



*Здоров'я нації – добробут держави*

# **ф**раціональна **армакоТерапія**

науково-практичне видання для лікарів

**4 (45) 2017**

Гістамін як життєво важливий універсальний регулятор

Регуляція фосфорно-кальцієвого обмену и методы коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек

Приверженность пациентов как ключевой фактор успешности терапии. Мнения экспертов, озвученные на XVIII Национальном конгрессе кардиологов Украины

Гострі пневмонії у повсякденній практиці педіатра

Визначення простатичного специфічного антигену (ПСА) – що потрібно знати лікарю-практику?



## ЗМІСТ

### Погляд фахівця

Гістамін як життєво важливий універсальний регулятор  
*О.М. Радченко* ..... 5

### Лекція

Регуляція фосфорно-кальцієвого обмену и методы коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек  
*И.И. Топчий* ..... 10

### Огляд

Инфекции мочевыводящих путей: пути решения проблемы антибиотикорезистентности  
*Э.В. Супрун* ..... 19

Роль омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и терапии хронических неинфекционных заболеваний  
*М.Н. Вовченко, А.С. Исаева* ..... 25

Приверженность пациентов как ключевой фактор успешности терапии. Мнения экспертов, озвученные на XVIII Национальном конгрессе кардиологов Украины ..... 44

Гострі пневмонії у повсякденній практиці педіатра  
*В.С. Андрух, В.Н. Андрух* ..... 48

Вітамінпрофілактика: користь, марність, шкідливість  
*В.І. Вдовиченко, Т.В. Острогляд* ..... 56

Маркеры конденсата выдыхаемого воздуха – аспекты диагностики и контроль эффективности фармакотерапии  
*О.А. Яковлева* ..... 64

Фосфомидин: антибиотик першої лінії для пероральної терапії гострих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів ..... 78

Специфические эффекты антидепрессантов и влияние их на опиоидную систему: дополнительные возможности  
*Р.В. Свистильник* ..... 86

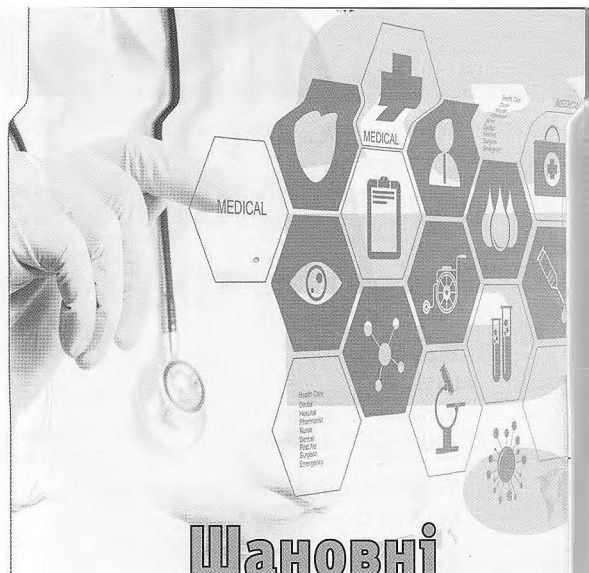
### Події

Нові форми міжнародного спілкування лікарів – нові шляхи вирішення глобальних проблем медицини. Підсумки Міжнародного вебінару «Долаючи інфекції, рятуємо життя» ..... 34

Українська школа профілактики. Фактори ризику неінфекційних захворювань: від наукових досліджень до клініки. .... 70

### Рекомендації

Визначення простатичного специфічного антигену (ПСА) – що потрібно знати лікарю-практику? ..... 75



## Шановні читачі!

Завітайте на наш оновлений сайт. Ми сподіваємося, що кращий дизайн та вдосконалена функціональність сайту зроблять перебування на електронному ресурсі нашого видання ще приємнішим!



В оновленій версії сайту Ви знайдете:

- більш зручний пошук матеріалів, можливість сортувати їх за розділами, темами тощо;
- архів за номерами і за авторами;
- україномовну, російськомовну та англійськомовну версії видання;
- корисні посилання на авторитетні для лікарів ресурси;
- анонси найцікавіших науково-практичних заходів

# Маркеры конденсата выдыхаемого воздуха – аспекты диагностики и контроль эффективности фармакотерапии

**О.А. Яковлева**, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармации и клинической фармакологии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

