

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'2000

$$\frac{3}{1751665}$$




ТАЙЛЕД®

а теперь и новый

ТАЙЛЕД® МИНТ

**ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ
ТЕРАПИИ АСТМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ
СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

*Для пациентов
старше 5 лет*

**Преимущества
синхронера**

- ▲ Эффективность
- ▲ Визуальный контроль
- ▲ Приятный вкус

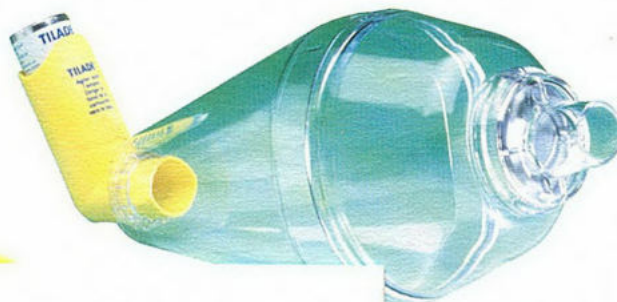
*Для пациентов
младше 5 лет*

Простой режим дозы

(При необходимости
до 2 ин

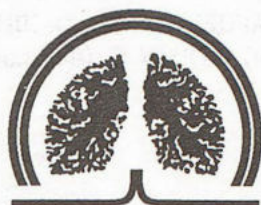
аза в день

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по применению.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'2000

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 году

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор,
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин,
И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М. Илькович, С.Ю.Каганов,
Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, А.А.Овчинников,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев,
А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск),
МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРАЧЕВ А.Г. (Москва), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург),
РОМАНОВА Л.К. (Москва), СЕДОВ К.Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск),
СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУХАНОВА Г.И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В.
(Барнаул), УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула), ШНИПАС П.А. (Каунас), ШУЛУТКО М.Л.
(Екатеринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN С. (Франция), DIECKERSMAN R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:
"Aventis Pharma" (Франция, Германия, США)
"BOEHRINGER INGELHEIM" (Австрия)
"GLAXO WELLCOME" (Великобритания)
"PLIVA" (Хорватия)

Адрес редакции:

105077, г.Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"
телефон/факс 465-48-77
E-mail: pulmo@dol.ru
[www:http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo](http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo)

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор И. В. Яшина
Корректор И. В. Яшина

Компьютерная верстка А. Ю. Куденко
Художественный редактор П. П. Ефремов

Подписано в печать 12.04.2000. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 13.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 148.

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов ОАО «Рекламфильм»



СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Глазков П.Б., Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э., Сабетский В.А., Орлов А.В., Баранов В.С. Взаимоотношения генотип—фенотип у больных муковисцидозом и разработка экспериментальных основ генотерапии этого заболевания.....

6

Оригинальные исследования

- Репик В.И., Хрупенкова-Пивень М.В. Возможности компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике диссеминированных и диффузных поражений легких..... 11
- Малышева О.К., Шнигер Н.У., Молодык А.А. Выявление групп онкориска у больных инфильтративным туберкулезом легких..... 19
- Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Кислородзависимый метаболизм и синтез фактора активации тромбоцитов в разных типах фагоцитирующих клеток у морских свинок при естественном течении экспериментального туберкулеза и в условиях специфической химиотерапии..... 23
- Убайдуллаев А.М., Казаков К.С., Черник Р.Б., Саидова Ш.М. Генетические маркеры в оценке тяжести течения туберкулеза легких..... 28
- Визель А.А., Яушев М.Ф., Халфиев И.Н., Папкова И.Н. Применение ингаляционного стероида Ингакорта в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких..... 31
- Колендо С.Е., Антошина Ю.А., Дворецкий Л.И. Некоторые вопросы диагностики туберкулеза легких в многопрофильной больнице..... 35
- Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ловачева О.В. Оценка состояния альвеолярного сурфактанта на стороне развития туберкулезного процесса и в контрлатеральном легком..... 41
- Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Голант М.Б., Беляев Д.М., Балакирева Л.З., Колпикова Т.В. Репаративные реакции в легких при лечении экспериментального гранулематоза (саркоидоза)..... 46
- Озерова Л.В., Сафонова С.Г., Рыбакова Н.П., Гедымин Л.Г., Романов В.В., Зайцева И.П., Шеметун О.Н. Особенности течения саркоидоза у больных с персистированием зернистых форм микобактерий..... 53
- Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом)..... 57
- Лапик С.В., Жмуров В.А., Попова Т.В. Эмоксипин в лечении бронхиальной астмы..... 62
- Бабарсков Е.В., Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Оксид углерода в выдыхаемом воздухе, математический анализ механизмов генерации..... 66
- Репик В.И., Чуканов В.И. Актуальные проблемы туберкулеза органов дыхания: эпидемиология, диагностика, клиника, лечение..... 70
- Колганова Н.А., Осипова Г.Л. Кашель и его лечение левопроном — новым препаратом периферического действия..... 77

Обзоры

- Чучалин А.Г., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Стулова О.Ю., Беда М.В. Применение фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в лечении бронхиальной астмы.....

81

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Glazkov P.B., Mitkina E.N., Guembitskaya T.E., Ivaschenko T.E., Sabetsky V.A., Orlov A.V., Baranov V.S. The connection between genotype and phenotype in cf patients and elaboration of experimental base for gene therapy of this disease.

