

Б.Т.Величковский

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПЫЛЕВОГО БРОНХИТА С ОБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Российский государственный медицинский университет

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Анализ распространенности и течения профессиональных заболеваний пылевой этиологии на предприятиях угольной промышленности за рубежом и в Российской Федерации выявляет разнонаправленные тенденции. В странах ЕС и США распространенность рентгенологически выявляемых фиброзно-пылевых изменений в легких у горнорабочих угольной промышленности снижается. Так, в США за 16 лет она уменьшилась с 13,8 до 4,0%, в том числе наиболее выраженных форм патологии — с 8,1 до 2,6% [21]. В угольной промышленности России регистрируются высокие показатели профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии — антракоза и хронического пылевого бронхита. В 1992 году выявлены 269 (17,9%) случаев, что в 4 раза превышает показатели 1988 года. Однако сравнивать напрямую зарубежные и отечественные показатели нельзя, так как у нас к профессиональным заболеваниям легких пылевой этиологии относятся две нозологические единицы, а там — одна.

Рост профессиональных заболеваний легких у горнорабочих угольной промышленности России обусловлен тремя основными причинами: уменьшением ассигнований на борьбу с пылеобразованием и технику безопасности, снижением трудовой дисциплины горнорабочих, сказавшимся, в частности, на меньшем использовании респираторов, более адекватной диагностикой профессиональной пылевой патологии в последние годы.

Уровень профессиональной заболеваемости, обусловленной воздействием пыли, на предприятиях угольной промышленности остается значительно выше, чем в других отраслях производства. Среди горнорабочих угольной промышленности с впервые установленным диагнозом пылевого заболевания свыше 90% составляют шахтеры и только 2% рабочие разрезов, что указывает на более благоприятные условия труда при открытом способе добычи угля. В угольных шахтах пылевая патология чаще выявляется и более тяжело протекает у горнорабочих, занятых разработкой антра-

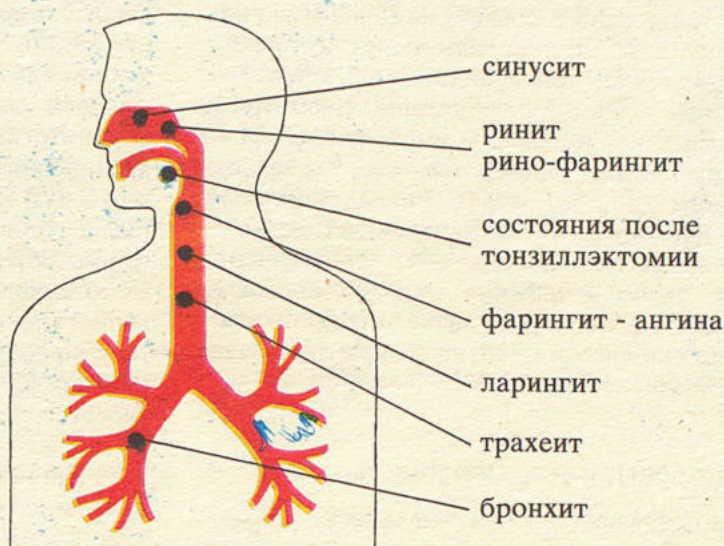
цитовых углей, пластов крутого падения, при использовании узкозахватных комбайнов, производящих наибольшее пылеобразование, а также при глубоком залегании угольных пластов, сопровождающемся сочетанным воздействием угольной пыли и нагревающего микроклимата. Установлено, что в этих условиях частота развития пневмокониоза возрастает в среднем на 10% на каждый градус температуры выше 26 градусов [9].

Хронический пылевой бронхит у горнорабочих угольных шахт в настоящее время возникает на 3—5 лет раньше, имеет большую распространенность и протекает тяжелее, чем пневмокониоз. Пневмокониоз у шахтеров предприятий угольной промышленности развивается в основном по интерстициальному типу, вызывает умеренные нарушения функции внешнего дыхания и снижение трудоспособности, сравнительно редко осложняется туберкулезом [8]. Пагубные последствия хронического пылевого бронхита заключаются главным образом в развитии обструктивного синдрома (сужения бронхов), ведущего к возрастающему нарушению дыхательной функции легких.

Хронические обструктивные заболевания легких в последние годы вообще привлекают к себе все более пристальное внимание. В США десять миллионов человек (14% мужчин и 9% женщин) страдают хроническими обструктивными заболеваниями легких. Большинство из них — 7,5 миллиона — болеет хроническим бронхитом. Тем не менее, учитывая ведущую роль обструкции бронхов в ущербе, наносимом этим распространенным заболеванием здоровью больного, в США и ряде Западных стран в последние годы понятие "хроническое обструктивное заболевание легких" вытесняет диагнозы хронического бронхита, эмфиземы и их комбинации. От хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) в США ежегодно умирает 60 тысяч человек. ХОЗЛ занимают пятое место среди ведущих причин смерти и второе место по величине компенсационных выплат в связи с утратой трудоспособности, уступая только коронарной болезни сердца. Смертность вследствие ХОЗЛ растет быстрее,

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и
противо-воспалительное действие.
Аэрозольный препарат в виде
микронных лекарственных частиц.

Один сеанс каждые 4 часа, в каждый сеанс:
4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции
в каждый носовой ход.



чем от остальных ведущих причин, за исключением СПИДа. За 10 лет (1968—1978) она увеличилась в США на 28%, в то время как смертность от всех причин снизилась на 22%, а от сердечных заболеваний — на 23% [18].

В Российской Федерации, по данным Ю.В.Лешуковича [11], больные обструктивным бронхитом живут в среднем на 8 лет меньше по сравнению со средними показателями продолжительности жизни. Инвалидность при хроническом обструктивном бронхите, как правило, устанавливается поздно и обычно не ниже II группы. После заключения ВТЭК инвалиды живут всего около 6 лет. Для сравнения, при бронхиальной астме — в среднем 22 года, т.е. в 3,5 раза дольше. Несмотря на быстрое “вымирание” инвалидов, страдающих хроническим обструктивным бронхитом, они составляют более половины (52,3%) лиц с инвалидностью от хронических неспецифических заболеваний легких.

Приведенные данные показывают, что изыскание эффективных патогенетических методов профилактики и лечения хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом имеет не только отраслевое, но и общемедицинское значение.

2. ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

Общепринятые представления о механизме развития хронического обструктивного бронхита исходят из ведущей роли воспалительных изменений респираторного тракта, обуславливающих гиперсекрецию бронхиальной слизи. Считается, что последняя нарушает дренаж воздухопроводящих путей и вместе с отеком и инфильтрацией стенки бронхов лейкоцитами вызывает ухудшение воздухопроводимости прежде всего мелких бесхрящевых бронхиол, что и приводит к возникновению обструктивного синдрома.

Поскольку количество бронхиальной слизи нельзя объективно измерить, ВОЗ определил хронический бронхит как заболевание, характеризующееся наличием кашля с выделением мокроты в течение не менее трех месяцев в году на протяжении не менее двух лет подряд, если этот продуктивный кашель не обусловлен иной органической причиной (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь и др.). Однако многочисленные эпидемиологические исследования показали, что определение ВОЗ и лежащие в его основе представления о патогенезе хронического бронхита несовершенны. Отнюдь не все, у кого отмечается длительный продуктивный кашель, являются реально больными, которым угрожает прогрессирование и развитие необратимых изменений респираторного тракта. Продуктивный кашель представляет собой один из важнейших механизмов очищения дыхательных путей от загрязнений, содержащихся во вдыхаемом воздухе. В большинстве случаев он не заставляет обращаться за врачебной помощью и, вероятнее всего, не связан непосредственно с ведущими патогенетическими механизмами развития заболевания [14]. Результаты изучения патогенеза хронического пылевого бронхита, проведенные в последние годы, подтверждают это мнение.

Исследования лаборатории патогенеза и экспериментальной терапии пневмокониозов Российского государственного медицинского университета показали, что первичный молекулярный механизм воздействия фиброгенной пыли на организм заключается в длительном, избыточном образовании в легких активных форм кислорода (АФК). В основе этого феномена лежат три процесса. Первый из них обусловлен активацией кислородзависимой бактерицидной системы фагоцитов пылевыми частицами за счет слабых химических взаимодействий при контакте поверхности пылинки с клеточной мембраной. Второй — с трансформацией АФК на каталитических центрах пограничного слоя частицы. Третий — с развитием в фагоците внутриклеточной гипоксии и/или энергодефицитного состояния. Последний процесс играет ключевую роль в гибели фагоцитов, нагруженных пылевыми частицами, — кониофагов. Преобладающая форма образующегося активного кислорода зависит от химического состава, молекулярного строения и свойств поверхности пылевых частиц. Угольная пыль генерирует преимущественно супероксидный анион-радикал $O_2^{\cdot-}$, кварцевая — пероксид водорода H_2O_2 , асбестовая — гидроксильный радикал $HO^{\cdot}$. АФК являются главным бактерицидным оружием фагоцитов. Но если для микробного, вирусного или грибкового возбудителя они губительны, то пылевая частица к ним не чувствительна. Напротив, при большой пылевой нагрузке ситуация становится опасной как для самой клетки, так и для окружающей ткани. В этом случае эволюционно выработанный стандартный защитный ответ альвеолярных макрофагов и нейтрофилов не срабатывает [4,5].

Первичный молекулярный механизм воздействия на клетки угольной пыли имеет свои особенности. Угольной пыли свойственен гидрофобный тип взаимодействия с клеточной мембраной, вызывающий относительно оптимальную медленную стимуляцию фагоцитов. Последняя имеет тем более физиологичный характер, чем менее выражена степень метаморфизма разрабатываемых углей и больше содержание в них летучих веществ. Следовательно, в наибольшей мере проявляется чисто гидрофобный тип контакта частицы с мембраной клетки [7].

Поверхность ископаемых углей практически не обладает каталитическими свойствами, поэтому второй механизм генерации АФК для угольной пыли не характерен, а преобладающей формой активного кислорода остается первично возникающий супероксидный анион-радикал $O_2^{\cdot-}$. Благодаря сравнительно физиологичному характеру стимуляции макрофаги, поглотившие угольную пыль, длительное время сохраняют жизнеспособность и подвижность. Поглощая все новые пылевые частицы они увеличиваются в размере. Диаметр макрофагов за 24 часа в среднем возрастает на 30—40% [10]. Рабочая гипертрофия кониофага повышает их потребность в кислороде. Но при значительном увеличении размеров фагоцита уменьшается отношение единицы поверхности к объему клетки, что затрудняет диффузию кислорода в цитоплазму. Развивается внутриклеточная гипоксия, нарушающая работу митохондрий. Таким

образом запускается третий механизм генерации АФК под влиянием угольной пыли. Митохондрии, в которых происходит разобщение окислительного фосфорилирования, становятся мощным источником генерации АФК, в норме являющихся лишь побочным, минорным продуктом восстановления кислорода в дыхательной цепи. В итоге кониофаг все более активно продуцирует средства своей бактериальной защиты — АФК, приближая время собственного распада.

АФК, образуемые под влиянием угольной пыли, не только приводят к гибели кониофаги, но и обуславливают развитие ряда последующих патологических изменений. Так, они инактивируют ферменты протеазы и, в еще большей степени, ингибиторы протеаз, в частности, альфа-1-антитрипсин, вызывая его относительную недостаточность. Активность ингибитора по отношению к нейтрофильной эластазе может снижаться почти в две тысячи раз. Это объясняет повышение активности эластазы и повреждение эластического и коллагенового каркаса легких. Причем тонкие эластические волокна межалвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках бронхов. В результате происходит сужение просвета респираторных путей, особенно резко выраженное в бронхиолах, лишенных хрящевого остова. Возникает обструктивный синдром, в основе которого лежит не спазм бронхиальной мускулатуры, а нарушение равновесия эластического натяжения между легочной паренхимой и бронхами. При этом, в отличие от бронхиальной астмы, нарушение проходимости респираторных путей носит не приступообразный характер, а нарастает постепенно, исподволь и остается постоянным. При спокойном дыхании и, естественно, небольших объемах вдоха и выдоха сопротивление дыхательных путей может оставаться нормальным. Мышечный тонус бронхов не принимает активного участия в развитии обструктивного синдрома. При нагрузках, вследствие невозможности заметно увеличить объемы вдоха и выдоха, быстро развивается дыхательная недостаточность. Значительные физические напряжения могут усугублять состояние больных за счет развития бронхоспазма — “астма физического усилия”.