**В**недрение преобладающих в клинических условиях инвазивных методов диагностики в современных условиях дополняется научными поисками более доступных и информативных неинвазивных подходов. Среди них динамично развиваются методы оценки выдыхаемого воздуха (ВВ) благодаря созданию стандартизированной аппаратуры для его анализа, газовой хроматографии, масс-спектрометрии. Более чем 60-летняя история оценки ВВ ранее преимущественно базировалась на классических исследованиях физиологов, что способствовало пониманию роли кислорода и углекислого газа при дыхании [33], их взаимосвязи с гемодинамикой [31]. Однако постепенно стало очевидным: ВВ – гораздо более сложная среда по составу и концентрации выдыхаемых метаболитов и компонентов, которых сегодня называют до нескольких сотен. Динамика их при различных нозологиях позволяет более активно внедрять оценку ВВ даже при наиболее тяжелых поражениях легких, когда клинические методы могут быть ограничены, например при респираторном дистресс-синдроме [12]. Причем ВВ может подвергаться анализу как по составу газовой фазы [6], так и по концентрациям растворимых метаболитов в выдыхаемой влаге при сборе конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ).

Очевидный вклад в расшифровку состава КВВ был внесен исследователями в России в 80-х годах, когда благодаря внедрению метода сбора конденсата ВВ углубились представления о влаговыделительной функции легких, разнообразии растворимых в конденсате веществ, их значении для физиологических и патологических состояний [2, 3]. К сожалению, незначительные их концентрации, а также индивидуальная вариабельность состава, необходимость в более глубоком охлаждении при отсутствии стандартизированной аппаратуры – все это на сегодня снизило интерес к такому методу научного анализа в пульмонологии. Тем не менее, оценка состава КВВ позволила

углубить представления о защитной роли влаговыделения и ее адаптационных возможностях.

Ранее мы располагали результатами 508 анализов КВВ: среди них 122 принадлежали здоровым лицам (контрольная группа), 278 – амбулаторным и стационарным больным с респираторной патологией; всего 400 обследованных [4].

Оценка **количественных параметров КВВ** подразумевала анализ объема сконденсированных паров воды (в мл) в единицу времени или в единице выдыхаемого воздуха (в мкл/л), т. е. оценку удельной влагопотери (по В.А. Березовскому и соавт.) [1].

Мы установили, что у здоровых лиц контрольной группы в условиях сбора КВВ объем составил  $0,208 \pm 0,02$  мл/мин или  $6,2 \pm 0,61$  мл/30 мин: за 24 часа это могло составлять  $297 \pm 29,5$  мл, что соответствует данным литературы о кондиционировании влаги в респираторной системе за сутки (до 250-600 мл  $H_2O$ ). Мы одни из первых показали, что снижение объема влаговыделения (по КВВ) зависело от нозологического диагноза в легких. Наиболее существенная негативная динамика наблюдалась у больных бронхиальной астмой (БА), у которых объем достигал только -29,3% от контрольной группы, у некоторых больных приближаясь к нулевому значению. В убывающей последовательности это было типично для хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ): -47,4%; пневмонии: -61,3%; необструктивного бронхита: -75,8%. Было подтверждено, что объем КВВ снижается с возрастом (коэффициент корреляции  $r = -0,45$ ;  $p < 0,01$ ):

- в группе 30-39 лет – до -80,8% против группы до 30 лет;
- в 40-49 лет – до -60,9%;
- в 50-59 лет – до -49,0%;
- старше 60 лет – составлял только 21,7%.

Патогенетическое обоснование неуклонного снижения объема КВВ в каждом десятилетии может быть объяснимо редукцией сосудистого

русла, одновременным прогрессированием давности хронического бронхолегочного процесса, ремоделированием бронхов и снижением площади альвеолярной поверхности, которое создает условия для меньшей фильтрации воды из сосудов в КВВ.

Установлены также достоверные положительные корреляционные связи объема КВВ с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) при обструктивном синдроме: так, коэффициент корреляции со скоростью выдоха составил:  $r = +0,552$ ; с резервным объемом выдоха:  $r = +0,598$ ; с должной жизненной емкостью легких (ЖЕЛ):  $r = +0,450$ ; с максимальной вентиляцией легких (МВЛ):  $r = +0,461$ ; с результатами пробы Тиффно:  $r = +0,355$  ( $p < 0,05$ ).

