

# Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2011, № 2

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году  
Выходит один раз в три месяца

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ



Издательство  
МЕДИЦИНА ДВ

**Главный редактор В.Б. Шуматов**

**Редакционная коллегия:**

*Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, А.И. Дубиков, Е.В. Елисеева, Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, П.А. Лукьянов, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский*

**Редакционный совет:**

*А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цыпкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baoshang (КНР)*

**Научный редактор О.Г. Полушин**

Ответственный редактор номера Ю.В. Кулаков

**«Тихоокеанский медицинский журнал», 2011, № 2 (44)**

<p><b>Тихоокеанский медицинский журнал</b>  <b>Учредители:</b>  Владивостокский государственный  медицинский университет,  Департамент здравоохранения  администрации Приморского края,  НИИ эпидемиологии  и микробиологии СО РАМН,  Краевой клинический центр  охраны материнства и детства  <i>Свидетельство о регистрации</i>  <i>Министерства РФ по делам печати,</i>  <i>телерадиовещания и средств массовых</i>  <i>коммуникаций</i>  ПИ № 77-13548 от 20.09.2002 г.</p>	<p><b>Адрес редакции:</b>  690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4,  Владивостокский государственный  медицинский университет  Тел./факс: (4232) 45-77-80</p> <p>Редактор  О.Н. Мишина</p> <p>Зав. редакцией Л.В. Бирилло  Технический редактор  А.В. Яунвалкс  Тел.: (4232) 45-56-49</p> <p>Корректор О.М. Тучина</p>	<p><b>Издательство</b>  <b>«МЕДИЦИНА ДВ»</b>  690950 г. Владивосток,  пр-т Острякова, 4; тел.: 45-56-49;  e-mail: medicinadv@mail.ru</p> <p>Подписано в печать 28.03.2011 г.  Печать офсетная. Формат 60×90/8  Усл. печ. л. 12,5. Заказ № 166  Тираж 1000 экз.</p> <p>Отпечатано ИД «Принт-Восток»  в типографии № 1 г. Харбин (Китай)</p> <p><b>Цена свободная</b></p>
---	---	---

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://elibrary.ru> и <http://www.vgtu.ru>  
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайте <http://www.vgtu.ru>

## Передовые статьи

Успехи и проблемы объективизации аускультации легких..... 6

## Обзоры

Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилифанов Е.А.,  
Панченко Е.А., Вахрушева С.Е., Тилик В.В.  
Роль матричных металлопротеиназ в формировании  
морфофункционального дисбаланса воздухоносных  
путей при хронической обструктивной болезни легких ..... 9

Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М.,  
Батожаргалова Б.Ц., Логиневская Я.В.  
Тактика мукоактивной терапии  
в педиатрической практике ..... 14

Визель А.А., Визель И.Ю.

Саркоидоз как патология крови, кроветворных  
органов и иммунной системы: от данных литературы  
к собственным наблюдениям ..... 18

## Лекции

Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Шабанов Г.А.,  
Наумова И.В., Пегова Е.В., Майданова Е.Г.  
Диагностика бронхообструктивного синдрома  
методом компьютерной дермографии ..... 24

В.Б. Туркутюков

Молекулярно-генетический мониторинг  
резистентности микроорганизмов к антибиотикам ..... 28

## Оригинальные исследования

Ю.С. Ландышев, Н.А. Щербань  
Выраженность процессов перекисного окисления  
липидов в респираторной системе у крыс  
с экспериментальной моделью хронической  
почечной недостаточности ..... 31

М.Ф. Киняйкин

Роль гипоксемии и системного воспаления  
в формировании миокардиальных повреждений  
у больных хронической обструктивной болезнью легких ..... 35

Н.А. Щербань, Ю.С. Ландышев

Клинико-функциональные особенности  
бронхолегочной системы при хронической болезни почек ..... 38

Войцеховский В.В., Григоренко А.А.,

Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Юсупова А.В.

Особенности эндобронхиальной микрогемодиализации  
у больных хроническим лимфолейкозом ..... 41

Кулаковская О.В.

Медико-социальная эффективность применения  
пневмококковой вакцины у пациентов с хронической  
обструктивной болезнью легких ..... 45

Красюкова О.Н., Наумова И.В., Киняйкина Е.В., Буякова Е.Д.

К вопросу о вторичной профилактике рецидивов  
тромбоэмболии легочной артерии ..... 48

Храмова И.А.

Секреторно-синтетическая активность моноцитов  
крови и перитонеальных макрофагов у женщин  
при овуляции и ановуляции ..... 50

Малаева В.В., Хаирзаманова Т.А., Почкутова И.А.,

Кулаков Ю.В., Крыжановский С.П., Гусева Л.Г., Огай Л.А.,

Кучеренко В.Ю., Хоменко Е.Г., Носачев С.В., Коренбаум В.И.

Спирографический и акустический скрининг  
бронхиальной обструкции у работающих  
лиц среднего возраста ..... 53

Крукович Е.В., Бондарь Г.Н.

Изучение особенностей функции внешнего дыхания  
и акустических закономерностей звукопроведения  
у подростков Приморского края с использованием  
трансторакальной компьютерной бронхофонографии ..... 56

Ерохина Л.Г., Пискунова С.Л.,

Тыртыхева Е.В., Свирикова Т.О.