Original studies

- Repik V.I., Khroupenkova-Piven M.V. High resolution computed tomography in diagnosing of some disseminated and diffuse lung injuries
- Malysheva O.K., Shniguer N.U., Molodyk A.A. Detection of oncological risk groups in infiltrative lung tuberculosis patients
- Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. E oxygen-dependent metabolism and synthesis of thrombocytes activation factor and different types of guinea-pigs phagocytizing cells during natural trend of experimental tuberculosis and in specific chemotherapy conditions
- Ubaydullaev A.M., Kazakov K.S., Chernic R.B., Saidova Sh.M. Determination of genetic markers for prediction of lung tuberculosis severity
- Vizel A.A., Yaushev M.F., Khalifiev I.N., Papkova I.N. The inhaled steroid Ingakort in complex therapy of infiltrative lung tuberculosis
- Kolendo S.E., Antoshina Yu.A., Dvoretzky L.I. Certain problems of lung tuberculosis diagnostics in multi-profile hospital
- Erokhin V.V., Lepekha L.N., Lovacheva O.V. Evaluation of alveolar surfactant system in tuberculosis lung and in opposite one.
- Guedymyn L.E., Erokhin V.V., Lepekha L.N., Belyaev D.M., Balakireva L.Z., Kolpikova T.V. Rrepatative reactions in the lungs during treatment of experimental granulomatosis (sarcoidosis)
- Ozerova L.V., Safonova S.G., Rybakova N.P., Guedymyn L.E., Romanov V.V., Zaitseva I.P., Shemetoun O.N. Peculiarities of sarcoidosis course in patients with persistence of granular mycobacteria
- Rakov A.L., Panfilov D.N., Gueltser B.I. Ciliary activity of ciliated epithelium cells in patients with lower airway infection (pneumonia and acute bronchitis)
- Lapik S.V., Zhmurov V.A., Popova T.V. Eмоxypyne in treatment of patients with bronchial asthma
- Babarskov E.V., Chuchalin A.G., Aisanov Z.R. Nitric oxide in the exhaled air
- Repik V.I., Chukhanov V.I. Actual problems of respiratory tuberculosis: epidemiology, diagnosis, clinical features, treatment
- Kolganova N.A., Osipova G.L. Cough and its treatment with the new peripherally-acting drug Levopront

Reviews

- Chuchalin A.G., Kalmanova E.N., Aisanov Z.R., Stoulova O.Yu., Beda M.V. Fixed combinations of inhaled steroids and long-acting β_2 -agonists in bronchial asthma treatment

Заметки из практики		Practical notes	
Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Иванников Е.В. Кавернозная форма легочной цитомегалии у больного с ВИЧ-инфекцией.....	86	Tishkevich O.A., Shakhgilgyan V.I., Ivannikov E.V. A problem of cavernous form of lung cytomegalia in an AIDS patient	
Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 1999 году	90	Authorized index of articles published in the "Pulmonology" journal in the year 1999	
Юбилей		Anniversaries	
К 75-летию со дня рождения Л.М. Клячкина.....	92	By the 75th anniversary of L.M. Klyachkin	
К 60-летию со дня рождения Ф.Ф. Тетенева.....	93	By the 60th anniversary of F.F.Tetenev	
Хроника. Информация		Current events. Information	
Новое о лекарственных препаратах	95	News about drugs	

НА ОБЛОЖКЕ

ИКОНА БОЖИЕЙ МАТЕРИ «ЦЕЛИТЕЛЬНИЦА»

(празднование 18 сентября / 1 октября)

Изображение является одним из многочисленных списков с чудотворной иконы, прославленной чудесами в конце XVIII века в Москве, в Алексеевском женском монастыре. В книге св. Димитрия Ростовского «Руно орошенное» содержится рассказ о чудесном знамении Богоматери. Один из клириков Наварнинской церкви по имени Викентий Бульвиненский имел благочестивую привычку при входе в церковь и выходе из нее преклонять колена пред образом Божией Матери и произносить следующую краткую молитву:

—Радуйся, Благодатная! Господь с Тобою! Блаженно чрево, носившее Христа, и сосцы, питавшие Господа Бога и Спасителя нашего.

Этот благочестивый клирик заболел опасной и мучительной болезнью: у него начал гнить язык, и боль была настолько сильна, что он терял рассудок. Однажды, придя в себя, больной в уме прочитал свою обыкновенную молитву к Богоматери и тотчас у своего изголовья увидел стоящего прекрасного юношу. Больной понял, что этот гость есть Ангел-Хранитель. Взирая с состраданием на больного, Ангел взывал к Пресвятой Богородице, вознося ей моление об исцелении. Вдруг явилась Сама Божия Мать и, умиловшись над болящим страдальцем, явила знамение своей великой любви. Больной сразу почувствовал себя совершенно здоровым и пошел в церковь. Став на клирос с поющими, он принял участие в церковном пении, приведя в изумление народ. Это великое чудо подало повод к изображению Богоматери «Целительницы».

На иконе изображена Богоматерь, чудесным образом явившаяся к страдающему и бессильно лежащему на одре болезни клирику. Богородица представлена на иконе в величественном облике Царицы Небесной и с атрибутами царской власти - жезлом - в левой руке. Правой рукой Она исторгает из Своей Пречистой груди капли молока, которые окропили язык болящего, подавая тем великую помощь «и здрав бысть чудесно». На полях иконы изображения избранных святых: целители бессребреники чудотворцы Косма и Дамиан, священномученик епископ Пергамский Антипа, мученики Кирик и Иулитта.