Удельная влагопотеря у лиц контрольной группы (в возрасте  $24,4 \pm 0,4$  года) достигала  $27,84 \pm 2,75$  мкл/л выдыхаемого воздуха. У больных с респираторной патологией она наиболее снижалась: у женщин до  $8,35 \pm 2,78$  мкл/л (с колебаниями 0-22), у мужчин – до  $13,22 \pm 1,86$  мкл/л (с колебаниями 0,4-49). Патогенетическое значение дегидратации выдыхаемого воздуха, безусловно, неблагоприятно: нарушается функция мукоцилиарного транспорта и его эскалаторный механизм, повышается вязкость секрета и его реология. Нарушение влажности среды на поверхности трахеобронхиального дерева настолько изменяет взаимодействие мембран и рецепторов, что при гиперосмолярности они становятся источником раздражения бронхиальных рецепторов и бронхоспазма.

Для уточнения влияния физической нагрузки на влаговыделение был проведен сравнительный анализ объема КВВ после дозированной индивидуальной нагрузки на велоэргометре у разных контингентов обследованных: здоровых лиц, пациентов с наличием факторов риска или с частыми рецидивами респираторных болезней. Даже у здоровых лиц после нагрузки удельная влагопотеря и объем КВВ достоверно снижались до  $-41,2\%$  от исходной, а у лиц с факторами риска или болезнями легких в ремиссии – в еще большей степени, до  $-23,6-30,8\%$ , что подразумевает раннее реагирование этой функции на патологию [5, 7].

Масса тела у здоровых лиц не влияла на зависимость объема КВВ от нагрузки, он снижался не более чем до  $86,1\%$  от исходного: при оптимальной массе тела ( $80-110\%$  от должной) объем КВВ увеличивался до  $108-201,6\%$ , но прирост массы тела свыше  $131\%$  способствовал его снижению (до  $-87,5\%$ ). Отставание объема КВВ у лиц с ожирением, так же, как и в возрасте после 50 лет, свидетельствует о срыве этой регуляторной функции в ответ на нагрузку. Подтверждением этому может быть и динамика удельной влагопотери, которая у амбулаторных пациентов в фазе ремиссии после нагрузки шестикратно отставала от вентиляции, а увеличение массы тела и возраст свыше 50 лет способствовали достоверному блокированию выхода влаги (до одной трети от исходного)

и выдыханию более сухого воздуха. У женщин прирост всех показателей бронхиальной проходимости был выше, исходные параметры влагопотери, как и после нагрузки, достоверно выше, чем у мужчин, – на  $17,6$  и  $33,9\%$  соответственно. Но у мужчин нагрузка вызывает большую степень гипервентиляции, недостаточную реактивность мелких бронхов с ухудшением их проходимости по скорости потока и меньшее насыщение парами влаги КВВ, т. е. влаговыделение не достигает уровня вентиляции. Коэффициент корреляции объема КВВ с максимальной объемной скоростью на уровне  $75-85\%$  от форсированной жизненной емкости легких (МОС $_{75-85\%}$ ) до нагрузки –  $r = -0,258$ , а после нее еще ниже. Среди стационарных больных у женщин раньше включается адаптивная компенсаторная гипервентиляция, а наличие избыточной массы тела приводит к максимальному снижению у них удельной влагопотери [4, 5].

Очевидно, что самостоятельная, менее лабильная, чем вентиляция, функция влаговыделения зависит от индивидуальных факторов – пола, возраста, массы тела, бронхиальной проходимости – и может определять количественные параметры влагопотери как в физиологических условиях, так и при болезнях легких.

**Качественные маркеры** состава влаги выдыхаемого воздуха отражают изменения среды на респираторных поверхностях для различных водорастворимых веществ и, соответственно, становятся ключом к решению обширных задач для оценки экскреторной функции легких. Среди этих задач анализ мембранных транспортных потоков при их сохранности или патологии составляет наиболее важное направление. Мы впервые предприняли попытку оценить роль окислительного стресса и его отражение в КВВ с учетом еще и функций сурфактанта, полагая, что его дегенеративные изменения будут определять реальную проницаемость аэрогематического барьера. Среди патологических универсальных влияний роль окислительного стресса была оценена по наиболее интегральным его маркерам – гемолизу эритроцитов крови и активности в них каталазы. Между ними и объемом КВВ корреляционные связи нами не были выявлены (с гемолизом  $r = +0,048$ , с перекисным гемолизом  $r = -0,156$ ).

В дальнейшем в исследованиях процессов липидной перекисидации зарубежными авторами были подтверждены эти диагностические возможности: значительный прирост уровней малонового диальдегида, диеновых конъюгатов или кетодиенов при пневмонии, бронхиальной астме (БА), ХОБЛ, хроническом бронхите, муковисцидозе и в образцах биопсии бронхов [27].