Особенности течения гриппа А у детей Владивостока ..... 60

Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Григорян Л.А.

Патогенетические и клинические аспекты  
формирования пищевой intolerантности у детей ..... 62

Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л.

Бронхиальная астма у подростков в сельской  
местности Забайкальского края: динамика  
распространенности и гендерные различия ..... 66

Маринич В.В., Елисеева И.Н.

Нейропсихологические механизмы  
формирования бронхиальной астмы у детей  
с последствиями перинатального повреждения  
центральной нервной системы ..... 69

Шестакова Н.В., Невзорова В.А.,

Боровская Т.Ф., Скребок Л.Д., Дмитриева Т.Б.

Состояние системного и местного иммунного ответа  
при внебольничной пневмонии различной этиологии ..... 74

## Организация здравоохранения

Ворошилова И.И., Сидоренко М.А.

Медико-демографические особенности  
старения населения Сахалинской области ..... 78

## Методика

Беседнова Н.Н., Удовиченко И.А.,

Дементьева М.П., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В.

Использование компьютерной  
электрокардиотопографии в диагностике  
миокардиальных повреждений и оценке  
эффективности лечения триметазидином  
и тинростимом у больных хронической  
обструктивной болезнью легких ..... 82

Добрых В.А., Мун И.Е., Медведева Е.В.,

Ковалева О.А., Фролова Е.А.

Базальный трахеобронхиальный секрет:  
неинвазивная технология получения,  
сравнительные цитоморфологические характеристики  
при заболеваниях респираторной системы ..... 85

## Педагогика

Осин А.Я., Крукович Е.В., Лучанинова В.Н.,

Бондарь Г.Н., Цветкова М.М., Садова Н.Г.

Балльно-рейтинговая оценка учебных достижений  
студентов при модульно-блочном обучении  
в медицинском вузе ..... 88

## История медицины

Дементьева М.П.

О работе военного врача П.И. Федотова  
при ликвидации вспышки малярии  
в воинской части действующей армии ..... 93

## Юбилей

Кулаков Ю.В.

Слово об учителе ..... 96

Юрий Валентинович Каминский ..... 100

Дмитрий Константинович Львов ..... 102

Editorials

Advancement and problems of objectivised auscultation of lungs .....	6
--	---

Reviews

<i>Nevzorova V.A., Tilik T.V., Gilifanov E.A., Panchenko E.A., Vakhrusheva S.E., Tilik V.V.</i> Role of matrix metalloproteinases in forming morphofunctional imbalance of airways in case of chronic obstructive lung disease.....	9
--	---

<i>Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Batozhargalova B.C., Loginevskaya Ya.V.</i> Tactics of mucoactive therapy in paediatric practice.....	14
--	----

<i>Vizel A.A., Vizel I.Yu.</i> Sarcoidosis as pathology of blood, blood-making organs and immune system: from literature data to authors' observations.....	18
--	----

Lectures

<i>Sukhanova G.I., Kinyaikin M.F., Shabanov G.A., Naumova I.V., Pegova E.V., Maidanova E.G.</i> Diagnosing broncho-obstructive syndrome via computer dermography.....	24
--	----

<i>Turkutyukov V.B.</i> Molecular-genetic monitoring of microorganisms resistance to antibiotics.....	28
--	----

Original researches

<i>Landyishev Y.S., Scherban N.A.</i> Intensity of lipid peroxidation processes in the respiratory system in rat with experimental chronic renal insufficiency .....	31
---	----

<i>Kinyaikin M.F.</i> Role of hypoxemia and systemic inflammation in forming myocardial lesions in patients with chronic obstructive lung disease .....	35
--	----

<i>Scherban N.A., Landyishev Yu.S.</i> Clinical and functional characteristics of bronchopulmonary system in case of chronic renal disease .....	38
---	----

<i>Voitsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I., Yusupova A.V.</i> Specific characteristics of endobronchial microhemocirculation in patients with chronic lymphatic leukaemia.....	41
--	----

<i>Kulakovskaya O.V.</i> Medico-social efficiency of pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive lung disease .....	45
--	----

<i>Krasyukova O.N., Naumova I.V., Kinyaikina E.V., Buyakova E.D.</i> On secondary prevention of pulmonary embolism recurrences.....	48
--	----

<i>Khramova I.A.</i> Secretory and synthetic activities of blood monocytes and peritoneal macrophages in women in case of ovulation and anovulation.....	50
---	----

<i>Malaeva V.V., Khairzamanova T.A., Pohekutova I.A., Kulakov Yu.V., Kryizhanovskiy S.P., Guseva L.G., Ogay L.A., Kucherenko V.Yu., Khomenko E.G., Nosachev S.V., Korenbaum V.I.</i> Spirographic and acoustic screening of bronchial obstruction in middle-aged working people .....	53
--	----

<i>Krukovich E.V., Bondar G.N.</i> Studying features of respiratory function and acoustic regularities of sound conduction in adolescents in Primorsky Krai using trans-thoracic computed bronchophonography .....	56
---	----