Любовлю, Чистая Дево, Твою святую икону почитающим и Божию Тя истинную Матерь прославляющим и верно поклоняющимся Целительница явися, всякое зло и болезни от сих удаляющая, яко Всемогущая.

Тропарь, глас 1 -й.

Яко пресветлая звезда, просия Божественными чудесы священный Твой образ, Целительнице, подаждь убо и нам, Богородице Марие, исцеление недугов душевных и телесных, спасение и велию милость.

Тропарь, глас 4-й.

Н.В. Панов, стар. науч. сотрудник Научно-исследовательского центра «Медицинский музей» РАМН

Редакционная колонка

Журнал "Пульмонология" вступает в юбилейный, 10-й, год издания. В настоящее время журнал официально входит в пятерку наиболее читаемых журналов России. Что же позволило добиться за короткий промежуток времени таких результатов? Этому есть несколько объяснений.

Во-первых, он является официальным журналом Общества врачей-пульмонологов России. В нем нашла отражение жизнь врачей-пульмонологов России и Международного сообщества.

В этом плане наиболее успешными были выпуски, посвященные национальным программам борьбы с бронхиальной астмой, муковисцидозом, хроническими обструктивными легочными заболеваниями, а также с респираторной инфекцией.

Во-вторых, редакционный совет журнала объединил ведущих специалистов страны в различных областях изучения патологии органов дыхания. Особенно следует подчеркнуть заслуги секретариата журнала, который способствует развитию новых информационных форм. Параллельно с журналом развивались НИИ пульмонологии, Общество врачей-пульмонологов, что и позволило добиться их гармонизации.

Задачи, которые стоят перед журналом, еще более ответственные и их решение должно привести в конечном счете к улучшению качества жизни больных с патологией органов дыхания.

*Главный редактор журнала "Пульмонология"
академик РАМН А.Г. Чучалин*

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-003.4-004.1-056.7

П.Б. Глазков, Е.Н. Миткина**, Т.Е. Гембицкая**, Т.Э. Иващенко*,
В.А. Сабезкий*, А.В. Орлов***, В.С. Баранов**

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГЕНОТИП—ФЕНОТИП У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОСНОВ ГЕНОТЕРАПИИ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

* Институт акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта РАМН, ** НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, *** Детская городская больница им. Святой Ольги, г. Санкт-Петербург

Муковисцидоз (МВ) — наиболее распространенное, тяжелое, аутосомно-рецессивное наследственное заболевание человека, характеризующееся нарушением ионного транспорта в эпителии экзокринных желез. Причиной этих нарушений являются мутации гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (cystic fibrosis transmembrane regulator — CFTR). Белок CFTR в норме локализован в апикальной части плазмолеммы эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки всех экзокринных желез, и регулирует электролитный транспорт [14]. Частота МВ в России, по данным разных авторов, варьирует от 1 : 5465 до 1 : 12 300 новорожденных [1, 2, 4].

В настоящее время для коррекции основных дефектов при МВ стремительно развивается принципиально новое терапевтическое направление — генная терапия. Наличие плазмидных конструкций с комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислотой (кДНК) гена CFTR открывает возможности для разработки методов генотерапии этого тяжелого и зачастую смертельного заболевания. В настоящее время такие исследования проводятся во многих научных центрах, в 10 из которых они уже находятся на стадии клинических испытаний [7, 13]. Доставка экспрессирующих конструкций с кДНК гена CFTR осуществляется с помощью различных вирусных или невирусных (липосомных) носителей, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [8, 10]. Поиск новых носителей, обеспечивающих эффективную и безопасную доставку кДНК гена CFTR в клетки дыхательного эпителия, остается весьма актуальным.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей разности назальных потенциалов и иммуногистохимической окраски белка CFTR в биоптатах назального эпителия у больных муковисцидозом с различными мутациями в гене CFTR, а также

отработка условий доставки маркерных генов в эпителиальные клетки легких *in vivo* в условиях эксперимента.

Трансэпителиальную разность назальных потенциалов (РНП) измеряли по методу Knowels и соавт. [12]. Суть метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй — на коже предплечья, предварительно зачищенной с помощью скраба [3].

Обследовано 28 больных, у 13 из которых диагноз муковисцидоза был подтвержден клиническим обследованием, генетическим анализом на наличие мутаций в гене CFTR и измерением хлоридов потовой жидкости. Контрольную группу (15 человек) составили больные с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) — хроническим бронхитом, бронхоэктатической болезнью, бронхиальной астмой, облитерирующим бронхолитом.

В обеих группах разницы величин назальных потенциалов в зависимости от пола зарегистрировано не было. Значения РНП у больных МВ составили в среднем $-44,7 \pm 2,2$ mV (пределы от $-32,5$ до $-68,9$ mV), в контрольной группе $-17,2 \pm 1,8$ mV (пределы от $-6,8$ до $-30,2$ mV), отличаясь с высокой достоверностью при $p < 0,0001$ (рис. 1).