Мы показали, что величины поверхностной активности КВВ также не отличались от контрольной группы при БА, хроническом бронхите или при пневмонии. Однако установлено достоверное влияние возраста: прирост поверхностной активности КВВ в  $30-49$  лет на  $10-12\%$ ; т. е. адаптив-

ное сохранение этой функции преимущественно наблюдается у молодых, но из-за небольших величин отклонений оно мало информативно. Если рассматривать эту функцию с позиций максимальной стабильности, то эти результаты вполне объяснимы.

Легкие как органы детоксикации, имеющие ферментативные системы метаболизма и биотрансформации, могут вовлекаться в этот процесс, однако реальная его значимость остается малоизвестной, тем более с позиций клинической мембранологии. Мы оценивали эндогенную интоксикацию по уровню средних молекул (СМ) в КВВ в нескольких группах обследованных: впервые в контрольной группе здоровых лиц (101), в амбулаторной группе работающих (36), стационарной группе при обострении хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) (122). Протеолиз белков с образованием биологически активных пептидов средней массы – один из универсальных механизмов повреждения при воспалении. Сопоставление содержания СМ в крови позволило увидеть следующие закономерности:

- максимальный их уровень в крови наблюдался при раке легких ( $360 \pm 24$  ед/мл);
- при ХОБЛ – прирост до  $311 \pm 16$  ед/мл;
- при экссудативном плеврите – до  $305 \pm 10$  ед/мл;
- при пневмониях – до  $276 \pm 10$  ед/мл;
- при БА средней степени тяжести – до  $237 \pm 14$  ед/мл;
- при дыхательной недостаточности 1-й степени (ДН1) – до  $321 \pm 16$  ед/мл;
- при ДН 2-й степени (ДН2) – до  $338 \pm 18$  ед/мл;
- при коморбидной сердечно-сосудистой недостаточности – до  $360 \pm 26$  ед/мл;
- при увеличении возраста – от  $270 \pm 13$  ед/мл (в 21-40 лет) до  $351 \pm 21$  ед/мл (свыше 61 года).

Эти данные ассоциированы с показателями содержания С-реактивного белка (СРБ) в крови, церулоплазмину, но без гендерных различий. Очевидно, что уровень СМ крови отражает степень интоксикации и активности хронического воспаления, которые часто сочетаются, и потому он может рассматриваться как конкурентный параметр.

В какой мере это находило отражение в неинвазивном методе оценки этого маркера в КВВ? В контрольной группе уровень СМ не превышал 60-78 ед, составляя нормальный суммарный дебит  $285 \pm 15$  ед / 15 мин (с колебаниями 255-315 ед). Характерно, что у здоровых лиц при оптимальной массе тела (101-110% от должной) после физической нагрузки экскреция токсических веществ в КВВ была максимальной (83,7%) от исходного уровня (93,5%), но недостаток или избыток массы тела приводил к достоверному снижению экскреции СМ из легких (-57,6% или -61,9%). Аналогично в амбулаторной группе обследованных физическая нагрузка также уменьшала экскрецию СМ легкими (до -66-72% от исходной). Однако прирост массы тела у них увеличивал возможности детоксикации

(после 111% от должной – до 85,8-107,4%), при том, что и исходные параметры у них были выше контрольных на +134-170%, это отражает раннее включение механизмов компенсаторной детоксикации у трудоспособного контингента лиц [8].

Индивидуальные показатели детоксикации у стационарных больных при обострении респираторной патологии характеризовались выраженной вариабельностью и более высокими цифровыми показателями. Возрастание массы тела увеличивало экскрецию СМ из легких. Возрастные тенденции были сходны с таковыми в других группах: суммарный максимальный дебит был у лиц 30-49 лет, но неуклонно возрастал с увеличением возраста.

**Таким образом, по мере старения организма интоксикация в крови возрастает, но возможности выделительной функции легких на фоне снижения удельной влаготери в каждом последующем десятилетии, несомненно, снижаются [8].**

Анализ выделения белка в КВВ отличается особенностью: такие ценные для организма субстраты не могут быть потеряны, потому их содержание (по методу Лоури при оценке восстанавливающих веществ) дублирует результаты оценки СМ. В амбулаторной группе они уже выше, чем в контрольной, при физической нагрузке достоверно снижались при возрастании массы тела (более 131% от должной до -53% от исходного уровня, особенно у мужчин – до -69%, и до -75,4% у женщин). Эти показатели еще больше (особенно при ХОБЛ) возрастали при обострении болезни [8].