<i>Erokhina L.G., Piskunova S.L., Tyirtyisheva E.V., Svirinkova T.O.</i> Features in the course of type A influenza in children.....	60
---	----

<i>Shumatova T.A., Prikhodchenko N.G., Grigoryan L.A.</i> Pathogenetic and clinical aspects of forming alimentary intolerance in children .....	62
--	----

<i>Batozhargalova B.C., Mizernitsky Yu.L.</i> Bronchial asthma in adolescents living in rural areas of the Zabaikalye Territory: dynamics of prevalence and gender differences.....	66
--	----

<i>Marinich V.V., Eliseeva I.N.</i> Neuropsychological mechanisms of forming bronchial asthma in children with perinatal lesions of central nervous system.....	69
--	----

<i>Shestakova N.V., Nevzorova V.A., Borovskaya T.F., Skrebkova L.D., Dmitrieva T.B.</i> The state of systemic and local immune response in case of community-acquired pneumonia of different aetiology .....	74
---	----

Public Health Organization

<i>Voroshilova I.I., Sidorenko M.A.</i> Medico-demographic features of ageing of Sakhalin Oblast population .....	78
--	----

Methods

<i>Besednova N.N., Udovichenko I.A., Dementieva M.P., Kinyaikin M.F., Naumova I.V.</i> Computer electrocardiotopography in diagnosing myocardial lesions and estimating efficiency of treatment with trimetazidine and tinrostim in patients with chronic obstructive lung diseases .....	82
--	----

<i>Dobrykh V.A., Moon I.E., Medvedeva E.V., Kovaleva O.A., Frolova E.A.</i> Basal tracheobronchial secretion: noninvasive technology for sampling, comparative cyto-morphological characteristics in case of respiratory system diseases .....	85
---	----

Pedagogics

<i>Osin O.Ya., Krukovich E.V., Luchaninova V.N., Bondar G.N., Tsvetkova M.M., Sadova N.G.</i> Point and ranking score of students' educational achievements during module and block training at the medical university .....	88
---	----

Medical History

<i>Dementieva M.P.</i> On the work of Dr. P.I. Fedotov during malaria elimination at the military unit of the acting army.....	93
---	----

Anniversaries

<i>Kulakov Yu.V.</i> Message about the Teacher.....	96
<i>Yuri Valentinovich Kaminsky</i> .....	100
<i>Dmitry Konstantinovich Lvov</i> .....	102



*Уважаемые коллеги!*

В декабре 2010 года Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ» получил право на заключение государственного контракта в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» для проведения Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине». Государственным заказчиком работ явилось Министерство образования и науки РФ.

На конференции был освещен самый широкий спектр вопросов, касающихся всех сторон практического применения методов компьютерной диагностики в биологии и медицине на примере респираторной акустики. В качестве докладчиков выступили ведущие ученые медицинского университета и Дальневосточного отделения РАН.

Надеюсь, что материалы конференции, помещенные в этом номере «Тихоокеанского медицинского журнала», помогут повышению квалификации молодых ученых и специалистов в области пульмонологии и эффективному освоению лучших научных и методических отечественных и мировых достижений.

*Главный редактор ТМЖ,  
ректор ВГМУ, профессор В.Б. Шуматов*

УДК 616.24-071.6

## УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ АУСКУЛЬТАЦИИ ЛЕГКИХ

Прототип современного стетоскопа появился в глубокой древности. Им стало человеческое ухо, приложенное к поверхности тела, например, к грудной клетке. Первым эту идею предложил отец медицины – Гиппократ. Очевидно, что такой способ аускультации (выслушивания) легких был неудобен и негигиеничен. И вот в 1819 г. французский врач, основоположник метода аускультации Р. Лаэннек, изобрел стетоскоп – прибор для «экспертизы органов грудной клетки» [11]. Со временем стетоскоп претерпел множество изменений и превратился в знакомый всем инструмент. «Родной брат» стетоскопа – фонендоскоп своим появлением обязан российскому хирургу Н.С. Короткову. Известно, что высокие звуки лучше слышны фонендоскопом, а низкие стетоскопом. Вероятно, поэтому врачи стали чаще всего использовать комбинированный прибор – стетофонендоскоп. В настоящее время их выпускается великое множество. Вместе с тем слуховое восприятие каждого врача индивидуально. Мало того, слух субъективен и, как правило, не позволяет различать увеличение громкости звука и повышение его частоты. Таким образом, аускультация легких – вообще говоря, искусство, зависящее от индивидуальных слуховых способностей и их тренировки, а значит, доступное далеко не всем. Очевидно, что для успешного применения в современной медицине, претендующей на то, чтобы быть доказательной, необходимо объективизировать оценки данных, полученных при аускультации [17].

Попытки объективизации аускультации легких начались вскоре после Второй мировой войны, когда появилась высококачественная аппаратура для записи и анализа акустических сигналов. Всплеск работ в этой области наблюдался в 70-х – 90-х годах XX века. К этому времени (1978 г.) относится создание Международной ассоциации легочных звуков – ILSA ([www.ilsa.us](http://www.ilsa.us)), объединившей в своих рядах врачей-физиологов, акустиков, специалистов по биомеханике и биомедицинскому инжинирингу. Возникла даже отдельная научная дисциплина – респираторная акустика, лежащая на стыке акустики, физиологии, биомеханики и теории обработки сигналов. В рамках ILSA уже проведено 35 ежегодных конференций. Ассоциация оказала значительное влияние на координацию и уровень научных работ в области объективизации аускультации легких. В последние годы здесь создан ряд новых методов, дошедших до стадии клинических испытаний.