Коварство течения хронического пылевого бронхита с выраженным обструктивным синдромом заключается в том, что незаметно для самого больного и наблюдающего его врача течение заболевания выходит из под контроля и очередное обострение переходит в необратимое прогрессирование. Причина этого явления до последнего времени оставалась неизвестной. Впервые у таких больных в лаборатории патогенеза и экспериментальной терапии РГМУ было установлено угнетение кислородзависимой бактерицидной системы лейкоцитов [6, 19]. Позднее супрессия свободнорадикального окисления фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта у больных хроническим обструктивным бронхитом не пылевой этиологии была показана другими авторами. При этом оказалось, что подавление свободнорадикального окисления лейкоцитов бронхоальвеолярного смыва тем выраженнее, чем распространеннее атрофические изменения слизистой бронхов [2].

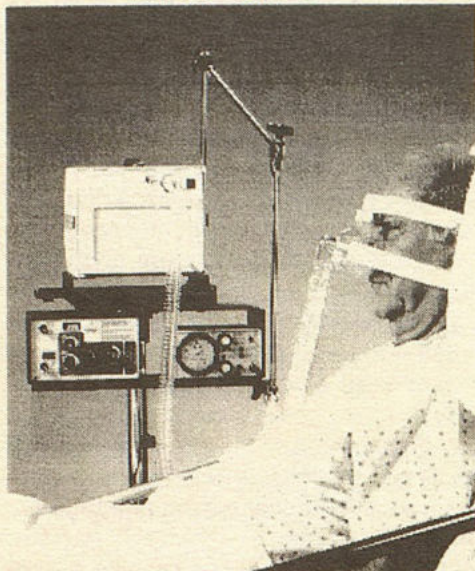
Угнетение кислородзависимой бактерицидной системы альвеолярных макрофагов и лейкоцитов крови играет, по-видимому, решающую роль в развитии необратимой стадии хронического обструктивного бронхита. В легких концентрация аскорбиновой кислоты в 16 раз выше, чем в крови [20]. Она является главным внеклеточным водорастворимым антиоксидантом нашего организма, содержащимся в бронхиальной слизи и защищающим поверхность воздухопроводящих путей от разрушительного влияния АФК, выделяемых гипертрофированными кониофагами, удаляемыми мукоцилиарным эскалатором респираторного тракта. Когда развиваются атрофические изменения слизистой бронхов, система антиоксидантной защиты (АОЗ) истощается. В ответ в организме происходят изменения функционального состояния лейкоцитов — угнетение их кислородзависимой бактерицидной способности, цель которых — предотвращение дальнейшего разрушения легочной паренхимы и формирования шокового легкого в процессе элиминации осевших в органах дыхания пылевых частиц и микробов. Это, однако, ослабляет защиту воздухопроводящих путей от проникновения респираторной инфекции, так как АФК составляют основное бактерицидное и цитотоксическое “оружие” клетки. Секретируемые при фагоцитозе лизосомальные гидролазы обладают весьма слабой бактерицидностью и осуществляют в основном деградацию нежизнеспособных объектов. Таким образом замыкается порочный круг, лежащий в основе развития хронического обструктивного бронхита, — открываются “входные ворота” респираторной инфекции и процесс становится необратимым. Именно в этот период у больного развивается хроническая пневмония (хроническая обструктивная бронхопневмония) — диагноз, который в прежние времена мы ставили необоснованно широко и от которого в настоящее время также неоправданно отказались совсем.

Однако продолжительность жизни больного хроническим пылевым обструктивным бронхитом ограничивает не только прогрессирующая респираторная инфекция. Течение заболевания может осложниться развитием гипертензии малого круга кровообращения и “легочного” сердца. В норме специальный физиологический рефлекторный механизм ограничивает ток крови через плохо вентилируемые зоны легких и тем самым предупреждает возникновение артериальной гипоксемии. На определенной стадии развития хронического пылевого обструктивного бронхита нарушения альвеолярного воздухообмена приобретают настолько распространенный характер, что защитная в нормальных условиях спастическая реакция легочных сосудов приводит к гипертензии малого круга кровообращения, а позднее — к гипертрофии и дилатации правого желудочка, то есть формированию “легочного” сердца. Таким образом, дыхательная недостаточность дополняется сердечной [13].

В специальном рассмотрении нуждается проблема взаимосвязи хронического пылевого бронхита и антракоза. Она тесно связана с особенностями удаления угольной пыли из органов дыхания. Чем более выражено

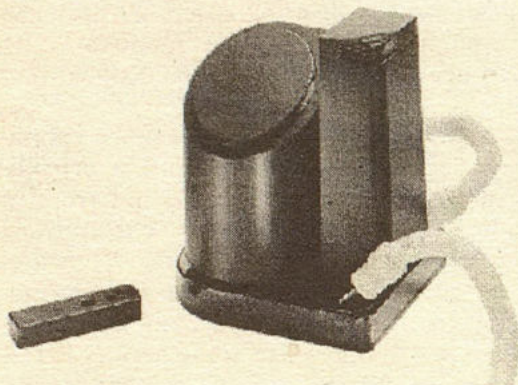


BiPAP S/T-D



BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

REMstar Choice



REMstar Choice лучший выбор при лечении синдрома апноэ во время сна в домашних условиях.



Медицинское Оборудование, Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я 2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

BiPAP S/T-D Hospital System - первый аппарат вентиляции легких с поддерживающим давлением (pressure support) специально разработанный для неинвазивной терапии с помощью носовых и лицевых масок, позволяющий отдельно регулировать инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) давление в дыхательных путях. Применяется у взрослых и детей для лечения вентиляционных расстройств дыхательной системы в терапевтической клинике, интенсивной терапии и реанимации, а также для лечения синдрома апноэ во время сна. Обеспечивает 4 основных режима спонтанной вентиляции легких с поддерживающим давлением (в том числе CPAP). Позволяет мониторировать и регистрировать давление в дыхательных путях, дыхательный объем и величину утечки.