Очевидно, что оптимальные состояния для экскреции СМ – возраст 30-49 лет, оптимальная масса тела, но эта функция снижается при физической нагрузке как по количественным, так и качественным составляющим: степени выраженности этого дефицита и увлажнения выдыхаемого воздуха прогрессируют с возрастом и массой тела, возможно, за счет блока нагрузкой мембранной проницаемости – нарушения транспорта воды и растворимых в ней субстратов. Способов воздействия на стимуляцию влаговыведения не существует.

**Таким образом, изучение качественных и количественных параметров влаговыведения в легких зависело как от индивидуальных соматогенных факторов (возраст, пол, масса тела), так и от характера респираторной патологии, особенно при обструктивном синдроме.**

Проницаемость слизистых оболочек бронхов и альвеоларно-капиллярных мембран в целом отражает состояние клиренса через легкие из кровотока, однако эти молекулярные механизмы остаются нерасшифрованными и неизвестными.

Приведенные данные результатов анализа влаговыделения в легких иллюстрируют сложные регуляторные механизмы формирования КВВ и его участие в адаптационных реакциях. Несмотря на годы последующего научного прогресса, эти разновекторные составляющие выделительных функций легких остаются все еще труднообъяснимыми для оценок и формирования критериев маркеров патологических процессов. В обзоре Kharitonov S.A. и Barnes P.J. (2001) были обобщены результаты оценок как особенностей выдыхаемых газовых составляющих, так и состава конденсата ВВ [25].

Возвращаясь к методам оценки конденсата (КВВ), следует отметить, что внедрение методик более глубокого охлаждения (до  $-20$  или  $-70^{\circ}\text{C}$ ) в зарубежных исследованиях позволило сохранять лабильные липидные маркеры и продукты их метаболизма. Одним из наиболее доказанных результатов оказалась роль гидроген пероксида  $\text{H}_2\text{O}_2$ , так как перекись водорода активно продуцируют клетки воспаления после формирования супероксидного радикала; в то же время она менее реактивна и пересекает клеточные мембраны, хотя воздухоносные пути обладают меньшей способностью связывать активные формы кислорода как внутриклеточные сквенджеры и уровень каталазы в легких низкий [16]. При БА концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$ , как и малонового диальдегида, повышены (содержание  $\text{H}_2\text{O}_2$  не зависит от возраста, пола, легочных функций у здоровых детей), однако при БА они ассоциируются с эозинофилией мокроты, гиперреактивностью, тяжестью и нестабильностью ее течения [10]. Как отражение окислительного стресса при курении, в конденсате у курильщиков и при ХОБЛ уровни  $\text{H}_2\text{O}_2$  также были повышены, как и при муковисцидозе, остром респираторном синдроме и раке легких [25], хотя и снижались при лечении антибиотиками инфекционного обострения или были малоинформативными при стабильном течении ХОБЛ [30].

Анализ дериватов арахидоновой кислоты как медиаторов сосудистого тонуса и воспаления привлекателен именно при неинвазивных методах диагностики, может отражать эффективность антилейкотриеновых или тромбоксановых антагонистов. Было установлено, что среди простаноидов ПГЕ<sub>2</sub> и ПГФ<sub>2α</sub> представляют собой маркеры КВВ, содержание которых увеличивается при ХОБЛ, но не возрастает значительно при БА [28]. И наоборот, при БА, но не при ХОБЛ, повышается уровень ТхВ<sub>2</sub> [25]. Содержание продуктов арахидоновой кислоты как дериватов эффектов 5-липоксигеназы, преимущественно констрикторов и провоспалительных лейкотриенов ЛТЕ<sub>4</sub>,

С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, увеличивается в КВВ уже при БА средней степени тяжести и возрастает при аллергической стимуляции; тем более они повышены при тяжелой БА и отмене глюкокортикостероидов [19]. 8-Изопростан, содержание которого в крови и в бронхоальвеолярном лаваже возрастает в 2-3 раза при БА, также как и в КВВ, может быть рекомендован как маркер более значимый, чем выдыхаемый NO. Аналогична динамика содержания 8-изопростана в КВВ у курильщиков; еще более значимо возрастание его уровня отражает оксидативный воспалительный стресс при ХОБЛ, а при муковисцидозе его содержание повышено втрое [27]. Оценивали также содержание в КВВ вазоактивных аминов – ацетилхолина, серотонина, гистамина при БА и бронхитах: наблюдались их высокие уровни, в отличие от низкого содержания кортизола и тироксина при профессиональной патологии – силикозе [25]. Описан дефицит в КВВ магния при повышении концентрации кальция, его корреляция с натрием или хлором при легочной патологии.