В первую очередь рассмотрим *интегральные методы оценки состояния дыхательной системы*.

Обычно такого рода оценки выполняются на основе анализа дыхательных звуков, регистрируемых у рта или на трахее обследуемого (т.е. вблизи от центральных дыхательных путей). Среди успехов этого подхода можно отметить достаточно надежную регистрацию бронхиальной обструкции у детей с помощью российского аппарата «Паттерн» [15]. Позже

была показана возможность применения данного бронхофонографического исследования легких, использующего оценку «акустической работы» высокочастотных шумов спокойного дыхания у рта, для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста [14]. Близкие результаты при регистрации наивысшей частоты спектра дыхательных шумов спокойного дыхания над верхней правой частью грудной клетки получены в Японии [21]. В Израиле разработан портативный прибор Personal Wheezometer для оценки индекса свистов над трахеей ([www.karmelsonix.com](http://www.karmelsonix.com)). Устройство определяет частоту встречаемости свистов в цикле спокойного дыхания, которая, согласно данным разработчиков, хорошо коррелирует с состоянием бронхиальной проходимости [27].

Большое внимание уделяется исследованию провоцирующих факторов (форсированного выдоха, кашля, бронхопровокационных проб). Так, туссография (анализ звуков кашля) успешно использовалась для диагностики бронхообструктивного синдрома и легочного фиброза [16, 22]. В Испании Fiz et al. [20] выявили достоверность различий в количестве свистов форсированного выдоха у больных бронхиальной астмой и у здоровых лиц, однако диагностическая значимость этого признака оказалась недостаточной. В России получены обнадеживающие результаты по возможности выявления бронхиальной обструкции (в том числе и скрытой) на основе измерения продолжительности шумов форсированного выдоха, регистрируемых над трахеей [5, 6, 9].

Таким образом, как видно, эта группа методов интегральной оценки состояния дыхательной системы в настоящее время в основном предназначена для выявления и оценки состояния бронхообструктивного синдрома.

Назначение *методов топической акустической диагностики* более универсально. С их помощью предполагается картировать на поверхности грудной клетки акустические неоднородности и даже строить акустические томографические изображения легких. Попытки разработки такого рода многоканальных систем предпринимались неоднократно, однако не были достаточно успешными [19, 24]. Среди последних достижений в этой области необходимо выделить созданный в США 16-канальный комплекс аппаратуры STG Stethographics ([www.stethographics.com](http://www.stethographics.com)), который показал возможность надежного картирования дополнительных дыхательных звуков (щелчки, свисты) и диагностики как при очаговых, так и при диффузных процессах в легких [26]. Разработанный на Украине комплекс аппаратуры КОРА-03М1 тоже получил технический сертификат своей страны, однако описания его клинического применения пока не обнародованы. В последние 3 года активно предлагается к продаже вибрационный



монитор легких – Vibration Response Imaging (VRlXp) фирмы Deep Breeze ([www.rosslynmedical.com](http://www.rosslynmedical.com)). Данный 40-канальный прибор разрабатывался сначала для контроля качества искусственной вентиляции легких. Однако позднее был не без успеха использован для выявления неоднородности легких при различных синдромах и заболеваниях (плевральный выпот, опухоль, обструкция главного бронха, эмфизема легких, бронхиальная астма, пневмония) [18]. Клинические исследования показали, что VRlXp дает достоверную оценку вибрации в легких, сравнимую с результатами перфузионной сцинтиграфии [25].

При участии авторов обзора проводятся исследования по созданию методов просветного акустического зондирования легких, основанных на оценке соотношения воздушного (по просвету дыхательных путей) и структурного (по тканям легкого) проведения голосовых и искусственных звуков. Была показана достаточно высокая диагностическая эффективность различных вариантов этих методов при выявлении пневмоний [7, 8]. Недавно удалось впервые экспериментально выделить составляющие звуковых сигналов воздушного и структурного проведения, что открывает новые возможности для построения методов топической акустической диагностики легких [3].

Таким образом, возможности методов топической акустической диагностики более обширны, потому что акустические системы преобразуют полученные сигналы в изображение, которое характеризует структурные и функциональные особенности легочной ткани.

Отдельно необходимо остановиться на **электронных стетоскопах**. Эти устройства, строго говоря, предназначены не столько для объективизации аускультации легких, сколько для повышения качества выслушиваемых дыхательных звуков и возможности их трансляции в целях обучения. Сравнительно простой электронный стетоскоп Philips Electronic Stethoscope, Model M4530 (M4534A) дает возможность дополнительного усиления регистрируемых звуков и шумоподавления внешних помех. Стетоскоп Master Elite Welch Allyn Inc. сходен по параметрам с моделью Phillips, но имеет фильтр для раздельного прослушивания тонов сердца и шумов легких, а также аналоговый выход. Это позволяет записывать выслушиваемые сигналы, например, через звуковую карту на персональный компьютер. Запись сигнала является первым шагом к объективизации диагностики и дает возможность перейти на качественно новый уровень анализа звуков по изображению. К этому же поколению стетоскопов можно отнести CADIScope, Androscope iStethosTM ADSCOPE 657. Более сложная модель стетоскопа компании 3M Littmann 4100WS обеспечивает аналого-цифровое преобразование сигнала и передачу его по беспроводному инфракрасному каналу на персональный компьютер.

