лечении острого неосложненного аппендицита возможно при адекватной периоперационной антибиотикопрофилактике [5, 7]. При этом назначение антибиотика с более низкой закупочной ценой не всегда приводит к уменьшению стоимости терапии, так как при использовании данного препарата могут быть более высокие затраты, связанные с введением, либо более высокие косвенные затраты, например, в связи с меньшей эффективностью или более высокой токсичностью [5]. В большинстве случаев острого аппендицита (катаральный и флегмонозный аппендицит без перфорации) достаточно однократного применения антибиотика [8]. При перфоративном аппендиците и местном перитоните необходимо дальнейшее применение антибиотиков, так как речь идет уже не об антибиотикопрофилактике, а об антибиотикотерапии [10]. Зарубежные исследования свидетельствуют о том, что при проведении периоперационной антибиотикопрофилактики экономия может составлять до 84 долларов США на одного пациента по сравнению с плацебо при неперфоративном аппендиците [14].