REMstar Choice - портативная система для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP). Применяется для лечения вентиляционных расстройств дыхания. Самый удобный и эффективный способ лечения нарушений дыхания во время сна, в том числе обструктивной и смешанной форм апноэ. Имеет наилучшие характеристики и обеспечивает наибольший комфорт для пациента: носовые маски со всеми приспособлениями, дистанционное управление уровня давления и времени достижения его исходной величины, возможность использования простого но высокоэффективного увлажнителя, тихая работа, широкий диапазон поддерживаемого давления (от 2.5 до 20 см H₂O), стабильный уровень установленного давления в дыхательных путях даже при возникновении утечки. Применяется у взрослых и детей в клинических и домашних условиях.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеххватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



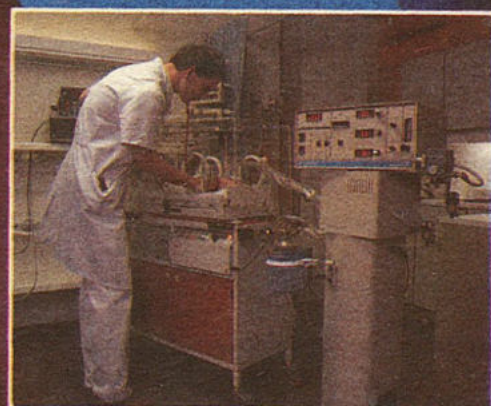
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффузию



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

© 1992, SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2
Тел.: (095) 465 83 85; 461 90 45
Факс: (095) 461 37 41

повреждающее влияние пыли на фагоциты, тем меньше ее выводится по бронхиальным путям [3]. Вследствие быстрого разрушения кониофагов эвакуация из легких таких видов пыли осуществляется преимущественно внеклеточно по внутритканевым лимфатическим путям, а развивающийся патологический процесс локализуется в легочной паренхиме. Подобное положение типично для такой высокоцитотоксичной пыли, как кремнезем. Угольная пыль, напротив, удаляется из легких главным образом внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта. Такой путь выведения приводит к развитию прежде всего хронического пылевого бронхита — бронхита выведения, вызываемого гипертрофированными кониофагами, продуцирующими агрессивные АФК. В легочной ткани под влиянием угольной пыли патологический процесс возникает тем чаще, чем выше запыленность вдыхаемого воздуха и меньше время жизнедеятельности чрезмерно гипертрофированного кониофага. Таким образом, при особенно высоком уровне пылеобразования, наблюдавшемся в первые годы внедрения угольных комбайнов, преобладало развитие антракоза, при более успешном пылеподавлении, характерном для настоящего времени, на первое место выходит хронический пылевой бронхит.

Развитию хронического пылевого обструктивного бронхита способствует ряд факторов риска. Особенно большое значение имеют два из них. Прежде всего заболеваемость хроническим пылевым обструктивным бронхитом, при прочих равных условиях, выше у тех горнорабочих, кто курит табак. Причем она увеличивается со стажем курильщика и количеством выкуриваемых сигарет. Точная количественная зависимость для горнорабочих не определена, а для населения в целом риск смерти от хронического обструктивного заболевания легких в 30 раз выше у лиц, выкуривающих 25 и более сигарет в день. Потенцирующее влияние курения и пыли обусловлено общностью патогенетического механизма влияния на легочную ткань. Табачный дым также, как и фиброгенная пыль, повышает образование в легких АФК. При окислении содержащихся в табачном дыме смолистых веществ и ароматических углеводородов, включая бензпирен, в микросомах клетки на ферменте цитохром Р-450, наряду с их метаболитами, образуется большое количество супероксидного анион-радикала [1]. Митохондрии и микросомы являются самыми мощными источниками генерации АФК в организме. При их сочетанной стимуляции истощение антиоксидантных защитных систем в организме наступает наиболее быстро. Поэтому курение для горнорабочих является важнейшим фактором риска.

Вторым фактором риска является инфекция. Роль ее в различные периоды развития хронического пылевого бронхита не одинакова. Установлено, что вирусная инфекция подавляет функциональную активность альвеолярных макрофагов и резко тормозит самоочищение органов дыхания от осевшей в них пыли. Тем самым сокращается время накопления "пылевого депо" — критической массы пыли в легких, необходимой для

начала развития заболевания. Указанное обстоятельство следует учитывать врачу при определении времени пребывания на больничном листе рабочих пылевых профессий во время вспышки гриппа и других аденовирусных заболеваний. Когда же наступает стадия развития тяжелых и частых обострений хронического пылевого обструктивного бронхита, ведущую роль начинают играть бактериальная и даже грибковая микрофлора. Таким образом, вначале вирусная инфекция ускоряет возникновение заболевания, а затем, после подавления кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов, бактериальная инфекция способствует прогрессированию патологического процесса.

К числу распространенных и значимых факторов риска развития хронического пылевого обструктивного бронхита относятся загрязнение воздуха токсическими веществами, особенно раздражающего и прооксидантного действия — сернистый газ, окислы азота и др. В последние годы в связи с ухудшением экологической обстановки роль этого фактора увеличивается.

3. ЛЕЧЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение хронического обструктивного бронхита пылевой этиологии должно опираться на новые представления о патогенезе заболевания. Поэтому при формировании лечебной программы необходимо исходить из следующих принципов:

1. Ведущее место в борьбе с профессиональными пылевыми заболеваниями легких по-прежнему занимают инженерно-технические обеспыливающие мероприятия. Однако роль патогенетического лечения горнорабочих угольных шахт также нельзя недооценивать. Оно должно быть обязательным и начинаться в период, когда шахтеры еще продолжают работать в своей профессии. В первую очередь в реализации лечебной программы нуждаются горнорабочие очистных забоев, подвергающиеся наиболее массивному воздействию угольной пыли. Лечение следует начинать при стаже подземной работы в среднем 10 лет. Но решающим показателем служит развитие у горнорабочего начальных проявлений обструктивного синдрома, устанавливаемых на основании исследования функции внешнего дыхания. При обнаружении таких изменений лечение следует проводить и при меньшем стаже.

2. Для всех горнорабочих угольных шахт настоящим условием сохранения здоровья и трудоспособности в своей профессии является необходимость бросить курить. Ни одно медицинское вмешательство не может сравниться по важности с прекращением курения, так как при этом снижается опасность развития не только профессиональной пылевой патологии, но и злокачественных новообразований. Между тем, вызывает крайнее беспокойство то, что лишь 17% горнорабочих, поступивших в клинику, местные лечащие врачи настоятельно рекомендовали бросить курить. В достижении этой цели врачу необходимо проявлять постоянную, неиссякаемую настойчивость, какой бы нереальной она ни казалась с первого взгляда.