Заслуживает внимания факт, что у 6 пациентов из группы больных МВ хлориды пота имели нормальные или пограничные значения (от 24 до 62 ммоль·л⁻¹), что затрудняло верификацию диагноза на начальном этапе. Значения РНП у этих больных были сравнимы с "РНП-профилем", характерным для МВ. После выполнения генетического исследования оказалось, что 1 больной имел delF508 в гомозиготном состоянии, у 4 delF508 в компаунде с 1366del5, 3849+10 kb C→T и unknown, 1 больной имел N1303K в компаунде с 2143delT, т.е. и у больных с более легким течением муковисцидоза РНП была

изменена так же, как у больных с типичной клиникой МВ.

В то же время у 3 пациентов из группы больных ХНЗЛ (2 больных с бронхиальной астмой и 1 с односторонними бронхоэктазами) были зарегистрированы повышенные значения хлоридов потовой жидкости ($66\text{--}74\text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$), однако значения РНП у них оставались низкими ($-6,8$, $-16,2$, $-22,0\text{ мВ}$).

В настоящее время измерение хлоридов потовой жидкости остается практически единственно доступным методом диагностики МВ в ряде лечебных учреждений России. Принимая во внимание нередкие случаи нормальных или пограничных значений хлоридов потовой жидкости у больных со среднетяжелой клинической картиной МВ или повышений хлоридов пота у больных ХНЗЛ, возникает необходимость в дополнительных, более чувствительных диагностических методах.

РНП является легко выполнимым тестом и не требует дополнительных навыков. Благодаря этому методу удается исключить спорные вопросы при диагностике МВ в случаях, когда клиническое обследование, повторные измерения хлоридов потовой жидкости и ДНК-анализ не дают однозначных результатов [3].

Для анализа локализации белкового продукта гена CFTR в клетках назального эпителия были использованы моноклональные антитела MATG 1061 (Transgene), специфичные к последовательности NBF1 домена CFTR белка ($503\text{--}515\text{ а/к}$) [14]. Третьи антитела были конъюгированными с FITC, поэтому место локализации белка CFTR под микроскопом выявлялось по наличию специфического зеленого свечения. Материал для исследования был получен из средней части носовой полости пациентов под местным наркозом путем браш-биопсии участка назального эпителия размером примерно 1 мм. Нами было обследовано 13 больных МВ в возрасте от 5 до 23 лет (средний возраст 17 лет), из них 9 мужчин (мальчиков) и 4 женщины (девочки). Обследованные больные МВ имели следующие генотипы: 9 — $\text{delF508}/\text{delF508}$; 1 — $\text{delF508}/\text{W1282X}$; 1 — $\text{delF508}/1366\text{del}$, 1 — $\text{N1303K}/2143\text{delT}$, 1 — $\text{delF508}/3732\text{delA}$. Результаты иммуногистохимического анализа биоптатов назального эпителия в контроле и у больных МВ приведены на рис.2. (см цветную вклейку). В норме CFTR-белок четко локализован в апикальной мембране реснитчатых клеток назального эпителия (рис. 2,В). Локализации у больных МВ заметно отличается от таковой в контрольной группе. Во всех образцах назального эпителия пациентов с МВ белок CFTR присутствовал только в цитоплазме эпителиальных клеток, но не определялся в апикальной мембране (рис. 2,А,Б). При этом у больных МВ с генотипом $\text{delF508}/\text{delF508}$ и $\text{delF508}/\text{W1282X}$ отмечалось заметное снижение концентрации белка CFTR в назальном эпителии.

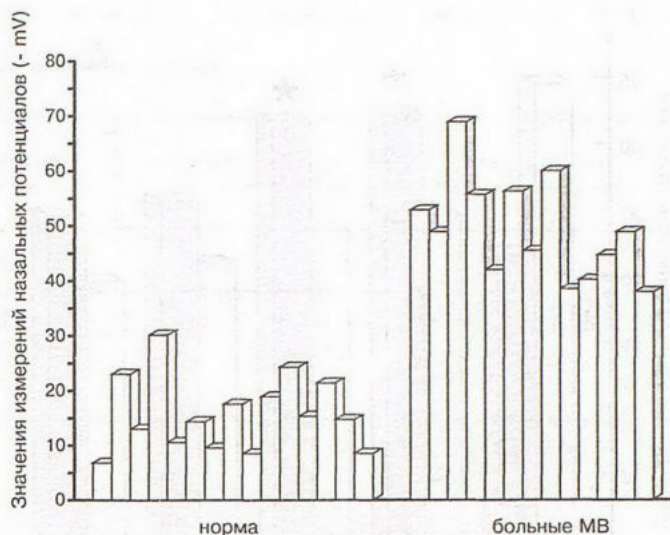


Рис.1. Распределение измерений назальных потенциалов в норме и у больных МВ с различными генотипами.

Примечание: получены статистически достоверные отличия (по Стьюденту) между контрольной группой и группой больных МВ ($p < 0,0001$).

Полученные результаты подтверждают данные о наличии четких морфологических отличий в локализации белкового продукта гена CFTR в назальном эпителии у больных МВ и здоровых [6, 9, 11, 14]. Более того, концентрация и распределение этого белка в цитоплазме эпителиальных клеток в известной мере коррелирует с типом мутационного повреждения гена CFTR.

Следовательно, согласно нашим данным, иммуногистохимический анализ белкового продукта гена CFTR в биоптатах назального эпителия, равно как и измерение разности назальных потенциалов, могут служить дополнительными и информативными лабораторными тестами для дифференциальной диагностики МВ.