Однако наибольшее развитие получили методы оценки содержания в КВВ метаболитов системы оксида азота. К 1997 году некоторые расшифрованные факторы, детерминирующие формирование уровней оксида азота, были обобщены в рекомендациях «European Guidelines on the measurement of exhaled NO» (Европейское руководство по измерению выдыхаемого NO) [24]. Ранее, в 1999 году, в описании методологических аспектов оценки выдыхаемого воздуха подчеркивалось отсутствие комплексного понимания продукции NO в нем или в назальном воздухе и стандартизованных методов оценки его содержания. При анализе через трахеостому также измеряли концентрации NO. Это свидетельствует о том, что он может образовываться и в ротоглотке, а затем смешиваться с NO, имеющимся в определенной концентрации в слюне, где на его уровень могут влиять пищевые нитраты овощей, pH слюны или локальная микрофлора [18, 25].

Среди других составляющих, обеспечивающих вклад в экскрецию NO, важная роль отводилась кровотоку в легких, молекулярному транспорту через слизистые оболочки бронхов, который не стабилен и зависит от кровотока: при его низком уровне концентрационный градиент между бронхами и воздушным пространством будет низким. Активность индуцибельной NO-синтазы может быть высокой в бронхиальном эпителии у больных с бронхоэктазами при сниженном кровотоке [21, 26], но не при высоком. Требовалось уточнить быстрое время неинвазивной оценки выдыхаемого воздуха в секундах (чтобы не вызывать усталость пациента при дыхании) и найти различия у детей и взрослых при стандартизации методов [9]. Очевидно, что подходы к оценке маркера NO при болезнях органов дыхания были сложным процессом. Баланс между нитратами-нитритами, нитрозотиолами, нитротирозином

в легочном эпителии и его отражение в КВВ оставался сложным для трактовки.

Среди противоречивых результатов оценки роли NO при обструкции преобладают исследования с оценкой выдыхаемой фракции NO (FeNO) как маркера эозинофильного воспаления и меньше используются диагностические возможности КВВ. Недавно D. Chang и соавт. (США, 2015) впервые в динамическом исследовании с участием детей до 5-летнего возраста показали, что прирост FeNO у детей с экземой и только эпизодическими проявлениями хрипов все-таки ассоциируется с возрастающим риском астмы у дошкольников (из 116 больных у 68%), причем повышенная сенсibilизация к антигенам яйца (наиболее важный фактор риска), высокий уровень общего IgE, интерлейкинов 9 и 17 у детей достоверно ассоциировались с приростом FeNO к 5 годам. Признаки возможной астмы присутствуют у детей очень рано и прогрессируют к 5 годам, что позволяет использовать FeNO и спирометрию в эволюционной стратегии для модификации прогресса БА в раннем возрасте [14].

Факторами риска для БА и снижения легочных функций могут быть и бытовые очищающие спреи при частом их использовании в домашних условиях (особенно фурнитурные спреи и освежители воздуха): результаты 10-летнего наблюдения детей показали, что достоверный прирост выдыхаемого FeNO ассоциировался у детей-школьников с низкими значениями объема форсированного выдоха за первую секунду из-за их токсичности и возможного риска воспаления [13].

К 2000 году у более чем 8500 обследованных (среди них было до 7,8% с атопической астмой и 56% с неаллергическими или астматическими симптомами в контрольной группе, при наличии гиперреактивности бронхов у пациентов в обеих группах) именно при атопической БА уровень NO был повышен чаще (52 против 20%), что позволило авторам считать NO высокоспецифичным маркером для диагностики атопической астмы [20]. Тяжелое течение астмы сопровождается еще более высокими уровнями NO, чем при БА средней степени тяжести, которые коррелируют с эозинофилией мокроты, гиперреактивностью бронхов и обострениями астмы. Анализ уровней NO оказался возможным для трактовки эффективности гормональной терапии, контроля доз и мониторинга астмы [23]. В КВВ, как и в мокроте, содержание нитритов и нитротирозина повышалось при обострении БА, сопровождалось усилением хрипов, но подавлялось при стероидной терапии [19, 22]; то же наблюдалось и при муковисцидозе [11]. Дефицит нитрозотиолов при БА как депо метаболитов NO и эндогенных бронходилататоров был подавлен через 3 недели высокодозовой терапии ингаляциями будесонида (400 мкг), но не при низкодозовом режиме (100 мкг). Это отражает роль нитритов-нитратов как более чувствительных к противовоспалительной терапии, их зна-

чение в патофизиологии обструкции при БА, АОС и тяжелом муковисцидозе [21, 15].