3. Патогенетические методы лечения и профилактики хронического пылевого обструктивного бронхита

направлены прежде всего на нормализацию молекулярных и клеточных нарушений, лежащих в основе развития заболевания:

- усиление системы АОЗ организма, нейтрализующей генерируемые кониофагами АФК и продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран, с помощью антиоксидантных и антиперекисных препаратов;
- повышение устойчивости альвеолярных макрофагов, осуществляющих самоочищение легких от осевших в них пылевых частиц, путем задержки развития в клетке энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии с помощью глутаминовой кислоты и ее солей;
- смягчение степени выраженности обструктивного синдрома и улучшение воздухопроницаемости респираторного тракта путем применения бронходилататоров пролонгированного действия типа травентола;
- усиление процессов синтеза эластического волокна и восстановления эластического каркаса легких в результате достижения в тканях баланса между содержанием протеаз и ингибиторов протеаз путем ингаляции препаратов природных антипротеаз;
- улучшение отделения вязкого бронхиального секрета с помощью применения муколитиков и средств, стимулирующих отхаркивание;
- противовоспалительная терапия с использованием кортикостероидов и антибиотиков;
- снижение дыхательной недостаточности и легочной гипертензии с помощью оксигенотерапии и сердечных средств.

Средства антиоксидантной защиты

Поскольку первичный молекулярный механизм пагубного воздействия угольной пыли на организм обусловлен длительным избыточным образованием в респираторном тракте АФК, рассмотрим прежде всего именно эту группу препаратов. В низких концентрациях АФК представляют собой продукты нормального клеточного метаболизма, играющие определенную физиологическую роль при выполнении ряда функций, прежде всего при фагоцитозе. Они не оказывают при этом негативного влияния в связи с существованием в организме мощных систем регуляции, поддерживающих их концентрацию на стационарном безопасном уровне. Именно сформировавшиеся в ходе эволюции антиокислительные механизмы делают понятной возможность нормального существования здорового организма в течение определенного времени в условиях значительно более высокой продукции АФК, чем обычно, при вдыхании запыленного воздуха, курении, работе в кессоне, воспалении и др.

Биохимические механизмы антиоксидантной защиты организма представляют собой сложную систему, в которой можно выделить три главных звена:

- антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза — СОД, пероксидаза, каталаза);
- низкомолекулярные антиоксиданты, синтезируемые в организме (глутатион, стероидные гормоны, убихинон,

мочевина, аминокислоты, содержащие сульфгидрильные группы — цистеин, цистин и др.);

- естественные антиоксиданты, поступающие в организм с пищей.

В качестве средств патогенетической профилактики и терапии пылевой патологии две первые группы соединений в клинике еще не использовались. Важнейшая роль в укреплении системы АОЗ в наши дни принадлежит веществам третьей группы.

Главными из них являются альфа-токоферол (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С).

Витамин Е растворим в жирах. Он накапливается в фосфолипидах клеточных мембран и реагирует с радикалами липидов на месте их возникновения. Особая роль альфа-токоферола в системе АОЗ определяется также его способностью ингибировать фосфолипазу и увеличивать плотность упаковки фосфолипидов в клеточной мембране, повышая ее устойчивость.

Еще большее значение имеет витамин С. Аскорбиновая кислота растворяется в воде. Она реагирует с радикальными продуктами как внутриклеточно, так и в тканях, межклеточной жидкости и секретах, в частности, бронхиальной слизи и сурфактанта, определяя их антиоксидантную способность. Именно так аскорбиновая кислота предохраняет слизистую бронхов от действия АФК, образующихся фагоцитами под влиянием микробов и вирусов, при вдыхании токсических веществ, выхлопных газов, табачного дыма, а также пылевых частиц. Кроме того, на внутренней поверхности клеточных мембран аскорбиновая кислота отдает свои восстановительные эквиваленты альфа-токоферолу, предохраняя организм от недостаточности витамина Е.

К группе естественных антиоксидантов относятся также бета-каротин, рутин (витамин Р) и микроэлементы цинк и селен, входящие в активные центры антиоксидантных ферментов. Для лечения хронического пылевого обструктивного бронхита может быть рекомендована следующая пропись: аскорбиновая кислота 0,1; альфа-токоферола ацетат 0,02, бета-каротин 0,25 по 2—3 раза в день перед едой на протяжении 0,5—1 месяца.

Глутаминовая кислота

Для повышения устойчивости альвеолярных макрофагов, предотвращения развития энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии в процессе фагоцитоза пылевых частиц может быть использован прямой субстрат окислительного фосфорилирования — янтарная кислота. Еще более активным оказался такой стимулятор биоэнергетических процессов, как глутаминовая кислота или глутамат натрия (кальция).

Глутаминовая кислота играет важную роль в жизнедеятельности организма. Помимо того, что стимулирует окислительные процессы и повышает устойчивость к гипоксии, она участвует в белковом и углеводном обменах, улучшает обезвреживание и выведение из организма аммиака, способствует синтезу ацетилхолина и АТФ, переносу ионов калия. Глутаминовая кислота относится к нейромедиаторным аминокис-

лотам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и стимулирующим передачу возбуждения в синапсах ЦНС.

При длительном применении глутаминовой кислоты возможно снижение содержания гемоглобина, лейкопения, а также развитие состояния возбуждения. Она противопоказана при лихорадочных состояниях, заболеваниях кровеносных органов, печени, почек, гиперацидном гастрите.

Назначают внутрь по 0,5—1,0 по 2 раза в день до еды или во время еды на протяжении 15—30 дней. Если прием антиоксидантов возможен при амбулаторном лечении, то глутаминовую кислоту следует назначать преимущественно во время пребывания в стационаре. В период лечения необходимо систематически исследовать мочу и кровь.

Бронхорасширяющая терапия

При хроническом пылевом обструктивном бронхите пробы с бронхолитиками часто не дают выраженной ответной реакции, характерной для бронхиальной астмы. Это порождает представление о наличии у больного "необратимой" обструкции и сомнения в обоснованности применения бронходилатирующих средств. Однако описанный выше особый механизм сужения бронхов у таких больных делает подобные опасения напрасными. Как показывает наш опыт, а также опыт немецких авторов [17] бронхорасширяющая терапия может принести существенное клиническое улучшение, наступающее обычно не сразу, а через 7—10 дней, когда объективное исследование показывает улучшение функции внешнего дыхания. При применении бронхолитиков следует стремиться к тому, чтобы их действие проявлялось на протяжении всех суток, но особенно при физических усилиях. В этом случае снижение мышечного тонуса бронхиол означает выигрыш резерва дыхания в процессе физической нагрузки. Указанный эффект достигается не за счет ликвидации бронхоспазма, который (если не присоединяется "астма физического усилия") у больных обычно отсутствует, а в результате снижения мышечного тонуса бронхиол ниже нормального уровня. В определенной мере это напоминает использование нитратов при коронарной недостаточности. Как бы то ни было предпочтительнее применение бронхолитиков пролонгированного действия, особенно в виде ингаляции. Такой путь введения препарата обеспечивает хороший результат и сводит к минимуму количество системных побочных эффектов по сравнению с приемом внутрь. При лечении хронических обструктивных заболеваний легких могут применяться два класса ингалируемых бронхорасширяющих препаратов: антихолинергические средства и антагонисты β_2 -рецепторов.