С целью разработки экспериментальных основ генной терапии муковисцидоза нами была изучена способность синтетических микросфер (МФ-2) служить средством доставки генетических конструкций в клетки дыхательного эпителия легких мышей после однократного внутриназального введения. Опыты проведены с двумя типами плазмид, содержащих маркерный ген LacZ — с цитоплазматической (pCMV-LacZ) и ядерной (pCMV-nlsLacZ) локализацией β -галактозидазы — продукта экспрессии этого гена. Наличие β -галактозидазы в цитоплазме (pCMV-LacZ) либо только в ядрах (pCMV-nlsLacZ) определяли по появлению специфического синего окрашивания после инкубации анализируемого материала с реагентом X-gal [5, 9, 15]. На рис.3 представлены количественные показатели уровня экспрессии маркерного гена LacZ на 1, 7, 14, 21 и 60-й дни после внутриназального введения "несвязанной" плазмиды pCMV-LacZ (контроль) или комплекса

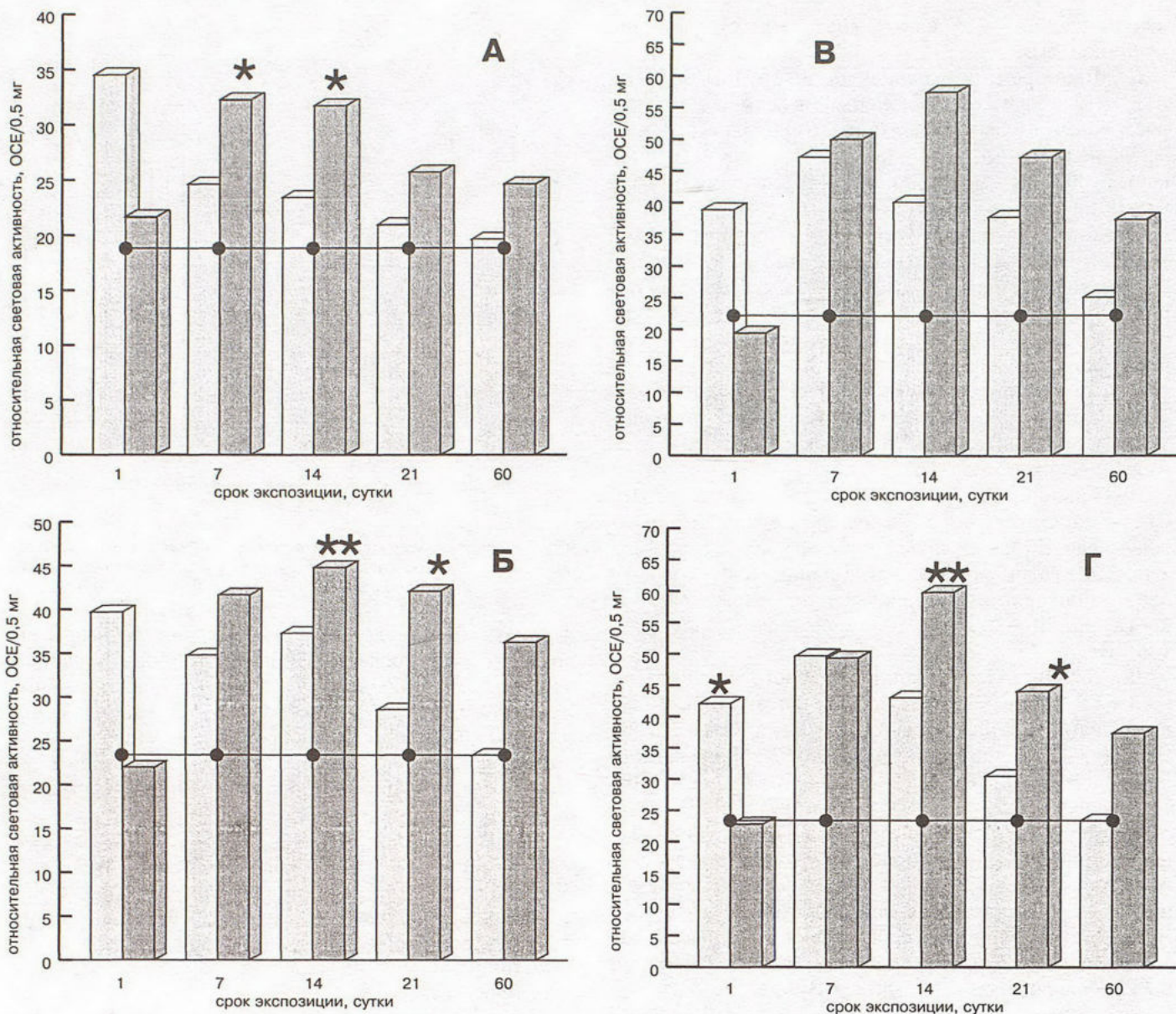


Рис. 3. Количественная зависимость экспрессии маркерного гена pCMV-LacZ в различных органах (А-нос; Б-трахея; В-левая доля легкого; Г-правая доля легкого) через различные периоды времени после однократного внутриназального введения.

Примечание: при сравнении МФ-2/pCMV-LacZ с pCMV-LacZ (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$). Светлые столбики — pCMV-LacZ ("несвязанная"); темные столбики — pCMV-LacZ/МФ-2; —●— интактный контроль.