Возникшая возможность коллективного обсуждения записанных звуков требует со своей стороны наличия неких образцов – **библиотек аускультативных феноменов**. Такие базы данных созданы, в частности,

усилиями David Cugel (Чикаго, США), любезно предоставившего авторам обзора право использования своего диска для обучения студентов Владивостокского государственного медицинского университета и Дальневосточного федерального университета, а также канадским ученым Hans Pastercamp ([www.rale.ca](http://www.rale.ca)). Следует отметить, что эти записи выполнены с помощью акустической аппаратуры особо высокого качества и в студийных условиях (безэховое помещение, отсутствие внешних акустических и электромагнитных помех). Для реальных электронных стетоскопов записи такого качества практически недостижимы. Тем не менее активное развитие этих приборов продолжается. В 2009 г. телеканал CNN подвел медицинские итоги года, составив рейтинг из десяти самых важных инноваций в сфере здравоохранения. Одной из них был супертехнологичный стетоскоп, в котором для передачи информации использована технология Bluetooth [23].

Таким образом, определенные успехи в объективизации аускультации легких налицо. И все же все перечисленные методы с определенной долей успеха еще только пробивают дорогу в клиническую практику. Казалось бы, от столь широких международных усилий можно было ожидать большего! В чем же причины этого и каковы основные проблемы в распространении методов объективной аускультации легких?

Во-первых, это нерешенные проблемы собственно респираторной акустики: в понимании механизмов образования и проведения дыхательных звуков, в необходимости новых методов обработки сигналов, в разработке методов помехозащищенной регистрации дыхательных звуков и др. На этих вопросах в медицинском журнале мы подробно останавливаться не будем. Для заинтересованного читателя знакомство с этой проблемой можно начать с книги «Акустико-биомеханические взаимосвязи в формировании шумов форсированного выдоха человека» [4].

Во-вторых, это конкуренция со стороны современных методик визуализации легких (прежде всего, компьютерной и магнитно-резонансной томографии), и потому объективизированная аускультация легких ищет свое приложение, где бы она была конкурентоспособной (или по стоимости, или по доступности в амбулаторно-полевых условиях, или по информативности, например, в отношении физиологических характеристик субъекта). Одним из таких конкурентных приложений видится использование объективизированной аускультации легких в телемедицине.

В целом для современной клинической медицины характерно широкое применение аппаратных методов исследования больного, значительно расширяющее возможности ранней и более точной диагностики заболеваний внутренних органов [10]. В рамках программы модернизации здравоохранения РФ и внедрение современных информационных систем, создание телемедицинских сетей и др. приведет к тому, что скоро во всех больницах будут воплощены все элементы электронного здравоохранения, начиная с электронной

истории болезни, цифровых данных инструментальных исследований с беспроводной передачей снимков аппаратных данных, а также обмен со всеми больницами региона. Например, врач на обходе будет иметь электронный планшет (или ноутбук) и несколько датчиков, а результаты обследования будут автоматически заноситься в историю болезни пациента. Скоро эта система будет работать настолько слажено, что врачи даже не будут задумываться об объемах пересылаемой медицинской информации и изображений. Как следует из материалов Минздравсоцразвития РФ, кроме большой экономии средств и времени информатизация здравоохранения будет способствовать повышению качества медицинского обслуживания населения.

Таким образом, аппаратная диагностика уже заняла прочное место в повседневной работе врача. В современных условиях ярко выраженные признаки заболеваний выявляются реже в связи с общим патоморфозом внутренних болезней. Сегодня для обнаружения неярко выраженных симптомов требуются, во-первых, навыки систематического клинического наблюдения за больным, во-вторых, постоянное повышение мастерства врача-исследователя и, в-третьих, конечно, требуется привлечение современных информационных и технологических средств диагностики. На это ориентируют врача и отечественные клиницисты, и представители западных медицинских школ [1, 2, 10, 12, 13].