Для больных хроническим пылевым обструктивным бронхитом в большей мере подходят антихолинергические средства. Они вызывают выраженное и стойкое расширение бронхов и дают меньше побочных реакций, чем адренергические препараты. К тому же эффективность антихолинергических средств не снижается в течение многих лет регулярного применения [15]. К

наиболее широко используемым антихолинергическим препаратам относятся атровент (ипратропиум бромид) и тровентол. Как показали исследования сотрудников академика РАМН А.Г.Чучалина, тровентол обладает чрезвычайно полезным добавочным эффектом: антиоксидантными свойствами, подобными альфа-токоферолу [16]. Поэтому у больных хроническим пылевым обструктивным бронхитом наиболее показано применение именно этого препарата.

Форма выпуска тровентола — аэрозольные алюминиевые баллоны (дозировочные ингаляторы) с 12,5 или 25,0 мг препарата. Каждый баллон содержит 300 разовых доз по 40 или 80 мкг соответственно. Лечебная доза препарата колеблется от 40 до 160 мкг, суточная — от 80 до 400 мкг. Начинают лечение с назначения минимальной дозы 40 мкг, то есть одного вдоха при нажатии на клапан дозирующего ингалятора с баллоном емкостью 12,5 мг препарата. Подобная доза утром и вечером в наших исследованиях оказалась достаточной для большинства больных. Для правильного применения дозирующего ингалятора его перед употреблением 2—3 раза встряхивают, затем снимают защитный колпачок, делают глубокий выдох и, охватывая мундштук губами. Одновременно с нажатием на дно и головку баллона (что сопровождается выбросом одной дозы аэрозоля) производят медленный максимально глубокий вдох с последующей задержкой дыхания на 10 секунд.

Несмотря на близость строения молекулы тровентола к атропину, препарат не оказывает явного воздействия на мукоцилиарный транспорт, объем и вязкость мокроты. Возможна сухость во рту, першение в горле, легкие нарушения аккомодации. В этих случаях уменьшают дозу или увеличивают промежутки между ингаляциями. Указанные местные реакции могут быть уменьшены и с помощью спейсера (пространственной насадки), которая снижает отложения препарата во рту и глотке с 80 до 10% и предотвращает орофарингеальные проявления. Препарат может сочетаться с другими бронхорасширяющими средствами. Тровентол противопоказан при глаукоме и беременности.

Ингибиторы протеолиза

Поскольку непосредственная причина возникновения обструктивного синдрома при хроническом пылевом бронхите заключается в нарушении равновесия в системе протеазы—ингибиторы протеаз в легочной ткани, восстановление нормального соотношения их активности составляет одну из важных задач комплексной терапии заболевания. С этой целью могут быть использованы природные ингибиторы протеолиза, в частности, контрикал. Препарат получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Он имеет полипептидную природу и обладает способностью ингибировать активность трипсина и ряда других протеаз, в том числе эластазы и коллагеназы. Активность препарата выражается в антитрипсиновых единицах действия — ЕД.

При лечении хронического пылевого обструктивного бронхита контрикал вводится в легкие в виде

Современный подход к лечению бронхиальной астмы

Компания Файсонс Фармасьютикалс разработала ряд высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов для лечения бронхиальной астмы. Международный Консенсус по бронхиальной астме рекомендует применять Интал™ как препарат первого ряда для лечения астмы у детей, в то время как Тайлед™ является средством первого ряда для лечения бронхиальной астмы легкого и средне-тяжелого течения в юношеском и зрелом возрасте.



улучшение качества жизни

FISON'S
Pharmaceuticals

Для получения дополнительной информации, а также бесплатных учебных пособий для Вашей больницы или поликлиники просим обращаться по адресу:

В России:

Представительство Файсонс Фармасьютикалс
Российская Федерация, 107078 Москва,
Большая Спасская ул. 4, гостиница "Волга",
этаж 12, офис: 1287
Тел: (095) 2808810 Факс: (095) 2808810

**УЧЕБНЫЕ
ПОСОБИЯ
БЕСПЛАТНО**

аэрозоля в изотоническом растворе натрия хлорида. Для этого используют ультразвуковые ингаляторы, создающие аэрозоли с оптимальным размером частиц, проникающих до альвеолярной области легких, и не изменяющие температуру распыляемого раствора. Использование контрикала в виде аэрозоля обеспечивает его высокую местную концентрацию и равномерное распределение препарата в бронхиальном дереве. Ингаляции проводят один раз в день в дозе 5000 ЕД. Лечение продолжается не менее 30 дней. Заместительная аэрозольная терапия природным поливалентным ингибитором протеолиза нормализует в сыворотке крови в большей степени антиэластазу, чем антиколлагеназу [10]. Следовательно, контрикал предпочтительно ингибирует фермент эластазу, что обеспечивает ресинтез эластина и восстановление структуры эластического волокна. Меньшее влияние препарата на фермент коллагеназу также выгодно больным, так как не влечет за собой избыточного склерозирования легочной ткани. Установлено также, что аэрозоль контрикала можно назначать длительно без прикрытия гепаринотерапии, так как наряду с торможением фибринолиза он удлиняет время свертывания крови, предотвращая тромбообразование.

Аллергических реакций при аэрозольном введении контрикала не наблюдалось. Вместе с тем, индивидуальная чувствительность к препарату может быть определена с помощью кожной пробы при введении 0,2 мл ингалируемого раствора.

Муколитики и средства, стимулирующие отхаркивание

С целью улучшения бронхиального дренажа используют муколитические препараты (бромгексин в дозе 4 мг 3—5 раз в день, мукодин по 375 мг 2—4 раза в день, амброксол по 30 мг 3 раза в день) и средства, улучшающие отхождение мокроты (трава термопсиса, корень солодки, 3% раствор йодида калия, йодированный глицерин). Все эти средства показаны в первую очередь больным с плотными и вязкими выделениями. Однако результаты их применения не всегда достаточно эффективны.