МФ-2/pCMVLacZ. Количественные показатели уровня экспрессии маркерного гена LacZ представлены в единицах относительной световой активности (ОСА), полученных на спектрофотометре. Как следует из приведенных данных, максимумы экспрессии трансгена LacZ во всех изученных тканях этой серии соответствуют 7-му и 14-му дням, когда показатели β -галактозидазной активности на 25-30% превышают контрольный уровень (введение "несвязанной" плазмиды pCMV-LacZ). В дальнейшем, однако, они прогрессивно снижаются, но даже на 60-й день для левой доли легкого они остаются достовер-

но выше фона ($p < 0,01$). Существенно, что наиболее высокие показатели β -галактозидазной активности (до 60 ОСА) зарегистрированы в обеих легких подопытных мышей на 14-й день после введения, достоверно ($p < 0,05$) отличаясь от контроля (введение "несвязанной" плазмиды pCMV-LacZ) и с высокой достоверностью ($p < 0,001$) отличаясь от интактного контроля.

Гистохимическая локализация экспрессии гена LacZ проведена на замороженных срезах легких через 14 дней после введения. Как видно на рис.4, (см. цветную вклейку), яркая окраска, свидетельствующая

Относительное количество трансфицированных LacZ клеток в легких мышей

Генетическая конструкция	Число проанализированных срезов	Среднее количество альвеол на срезе	Среднее количество LacZ+ альвеол на срезе	Средний процент LacZ+ альвеол на срезе
МФ-2/pCMV-nlsLacZ	75	3069	70,07 ± 19,97	2,28 ± 0,65
МФ-2/pCMV-nlsLacZ	88	3124	84,36 ± 24,55	2,70 ± 0,79
МФ-2/pCMV-nlsLacZ	67	2782	94,36 ± 26,94	3,39 ± 0,96
МФ-2/pCMV-luc	72	3250	0	0
МФ-2/pCMV-luc	59	2375	0	0

шая о высокой концентрации маркерного белка β-галактозидазы, в цитоплазме эпителиальных клеток бронхиол и альвеол обнаруживается только на криостатных срезах легких после внутриназального введения МФ-2/pCMVLacZ (рис.4,А). Она не выявляется на срезах легких после введения комплекса МФ-2 частиц с геном люциферазы (контроль) — рис.4,Б.

Наличие специфической синей окраски зарегистрировано и на тотальных препаратах легких подопытных мышей при том же сроке экспозиции (14 дней) — рис.5, см. цветную вклейку. Видно четкое специфически синее окрашивание как после введения pCMV-LacZ (рис.5,А), так и после доставки pCMV-nlsLacZ (рис.5,Б). На рис.5,В представлено изображение тотального препарата легкого мыши после введения генетической конструкции pCMV-luc/МФ-2 (контроль).

Еще более четкие результаты получены в экспериментах с плазмидой pCMV-nlsLacZ, характеризующейся специфической внутриядерной локализацией β-галактозидазы. Единичные ядра альвеолярных клеток, активно экспрессирующих ген LacZ на 14-й день после введения комплекса МФ-2/pCMVnlsLacZ, показаны на рис.4,В.

Результаты подсчета числа альвеол, содержащих положительные по окраске на β-галактозидазу ядра, приведены в таблице. В подопытной группе (комплекс МФ-2/pCMVnlsLacZ) проанализировано в общей сложности 230 поперечных срезов легких от 3 мышей и в контрольной (комплекс МФ-2/pCMVluc) — 131 срез. Среднее количество альвеол на срезе для 3 мышей составило 2782, 3069 и 3124. При этом среднее количество альвеол, экспрессирующих β-галактозидазу, равняется 70,07±19,97, 84,36±24,55 и 94,36±26,94 на срезе и в среднем составляет около 3%.

Полученные результаты по локализации и продолжительности экспрессии маркерных генов LacZ в составе синтетических микросфер свидетельствуют о перспективности использования МФ-2 для доставки генетических конструкций с целью лечения муковис-

цидоза, а возможно, и других тяжелых хронических заболеваний легких.

Выводы

1. Показатели разности назальных потенциалов у больных МВ достоверно отличаются от таковых у больных, страдающих ХНЗЛ.

2. Концентрация и распределение белка CFTR в цитоплазме эпителиальных клеток коррелирует с типом мутационного повреждения гена CFTR.

3. Иммуногистохимический анализ белкового продукта гена CFTR в биоптатах назального эпителия и измерение разности назальных потенциалов могут служить дополнительными и информативными лабораторными тестами для диагностики МВ.

4. Результаты по изучению и продолжительности экспрессии маркерных генов LacZ свидетельствуют о перспективности использования МФ-2 для доставки генетических конструкций с целью лечения муковисцидоза и, возможно, других хронических заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желенина Л.А. Муковисцидоз у детей (клинико-генетические особенности, инфекционный процесс в легких, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1998.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России // Пульмонология. — 1997. — № 4. — С.7—16.
3. Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Фокина А.А., Куприна Е.А., Орлов А.В., Глазков П.Б. Измерение разности назальных потенциалов — новый информативный тест для диагностики муковисцидоза // Пульмонология. 1999. № 3. С. 48—51.
4. Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения // Там же. — 1994. — №3. — С.17—23.
5. Bout A., Valerio D., Scholte B. In vivo transfer and expression of the lacZ gene in the mouse lung // Exp. Lung Res. — 1993. — Vol. 19. — P.193—202.
6. Dupuit F., Kalin N., Brezillon S. et al. CFTR and differentiation markers expression in non-CF and delta F 508 homozygous CF nasal epithelium // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol.96. — P. 1601—1612.
7. Grabb B., Pickles R., Yankaskas J. et al. Inefficient gene trans-