#### Литература

1. Клинические рекомендации + фармакологический справочник [сер. «Доказательная медицина»] / под ред. И.П. Денисова, Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 1184 с.
2. Кокосов А.Н. Пневмология в пожилом и старческом возрасте. СПб.: Мед Масс Медиа, 2005. 712 с.
3. Коренбаум В.И., Нужденко А.В., Тагильцев А.А., Костив А.Е. Исследование прохождения сложных звуковых сигналов в дыхательной системе человека // Акустический журнал. 2010. Т. 56, № 4. С. 537–544.
4. Коренбаум В.И., Почекутова И.А. Акустико-биомеханические взаимосвязи в формировании шумов форсированного выдоха человека. Владивосток: Дальнаука. 2006. 148 с.
5. Коренбаум В.И., Почекутова И.А. Акустическая оценка вентилиционной функции легких // Тезисы докладов 21-го съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова 19–25 сентября 2010 г. М.–Калуга, 2010. С. 294.
6. Коренбаум В.И., Почекутова И.А. Способ диагностики нарушений бронхиальной проходимости: патент РФ 2291666 // БИПМ № 2, 20.01.2007.
7. Кулаков Ю.В., Бондарь Г.Н. Аппаратная диагностика пневмонии. Владивосток: Идея, 2007. 171 с.
8. Кулаков Ю.В., Малышенко И.Ю., Коренбаум В.И. Возможности комбинированной бронхофонографии в диагностике пневмоний // Пульмонология. 2002. Т. 12, № 5. С. 29–32.
9. Кулаков Ю.В., Тагильцев А.А., Коренбаум В.И. Способ диагностики нарушений бронхиальной проходимости: патент РФ 2082316. Заявл.: 18.09.1992, опубл.: 27.06.1997. Бюл. № 18.
10. Манджони С. Секреты клинической диагностики / пер. с англ. М.: Бином, 2004. 608 с.
11. Михайлов Ф.А. Рене Теофиль Гиацинт Лазенек // Клиническая медицина. 1981. Т. 59, № 12. С. 92–95.
12. Парсонз П.Э., Хеффнер Д.Э. Секреты пульмонологии / пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 648 с.
13. Ригельман Р. Как избежать врачебных ошибок. М.: Кремтисна, 1994. 208 с.
14. Селиверстова Н.А., Генне Н.А., Малышев В.С., Утюшева М.Г. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 2. С. 51–55.
15. Способ регистрации дыхательных шумов: патент РФ 2038041 / Малышев В.С., Ардашикова С.Н., Каганов С.Ю. и др. Заявл.: 16.09.1992, опубл.: 27.06.1995.
16. Стасюк О.Н. Клинико-диагностическое значение исследования кашля и одышки у больных ХОБЛ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2010. 24 с.
17. Тетнев Ф.Ф. Физические методы исследования в клинике внутренних болезней. 2-е изд. Томск, 2001. 392 с.
18. Bartzikas K., Daenas C., Preau S. et al. Vibration response imaging: evaluation of rater agreement in healthy subjects and subjects with pneumonia // BMC Med. Imaging. 2010. Vol. 11, No. 10. P. 6.
19. Charleston-Villalobos S., Cortes-Rubiano S., Gonzalez-Camarena R., Chi-Lem G. Respiratory acoustic thoracic imaging (RATHI): assessing deterministic interpolation techniques // Med. Biol. Eng. Comput. 2004. Vol. 42. P. 618–626.
20. Fiz J.A., Jane R., Izquierdo J. et al. Analysis of forced wheezes in asthma patients // Respiration. 2006. Vol. 73, No. 1. P. 55–60.
21. Habukawa C., Nagasaka Y., Takemura T. High-pitched breath sounds indicate airflow limitation in asymptomatic asthmatic children // Respirology. 2009. Vol. 14. P. 399–403.
22. Key A., Holt K., Hamilton A. et al. Objective cough frequency in interstitial pulmonary fibrosis // 35-th International Conference on Lung Sounds. University of Toledo Medical Center. Toledo, OH, USA. October 8–9, 2010. Abstract A1.
23. Kim Ki Il. Mobile communication and stethoscope system: Патент США 2004157612. Опубл.: 12.08.2004.
24. Kompis M., Pasterkamp H., Wodicka G.R. Acoustic imaging of the human chest // Chest. 2001. V. 120, No. 4. P. 1309–1321.
25. Kramer M.R. Regional breath sound distribution analysis in single-lung transplant recipients // J. Heart Lung Transplant. 2007. Vol. 26, No. 11. P. 1149–1154.
26. Murphy R.L., Vyshedskiy A., Power-Charnitsky V.A. et al. Automated lung sound analysis in patients with pneumonia // Respir Care. 2004. Vol. 49, No. 12. P. 1490–1497.
27. Weizel E., Genis Y., Avrahami A. et al. Validation of an automatic wheeze detector // 35-th International Conference on Lung Sounds. University of Toledo Medical Center. Toledo, OH, USA. October 8–9, 2010. Abstract C3.

**В.И. Коренбаум**, Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН,  
**Ю.В. Кулаков**, Владивостокский государственный медицинский университет

#### ADVANCEMENT AND PROBLEMS OF OBJECTIVISED AUSCULTATION OF LUNGS

V.I. Korenbaum<sup>1</sup>, Yu.V. Kulakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute of the Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences (43 Baltiyskaya St. Vladivostok 690041 Russia), <sup>2</sup> Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

**Summary** – The authors present a lecture devoted to the current problems of respiratory acoustics and their solution at the up-to-date stage of advancement in medicine. The paper touches upon integral methods of estimating state of respiratory system, topical acoustic diagnostics, and electronic devices intended for recording acoustic signals. As indicated, the device-based diagnostics holds strong positions to distinguish clinical picture of internal diseases. As part of public health service modernisation program in Russia, it will get one more impulse for advancement due to introduction of tele-health methods, thus resulting in resource saving and improvement in quality of medical services rendered to the population.