Галогеносодержащие (особенно йодсодержащие) препараты дают полезный антиоксидантный эффект, обладающий клинической значимостью и более выраженный у пациентов, продолжающих курить.

Противовоспалительная терапия

При хроническом пылевом обструктивном бронхите воспалительные изменения слизистой респираторного тракта всегда в большей или меньшей степени выражены. Однако длительный период они не имеют инфекционной природы, а обусловлены влиянием АФК, образуемых гипертрофированными кониофагами. Только после “виража” хемилюминесцентного ответа фагоцитов, т.е. подавления кислородзависимой бактерицидной системы лейкоцитов крови и/или бронхоальвеолярных смывов, инфекционное воспаление бронхов приобретает самодовлеющее значение. Прежние представления о бактериальном воспалении как ведущей

причине обструкции бронхов, нашедшие наиболее завершенное выражение в инфекционно-аллергической теории бронхиальной астмы А.Д.Адо — П.К.Булатова, заставляли считать главным компонентом раннего лечения хронического пылевого обструктивного бронхита антибактериальные препараты. Многим больным такая тактика приносила не пользу, а вред, приводя к развитию аллергической лекарственной болезни. Воспалительный компонент хронического обструктивного пылевого бронхита, если он выражен на ранней стадии заболевания до, “виража” хемилюминесцентного ответа фагоцитов, следует уменьшать с помощью кортикостероидов, а не антибиотиков.

К тому же преднизолон в широком диапазоне концентраций более чем на 90% ингибирует хемилюминесценцию макрофагов, обусловленную воздействием на клетки минеральных частиц, но в то же время не способен химическим путем взаимодействовать непосредственно с радикалами кислорода. По-видимому, противовоспалительный эффект кортикостероидов обусловлен влиянием их на активность ферментных систем фагоцитов, осуществляющих выработку АФК. Таким образом, положительное воздействие препарата на больных хроническим пылевым обструктивным бронхитом в определенной мере обусловлено его опосредованным антиоксидантным действием.

Кортикостероиды находят применение при бронхиальной астме. Поэтому некоторые авторы рекомендуют их и при хроническом обструктивном бронхите для улучшения функции внешнего дыхания. В этом своем качестве они эффективны у 15—20% больных. Однако снижения бронхиальной обструкции гарантированно и с меньшим риском развития осложнений можно добиться с помощью бронходилататоров. Поэтому длительное применение гормональных препаратов для борьбы с обструктивным синдромом у больных с хроническим пылевым бронхитом представляется мало оправданным.

Что касается антибиотиков, то их назначение неизбежно у больных с подавленной кислородзависимой бактерицидной системой лейкоцитов, когда мокрота начинает приобретать гнойный характер и появляются другие признаки начала обострения процесса. При выборе антибиотиков следует отдавать предпочтение тем препаратам, которые, во-первых, имеют спектр действия, охватывающий основных возбудителей инфекции дыхательных путей; во-вторых, в меньшей степени угнетают функции иммунной системы. Последняя при хроническом пылевом обструктивном бронхите начинает страдать уже через 5—6 лет от начала проявления клинических признаков заболевания.

К числу таких препаратов относятся, в частности, модифицированный цефалоспоринового поколения, который наряду с широким спектром действия обладает еще и иммуномодулирующим влиянием, а также ингаляционный антибиотик биопарокс (фузафунгин). Этот препарат, полученный из грибов рода фузариум, не относится ни к одному из существующих классов антибиотиков, активен в отношении основных возбудителей респираторных инфекций, обладает противовоспалительным

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



СПИРАМИЦИН

R 3,0

Устраняет инфекцию
дыхательных путей
- быстро и полностью

сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения

великолепные
клинические результаты

безопасность пациента



RHÔNE-POULENC RORER

117049, Москва, ул.Покровка, д.45

Тел: (095) 926-57-03, 926-57-11, 926-57-12, 926-57-13, 926-57-14

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период полуглабсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопневмологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА**

эффектом (снижает содержание свободных радикалов) и не оказывает системного воздействия на иммунный статус организма.

Оксигенотерапия

Если, несмотря на все другие методы лечения, сохраняется гипоксемия, единственным действенным средством остается дополнительная кислородная терапия. Оксигенотерапия необходима больным с насыщением артериальной крови O_2 менее 90% и PaO_2 при дыхании комнатным воздухом менее 55 мм рт.ст. Успех лечения и жизненного прогноза зависит от продолжительности подачи кислорода. Продолжительность оксигенотерапии должна быть не меньше 15—18 часов в сутки для снижения легочного сосудистого сопротивления и уменьшения правожелудочковой недостаточности, 12—15 часов в сутки — для уменьшения эритроцитоза. Улучшение при длительной кислородной терапии может не наступить у больных, продолжающих курить и потому имеющих высокий уровень карбоксигемоглобина в крови.

Подачу кислорода осуществляют обычно через нос посредством специальной трубки. Количество подаваемого кислорода должно обеспечить PaO_2 не ниже 65 мм рт.ст. в покое и 55 мм рт.ст. — при нагрузке. У большинства больных это достигается при скорости потока кислорода до 3 л/мин в покое и 5 л/мин при нагрузке. Ночью поток кислорода увеличивается на 1 л/мин по сравнению с состоянием покоя в дневные часы [15].

Источником кислорода в домашних условиях может быть баллон со сжатым кислородом, резервуар с жидким кислородом или концентратор, разделяющий атмосферный кислород и азот.

Одновременно с оксигенотерапией необходимо постоянное применение лекарственных средств, уменьшающих легочную гипертензию и правожелудочковую недостаточность. При этом следует помнить, что в условиях постоянной артериальной гипоксемии риск осложнений при использовании сердечных гликозидов очень велик. Поэтому предпочтительнее ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — каптоприл (капотен, тензиомин) и др.

Определение эффективности патогенетической терапии хронического пылевого обструктивного бронхита базируется на трех группах показателей. Первая — клиническое состояние больного, вторая — функция внешнего дыхания, третья — лабораторные исследования. До последнего времени третья группа показателей считалась мало информативной и значимой. Однако выяснение молекулярных и клеточных механизмов развития заболевания повысило роль лабораторных исследований.