- fer by adenovirus vector to cystic fibrosis airway epithelia of mice and humans // *Nature*. — 1994. — Vol.371. — P. 802—806.
8. Griesenbach U., Chonn A., Cassady R. et al. Comparison between intratracheal and intravenous administration of liposome—DNA complexes for cystic fibrosis lung gene therapy // *Gene Ther.*—1998.—Vol.5.— P.181—188.
 9. Kaplan J.M., Armentano D., Sparer T.E. et al. Characterization of factor involved in modulating persistence of transgene expression from recombinant adenovirus in the mouse lung // *Hum. Gene Ther.*— 1997.— Vol.8.— P.45—56.
 10. Kaplan J., Pennington S., George J. et al. Potentiation of gene transfer to the mouse lung by complexes of adenovirus vector and polycations improves therapeutic potential // *Ibid.*— 1998.—Vol.9.—P.1469—1479.
 11. Kartner N., Augustinas O., Jensen T. et al. Mislocalization of delF508 CFTR in cystic fibrosis sweat gland // *Nature Genet.*— 1992.— Vol.1.— P.321—327.
 12. Knowles M., Gatz J., Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.*— 1981.— Vol.305.— P.1489—1495.
 13. Knowles M.R., Hohneker K.W., Zhou Z. et al. A controlled study of adenoviral vector—mediated gene transfer in the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis // *Ibid.* — 1995. — Vol.333.— P. 823—831.
 14. Puchelle E., Gaillard D., Ploton D. et al. Differential localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in normal and cystic fibrosis airway epithelium // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 1992. — Vol. 7. — P. 485—491.
 15. Weiss D., Liggitt D., Clark J. In situ histochemical detection of β -galactosidase activity in lung: assessment of X—gal reagent in distinguishing lacZ gene expression and endogenous β -galactosidase activity // *Hum. Gene Ther.*— 1997.— Vol.8.— P. 1545—1554.
 16. Wilson D. C., Ellis L., Zielenski J. et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: Possible role of in vivo nasal potential difference measurements // *J. Pediatr.*— 1998.— Vol. 132., №4.— P.596—599.

Поступила 16.12.99

В.И.Репик, М.В.Хрупенкова-Пивень

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ И ДИФFUЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ (Доложено на 9 Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания 31 октября 1999г., Москва)

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации

HIGH RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSING OF SOME DISSEMINATED AND DIFFUSE LUNG INJURIES

V.I.Repik, M.V.Khroupenkova-Piven

Summary

The aim of this study was to improve diagnostic efficacy of radial research methods for showing up and evaluation of some disseminated and diffuse lung injuries. This was done by using spiral and high resolution computed tomography (HRCT) making thin scans. An analyze was made of CT results of 99 patients with different disseminated and diffuse lung pathology. The patients' mean age was 60 years. They were distributed by according to nosologies to the following groups: lung metastases (34 patients), disseminated lung tuberculosis (27 patients), respiratory sarcoidosis (13 patients), alveolitis (13 patients), bull emphysema (6 patients) and bronchiectasis (6 patients). In order to specify the diagnoses spiral CT and HRCT were performed using Toshiba-Xpress/SX and X-Vision devices. Most disseminated and diffuse lung diseases were found to demonstrate either a combination of several HRCT syndromes or a prevalence of one leading syndrome. It was revealed that HRCT is a highly sensitive research method for different diffuse and disseminated lung pathologies' diagnostics. HRCT permits to show up fine radiological and morphological changes in lung parenchyma before clinical features of the disease appear. HRCT enables to reduce a radial load to patients and medical staff.

Резюме

Проведен анализ результатов КТ-исследований 99 больных с различными диссеминированными, диффузными процессами в легких (метастатический процесс в легких — 34), диссеминированный туберкулез легких — 27, саркоидоз органов дыхания — 13, альвеолиты — 13, буллезная эмфизема — 6, бронхоэктазы — 6). Средний возраст обследованных составил 60 лет.

Компьютерная томография легких и органов средостения выполнялась в режиме спирального сканирования и высокого разрешения (КТВР).

Изучена КТ-семиотика различных диссеминированных и диффузных заболеваний легких при использовании высокоразрешающей КТ.

Обнаружено, что большинство диссеминированных и диффузных заболеваний легких дают при КТВР сочетание нескольких синдромов или один ведущий рентгенологический синдром — очаговые (узелковые) уплотнения в легких, сетчатую перестройку легочной ткани, уплотнение паренхимы легкого (синдром "матового стекла"), буллезно-дистрофические полостные изменения в легких.

Разработан диагностический алгоритм обследования больных при наличии диссеминированных и диффузных поражений легких с включением в него КТВР.