Суточные колебания и дневные флуктуации уровней FeNO были более выражены у пациентов с неконтролируемой БА, чем при ее стабильном течении; более того, эта вариабельность оказалась риском будущего обострения [32]. Убедительные данные представлены при анализе с участием 523 взрослых пациентов в рамках исследования EGEA (Study on the Genetics and Environment of Asthma) [29]. Авторы сопоставили уровни нитратов-нитритов ( $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ ) конденсата (при охлаждении до  $-20^\circ\text{C}$ ) и выдыхаемого FeNO при БА, ринитах и аллергической сенсibilизацией (по prick-тесту): плазменные уровни нитратов-нитритов не были связаны с фенотипами болезни, так же как и их уровни в КВВ, однако их уровни в КВВ при сенсibilизации были выше ( $r = +0,21$ ,  $p < 0,01$ ), чем при ее отсутствии, т. е. этот прирост может отражать интенсивность аллергической сенсibilизации и наличие ринита; уровень FeNO был выше при БА [29].

Сложности трактовки обусловлены тем, что трудно объяснить, за счет активации какого именно фермента из трех – индуцибельной NO-синтазы, или эндотелиальной, или нейрональной – формируются уровни выдыхаемого NO. Скорее всего, это проявляется зависимостью от активации NO тумор-некротическим фактором при воспалении, особенно при нейтрофильных фенотипах БА, при бактериальной или вирусной инфекции или, возможно, проявляется в условиях измененной редуцированной чувствительности к глюкокортикоидным стероидам у больных, чаще при тяжелой БА. В достаточной мере эти патогенетические звенья сохраняются и для понимания состава выдыхаемой газовой среды. В последние годы интерес к экскреции выдыхаемого оксида азота (FeNO) достиг масштабов лавинообразного. Первое описание FeNO у животных и у здоровых людей было опубликовано в 1991 году Lars Gustafsson в Karolinski Institute; затем был замечен подъем уровня NO при астме, его синтез связывали с активностью индуцибельной NO-синтазы (iNOS) при воспалении, от детского возраста до пожилого, но оставался неясным вклад других ее форм – нейрональной (nNOS) или эндотелиальной (eNOS), присутствующих в бронхиальных путях (в эпителии и воспалительных клетках), и в меньшей мере – в альвеолах. Связь NO и воспаления – комплексная, т. к. цитокины могут стимулировать iNOS [27]. К тому же генетический полиморфизм экспрессии nNOS (ген на 12-й хромосоме) способствует различиям в контроле астмы и среди здоровых лиц, что не исключает роли этой формы NO-синтазы как гена-кандидата для возникновения астмы [17].

## Выводы

Очевидно, что состав КВВ как отражение влаговыделительной функции легких зависит от разных индивидуальных векторов, характеризуется

недостаточно изучены механизмами транспорта активных молекул в эту биологическую среду и является перспективным для дальнейшего изучения роли метаболических маркеров в его составе. Однако, несмотря на преимущества этого неинвазивного метода, трактовки его результатов остаются уделом научных лабораторий и практически не стали достоянием широкой медицинской практики как для диагностики степени нарушений, так и в качестве инструмента для оценки эффективности фармакотерапии.