Клиническое состояние больного оценивается как по субъективным (уменьшение одышки, кашля, мокроты, болей в груди), так и по объективным данным (бронхоскопия, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца). Из перечисленных методов требует пояснения использование рентге-

нологического исследования. Хронический бронхит нельзя диагностировать и оценить рентгенологически, однако под влиянием угольной пыли в легких развивается не только хронический обструктивный пылевой бронхит, но и склероз — антракоз. Поэтому у горнорабочих необходимы сведения о состоянии легочной ткани. При этом требуется характеристика как диффузносклеротических изменений, так и оценка признаков эмфиземы легких — повышение прозрачности легочных полей, низкое стояние и уплощение купола диафрагмы и др.

Для оценки функции внешнего дыхания у больных хроническим обструктивным пылевым бронхитом наибольшее значение имеет изменение динамических скоростных характеристик: OFV_1 (объема форсированного выдоха за 1 с), ПОС (пиковой объемной скорости выдоха), MOC_{25} , MOC_{50} , MOC_{75} (максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25, 50, 75% форсированной жизненной емкости легких), СОС (средней объемной скорости на уровне 25—75% ФЖЕЛ), $PTM_{\text{выд}}$ (пневмотахометрический показатель форсированного выдоха). Особенного внимания заслуживает OFV_1 , так как он менее вариабелен и более предсказуем в аспекте пола, возраста и роста, т.е. при расчете должной величины, чем другие динамические тесты.

К числу наиболее информативных лабораторных исследований при хроническом обструктивном пылевом бронхите относятся методы, характеризующие способность лейкоцитов к генерации активных форм кислорода, уровень перекисного окисления липидов клеточных мембран, активность ферментов АОЗ, а также соотношение активности протеаз и ингибиторов протеаз. Угнетение способности лейкоцитов генерировать АФК указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания, так как отражает падение способности организма больного противостоять респираторной инфекции. Снижение уровня перекисного окисления липидов и повышение активности ферментов АОЗ указывает на эффективность патогенетической терапии хронического обструктивного пылевого бронхита. Восстановление нормального соотношения активности протеаз и антипротеаз свидетельствует о достижении долговременного положительного результата лечения, т.к. характеризует способность легочной ткани к восстановлению эластина и структуры эластических волокон, следовательно, ликвидации дефекта в эластическом натяжении респираторного тракта, являющегося подлинной причиной развития обструктивного синдрома при данном заболевании. Перечисленные изменения наблюдаются как в крови, так и в клеточных элементах бронхоальвеолярных смывов, где они, как правило, более выражены. Поскольку указанные тесты используются в клинике недавно, еще не наработаны средние (или должные) величины показателей у здоровых лиц. Поэтому для оценки эффективности лечения необходимо сравнение их с исходными показателями у данного больного до начала терапии, а также со средними значениями показателей в контрольной группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И. // Оксигеназы биологических мембран.— М., 1983.— С.55.
2. Бейлина В.Б., Шевелев В.И., Андросов В.В. и др. Роль супрессии фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта в патогенезе хронического бронхита // Пульмонология.— 1992.— № 2.— С.25—27.
3. Величковский Б.Т. // Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма биологического действия.— Горький, 1980.— С.160.
4. Величковский Б.Т. О механизме воздействия фиброгенной пыли на организм // Гиг. и сан.— 1994.— № 2.— С.4—10.
5. Величковский Б.Т. Патогенез профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Мед. труда.— 1994.— № 5—6.— С.1—8.
6. Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Черемисина З.П. и др. Способ дифференциальной диагностики силикоза и хронического пылевого бронхита: А.с. 1437779 СССР 1989.
7. Громов К.Г., Величковский Б.Т., Яхъяев А.В. и др. Сопоставление цитотоксичности кузбасских углей разного марочного состава // Гиг. труда.— 1988.— № 3.— С.26—28.
8. Измеров Н.Ф. (Ред.) // Руководство по профессиональным заболеваниям.— Т.2.— М., 1983.
9. Измеров Н.Ф., Лебедева Н.В. Профессиональная заболеваемость.— М., 1993.— С.224.
10. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т. Структурно-функциональные изменения макрофагов при фагоцитозе частиц каменного угля // Гиг. и сан.— 1986.— № 2.— С.20—23.
11. Лешукович Ю.В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм хронических неспецифических заболеваний легких у взрослых // Пульмонология.— 1994.— № 3.— С.57—62.
12. Морозова Т.И., Худзик Л.Б. Влияние природных ингибиторов протеаз на гомеостаз у больных туберкулезом легких // Пробл. туб.— 1993.— № 3.— С.27—30.
13. Палеев Н.Р. (Ред.) Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. Т.3. Частная пульмонология.— М., 1990.
14. Путов Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С.9—15.
15. Рабочая группа Канадского торакального общества. Основные направления исследования и лечения хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. арх.— 1995.— № 3.— С.55—58.
16. Соодаева С.К., Тимофеев А.А., Ягмуров Б.Х. и др. Исследование молекулярных и клеточных механизмов действия травентола // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сборник резюме.— М., 1994.— С.765.
17. Ульмер В. Патофизиологические основы обструктивных заболеваний дыхательных путей и терапевтическая тактика // Ингаляционный бронхоспазмолит. Симпозиум СССР - ФРГ.— М., 1990.— С.1—22.
18. Феннели К.П., Стулберг М.С. Хронический бронхит // Пульмонология.— 1994.— № 2.— С.6—13.
19. Черемисина З.П., Суслова Т.Б., Коркина Л.Г. и др. Хемилюминесцентное исследование окислительного метаболизма лейкоцитов крови при пылевых заболеваниях органов дыхания // Гиг. и сан.— 1992.— № 2.— С.25—27.
20. Levin S.A., Kidd D.M. // Antioxidant Adaptation. Its Role in Free Radical Pathologies. — San Leandro, 1986.— GA.— 945577.
21. Wagner G.R., Attfield M.D., Althous R.B. et al. Surveillance of Pneumoconiosis in underground coal miners in the USA 1970—1986 // International Conference on Occupational Lung Diseases, 8-th.— Prague, 1992.— P.568—573.

Поступила 23.06.95.

Уважаемые читатели!

Напоминаем Вам, что подписаться на журнал "Пульмонология" можно в любом почтовом отделении. Наше издание включено, и в дальнейшем будет вноситься, в каталог периодических изданий.

Индекс журнала 73322.

Подписная компания на 1996 год началась 1 сентября 1995 г. Надеемся и в дальнейшем видеть Вас среди наших подписчиков.

С уважением
редакция журнала "Пульмонология"