**Key words:** auscultation of lungs, respiratory acoustics, mapping of lungs, electronic stethoscope.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 2, p. 6–8.



УДК 612.051.1:616.24-007.272-036.12-07:613.84

## РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*В.А. Невзорова, Т.В. Тилик, Е.А. Гилифанов, Е.А. Панченко, С.Е. Вахрушева, В.В. Тилик*

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, матриксные металлопротеиназы, эмфизема легких, курение.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается в качестве никотинассоциированного заболевания, в патогенезе которого ведущее значение имеет дисбаланс в системе «протеолиз–антипротеолиз». Матриксные металлопротеиназы являются не только независимыми факторами возникновения ХОБЛ, но и играют важную роль в воспалении дыхательных путей. В обзоре с позиции современного представления о патогенезе ХОБЛ рассмотрена роль различных представителей класса матриксных металлопротеиназ. Обобщены данные как о самостоятельном влиянии активности этих ферментов на легочную ткань, так и о их важной роли в проградииентном течении воспалительной реакции в дыхательных путях.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности во всем мире и приводит к значительному экономическому и социальному ущербу, занимая одно из ведущих мест по распространенности и влиянию на продолжительность жизни [8, 10, 18, 30]. ХОБЛ – это единственная болезнь, при которой смертность продолжает увеличиваться и которая уже занимает 4-е место в общей структуре причин смерти. По прогнозам к 2020 г. это заболевание будет уносить ежегодно жизни 6 млн человек во всем мире, что выведет его на 3-е место среди причин смертности населения [8, 18]. ХОБЛ – многофакторное заболевание дыхательной системы, характеризующееся прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, вызванным обструкцией периферических дыхательных путей (хроническим бронхитом) и деструкцией легочной паренхимы (эмфиземой) [3, 6–8, 10, 13, 20, 23, 29]. Главным фактором риска развития ХОБЛ считается курение. Существует прямая связь между количеством выкуриваемых сигарет, манифестацией и тяжестью течения заболевания. Сигаретный дым – наиболее важный фактор, инициирующий оксидативный стресс в легких и являющийся непосредственной причиной воспалительного процесса при ХОБЛ [8, 13, 15, 18, 19, 30].

ХОБЛ развивается в среднем у 25% курильщиков. Среди теорий ее возникновения широкое распространение получила концепция нарушения баланса в системе «протеолиз–антипротеолиз», хотя не менее важным в патогенезе считается оксидативный стресс, связанный с выработкой активных форм кислорода лейкоцитами, в первую очередь нейтрофилами и

макрофагами [2, 8, 19, 20, 23, 30]. Нарушение равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, обусловленное влиянием табачного дыма, может привести к избыточному протеолизу, разрушению тончайших межальвеолярных перегородок и слиянию отдельных альвеол в более крупные эмфизематозные полости с постепенным уменьшением общей дыхательной поверхности легких [10, 19, 20].

Курение значительно усиливает высвобождение эластазы нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже и повышает ее уровень в плазме крови. Альвеолярные макрофаги способны связывать и переносить эластазу нейтрофилов. Исследование пациентов, страдавших ХОБЛ, позволило установить, что степень нагруженности бронхоальвеолярного лаважа эластазой нейтрофилов вступает в прямую, а активность антиэластазы – в обратную корреляционную связь с выраженностью эмфиземы [5, 8]. Дальнейшие исследования выявили связь между повышенным содержанием эластазы нейтрофилов в альвеолярных макрофагах курильщиков и выраженностью эмфиземы, что позволяет предположить захват макрофагами высвобождающейся в легких эластазы нейтрофилов. Последняя способна оставаться активной после соединения с эластином и не может быть ингибирована активированным  $\alpha_1$ -антитрипсином окружающей межуточной ткани [1]. Н.А. Chapman et al. *in vitro* обнаружили различный эффект  $\alpha_1$ -антитрипсина на эластолизис, инициируемый альвеолярными макрофагами и нейтрофилами. Установлено его торможение во втором случае и отсутствие – в первом. Возможно, это связано с наличием эластолитических ферментов в человеческих альвеолярных макрофагах. Данные, полученные в результате ряда исследований на людях и животных, позволяют предположить, что матриксные металлопротеиназы (ММП) в значительной степени вовлечены в патогенетический процесс ХОБЛ [3, 20, 23, 29]. Некоторые эластолитические ферменты, к которым относятся ММП-2, ММП-9 и ММП-12, впоследствии были обнаружены именно в человеческих альвеолярных макрофагах [1, 12, 16, 17]. Основными группами протеаз, принимающими участие в патогенезе ХОБЛ, являются сериновые, цистеиновые, а также матриксные металлопротеиназы [11, 23]. Последние можно разделить на пять подсемейств: коллагеназы (ММП 1, 8, 13 и 18), желатиназы (ММП 2 и 9), стромелизины (ММП 3, 10 и 11), мембранный тип металлопротеиназ (ММП 14, 15, 16 и 17) и