#### Список литературы

1. Березовский В.А., Горчаков В.Ю., Богомолец Е.О. Респираторная влаготерия и возможности ее регулирования // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 4. – С. 19-23.
2. Процюк Р.Г., Брюзгина Т.С., Кравченко Э.Я., Рудакова Л.И. Особенности жирнокислотного состава фосфолипидов сурфактантов в конденсате выдыхаемого воздуха у больных туберкулезом легких // Врач. дело. – 1988. – № 9. – С. 77-79.
3. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха – новый способ исследования функции легких // Тер. арх. – 1980. – Т. 52, № 3. – С. 65-68.
4. Яковлева О.А. Диагностические возможности изучения конденсата выдыхаемого воздуха // Тер. арх. – 1990. – Т. 62, № 3. – С. 102-107.
5. Яковлева О.А. Физическая нагрузка и количественные характеристики влаговыведительной функции легких // Физиол. журн. – 1991. – Т. 37, № 3. – С. 54-59.
6. Яковлева О.А., Клекот А.А., Жамба А.О., Щербенюк Н.В. Перспективы применения неинвазивных биомаркеров газовой фазы выдыхаемого воздуха // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2017. – № 7, part 1. – P. 47-50.
7. Яковлева О.А., Кучук А.П., Баяк Н.Ю., Зубко Е.В. Значение конденсата выдыхаемого воздуха в оценке влаговыведительной функции легких // Врач. дело. – 1987. – № 10. – С. 91-92.
8. Яковлева О.А., Сальникова А.В. Определение уровня средних молекул при заболеваниях органов дыхания // Врач. дело. – 1989. – № 6. – С. 73-75.
9. Alving K. Methodological aspects of exhaled nitric oxide measurements. Eur. Respir. Rev. 1999; 9; 68: 208-2011.
10. Antezak A., Nowak D., Bialasiewicz P., Kasielski M. Hydrogen peroxide in expired air condensate correlates positively with early steps of peripheral neutrophil activation in asthmatic patients. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 1999; 47: 119-126.
11. Balint B., Donnelly L.E., Hanazawa T. et al. Nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate and exhaled monoxides in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 288.
12. Bos L.D.J., Weda H., Wang Y. et al. Exhaled breath metabolomics as a noninvasive diagnostic tool for acute respiratory distress syndrome. Eur. Respir. J. 2014; 44: 188-197.
13. Casas L., Zock J.-P., Torrent M. et al. Use of household clearing products, exhaled nitric oxide and lung function in children. Eur. Respir. J. 2013; 42: 1415-1418.
14. Chang D., Yao W., Tiller C.J. et al. Exhaled nitric oxide during infancy as a risk factor for asthma and airway hyperreactivity. Eur. Respir. J. 2015; 45; 1: 98-106.
15. Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. et al. Nitrosothiols and nitrite in exhaled breath condensate of patients with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 682.
16. Godwin J.E., Heffner J.E. Platelet prevention of oxidant lung oedema is not mediated through scavenging of hydrogen peroxide. Blood Coagul. Fibrinolysis. 1992; 3: 531-539.
17. Grasemann H., Yandava C.N., Storm G. et al. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 272: 391-394.
18. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.-G. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea-pigs and human. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 181: 852-857.
19. Hanasawa T., Kharitonov S.A., Oldfield W. et al. Nitrotyrosine and cystenyl leukotrienes in breath condensates are increased after withdrawal of steroid treatment in patients with asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: A919.
20. Henriksen A.H., Lingsaas-Holmen T., Seu-Chu M., Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hypersponsiveness in characterizing asthma in large population survey. Eur. Respir. J. 2000; 15: 849-855.
21. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P. Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1290-1294.
22. Hunt J., Byrns R.E., Ignarro L.J., Gaston B. Condensed expirate nitrite as a home marker for acute asthma. Lancet. 1995; 346: 1235-1236.
23. Jataknon A., Lim S., Barnes P.J. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 64-72.
24. Kharitonov S.A., Alving K., Barnes P.J. Exhaled and nasal nitric oxide measurement: recommendations. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1683-1693.
25. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1693-1722.
26. Kharitonov S.A., Well A.U., O'Connor B.J. et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1889-1893.
27. Montuschi P., Kharitonov S.A., Ciabattoni G. et al. Exhaled 8-isoprostan as a new non-invasive biomarker of oxidative stress in cystic fibrosis. Thorax. 2000; 55: 205-209.
28. Montushi P., Kharitonov S.A., Carpagnano E. et al. Exhaled prostaglandin E2: a new biomarker of airway inflammation in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 821.
29. Nadif R., Rava M., Decoster B. et al. Exhaled nitric oxide, nitrite/nitrate levels, allergy, rhinitis and asthma in the EGEA study. Eur. Respir. J. 2014; 44: 351-360.
30. Nowak D., Kasielski M., Pietras T. et al. Cigarette smoking does not increase hydrogen peroxide levels in expired breath condensate of patients with stable COPD. Monaldi Arch. Chest Dis. 1998; 53: 268-273.
31. Petersson J., Glenny R.W. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1023-1041.
32. Saito J., Gibeon D., Macedo P. et al. Domiciliary diurnal variation of exhaled nitric oxide fraction for asthma. Eur. Respir. J. 2014; 43: 474-484.
33. Wanger P.D. The physiological basis of pulmonary gas exchange implications for clinical interpretation of arterial blood gases. Eur. Respir. J. 2015; 45: 227-243.