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС с курсами функциональной диагностики и ультразвуковой диагностики ВГМУ; тел.: 8 (4232) 45-63-67; e-mail: nevzorova@inbox.ru

матриксные металлопротеиназы, не относящиеся к известным подсемействам (ММП 7, 12, 19 и 20). Все они обладают сходными свойствами: разрушают компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие как коллаген и эластин, секретируются как проферменты и для активации нуждаются в протеолитическом расщеплении, активны в нейтральной среде. Матриксные металлопротеиназы считаются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования в силу ряда причин: эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза, они секретируются в межклеточное пространство и функционируют в физиологических условиях, их экспрессия тонко регулируется и активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. Члены этого семейства ферментов обладают избирательной активностью по отношению к различным компонентам экстрацеллюлярного матрикса. Как полифункциональные белки они участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза. Кроме того, матриксные металлопротеиназы – единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллярные коллагены [12, 15, 23].

Известно также, что при вдыхании продуктов сгорания табака его компоненты могут осаждаться в ткани легких, способствуя активации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и выработке ими ферментов с мощным деструктивным действием, таких как эластаза, катепсины В, С, G и коллагеназа [13]. Кроме того, сигаретный дым сам по себе может содержать антигенные вещества или благодаря оксидативному повреждению приводить к модификации нормальных белков, способствуя повышению их иммуногенности [3, 6, 19]. Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких – соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [10, 15, 20, 30]. При этом страдает эластический каркас и нарушается нормальная архитектура легких с ранним разрушением эластических волокон межальвеолярных перегородок, что лежит в основе формирования эмфиземы [9]. Присоединение эмфиземы усиливает проявления обструктивного синдрома за счет нарушения равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами [13,15]. Курение вызывает увеличение численности нейтрофилов и макрофагов в ткани легких и способствует высвобождению протеолитических ферментов из этих клеток. Высвободившиеся ферменты, недостаточно инактивируемые антипротеазами, приводят к протеолизу соединительной ткани легких, в частности эластина, и развитию эмфиземы. Вместе с тем на всех этапах воспаления высвобождаются вещества-ингибиторы, предупреждающие избыточное накопление медиаторов воспаления. Соотношение медиаторов и ингибиторов во многом определяет формирование и индивидуальные особенности воспаления [1, 4, 7–9, 14, 19].

В организме активность матриксных металлопротеиназ в физиологических условиях контролируется эндогенными активаторами и ингибиторами [5, 11,

12, 21, 27, 29]. Большинство матриксных металлопротеиназ относятся к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых зависит от целого ряда факторов (цитокинов, факторов роста и некроза опухолей, химических агентов и др.). В отличие от других матриксных металлопротеиназ ММП-2 может активироваться самостоятельно. Активность этих ферментов в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами, которые связываются с предшественниками матриксных металлопротеиназ и активными матриксными металлопротеиназами стехиометрически и обладают определенной избирательностью по отношению к этим ферментам [2, 8, 12, 20, 22, 23, 29]. Матриксные металлопротеиназы могут воздействовать на пути передачи сигнала в клетке, основные компоненты соединительно-тканого матрикса, на межклеточные взаимодействия, а также на продукцию различных биологически активных молекул [23]. В патологических условиях происходит изменение экспрессии и активности металлопротеиназ, что может привести к воспалению в легких и разрушению тканей [11, 29]. Патологическая экспрессия металлопротеиназ связана со многими деструктивными процессами, в том числе с атеросклерозом и эмфиземой легких [29].

В некоторых исследованиях клеток животных и человека было показано, что ММП-9 (желатиназа В, коллагеназа IV типа) играет важную роль в воспалении дыхательных путей и развитии эмфиземы легких [9–11, 14, 16, 20, 24–26, 28]. Содержание этого фермента повышено в альвеолярных макрофагах курящих и лиц, страдающих ХОБЛ [14, 16, 28]. Участие ММП-9 осуществляется, по-видимому, благодаря притоку нейтрофилов в ответ на действие липополисахаридов. Активность фермента в значительной степени определяет трансформирующий фактор роста- $\beta$ . Этот фактор роста необходим для нормального восстановления ткани при повреждении, однако в условиях его избытка развивается фиброз, особенно при повышении активности ММП-9 [11, 24–26]. Другим возможным объяснением фиброза может быть тот факт, что снижение содержания декорина в стенках бронхов при ХОБЛ приводит к уменьшению связывания трансформирующего фактора роста- $\beta$ , что также приводит к локальному повреждению экстрацеллюлярного матрикса. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-1 $\beta$  усиливают экспрессию ММП-9 человеческими макрофагами, не влияя при этом на уровень ее тканевого ингибитора, демонстрируя таким образом возможность двух данных медиаторов (уровень которых повышен при ХОБЛ) вызывать дисбаланс между ММП-9 и ее ингибитором [1, 4, 16, 17, 29]. Альвеолярные макрофаги, полученные от болеющих ХОБЛ, *in vitro* высвобождали больше ММП-9, чем альвеолярные макрофаги от здоровых курильщиков. При обследовании больных ХОБЛ обнаружено повышение концентрации ММП-9 в бронхоальвеолярном смыве и мокроте, поэтому можно предположить, что