В настоящее время компьютерная томография является одним из ведущих методов медицинской визуализации в диагностике различных заболеваний органов грудной полости. В то же время при исследовании легочной паренхимы данный метод используется ограниченно. Это связано с тем, что обзорная рентгенография и продольная (линейная) томогра-

фия легких и органов средостения позволяют, благодаря достаточно высокой их детализации, решить большинство диагностических задач, связанных с поражением легочной ткани. Вместе с тем традиционные рентгенологические методы исследования оказываются не всегда эффективными в выявлении и оценке характера диссеминированных и диффузных

Распределение обследованных больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы							Всего	
	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80 и старше	абс.	%
Мужчины	4	4	5	7	9	17	8	54	54,5
Женщины	4	5	8	8	9	6	5	45	45,5
Итого	8	9	13	15	18	23	13	99	100

Таблица 2

Нозологические формы легочных диссеминаций и диффузных поражений легких

Нозологическая форма заболевания	Всего	
	абс.	%
Метастатический процесс в легких	34	34,5
Диссеминированный туберкулез легких	27	27,1
Саркоидоз органов дыхания	13	13,1
Альвеолиты (ИФА:ЭАА/11:2)	13	13,1
Буллезная эмфизема	6	6,1
Бронхоэктазы	6	6,1
Итого	99	100

интерстициальных процессов в легких, особенно на ранних стадиях их развития. Последнее обстоятельство обусловлено выраженным суммационным эффектом и относительно невысоким контрастным разрешением рентгенографического изображения грудной клетки, что подчас маскирует слабовыраженные и малоконтрастные изменения легочной ткани.

В то же время компьютерная томография позволяет существенно расширить диагностические возможности лучевых методов исследования в выявлении различных рентгеноморфологических изменений легочной паренхимы. Это стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику в последние годы спиральной и в особенности компьютерной томографии высокого разрешения — КТВР (high resolution CT — HRCT) [1, 3, 6, 7, 11, 12, 15—18, 21—28, 32, 37, 45, 48].

Целью работы явилось повышение диагностической эффективности лучевых методов исследования в выявлении и оценке характера диссеминированных и диффузных поражений легких путем использования спиральной и КТВР.

Проведен анализ результатов КТ-исследования 99 больных с различными диссеминированными и диффузными процессами в легких, находившихся на обследовании и лечении в Центральной Клинической

Больнице МЦ УД Президента РФ с 1994 по 1999 год.

Основную группу среди обследованных составили лица в возрасте 60—79 лет (41,1%). Распределение больных по полу, возрасту и нозологическим формам заболеваний представлено в табл. 1, 2.

Всем больным проводилось комплексное лучевое исследование, которое включало обзорную рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, а также стандартную КТ легких и органов средостения в режиме спирального сканирования, с шагом и толщиной среза 10 мм. После выделения зоны наиболее выраженных патологических изменений ("зоны интереса") выполнялась КТВР с толщиной томографического среза 1,5—2,0 мм. Компьютерная томография органов грудной полости проводилась на аппаратах "Тошиба" — Xpress/SX и X-Vision и др. Технические параметры КТВР:

1. Напряжение 120—140 кВ, сила тока 170—240 mas
2. Время сканирования: 2—4 секунды
3. Толщина среза: 1,5—2,0 мм, шаг — 3—4 мм
4. Поле зрения — 25—40 см
5. Основное окно (уровень/ширина) в пределах —700/1000—1500 HU

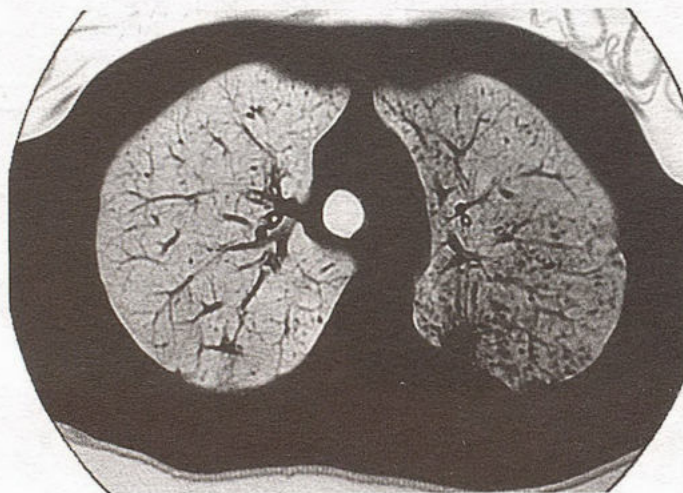


Рис. 1. Гематогенные метастазы рака почки в легкие. В субплевральном отделе 2 сегмента верхней доли левого легкого — узловые округлые (изолированные) образования. В окружающей легочной ткани — множественные мелкие очаги, имеющие четкую связь с сосудами.

6. Алгоритм реконструкции: специальный алгоритм высокого разрешения.

Наиболее частой формой диссеминированных поражений легких были диссеминации злокачественного происхождения, в частности, гематогенное метастазирование, лимфогенный карциноматоз, раковый лимфангит (34 чел.). При КТ гематогенные метастазы легких проявлялись множественными однотипными или полиморфными очагами разного размера, которые располагались в легочной ткани хаотично и, как правило, не были связаны с интерстициальными структурами. Характерным КТ-признаком является отчетливая связь большинства очагов с мелкими артериальными сосудами. Интерстициальные изменения при этом не столь выражены или вообще отсутствуют (рис. 1).

Лимфогенный карциноматоз при КТ представлен изолированными интерстициальными изменениями или сочетанием очаговых и интерстициальных изменений. Характерным КТ-диагностическим признаком для данного вида метастазирования является утолщение всех структур легочного интерстиция, что приводит к появлению перибронхиальных "муфт" и увеличению диаметра рядом расположенных артерий. Наиболее отчетливо указанные изменения выявляются в прикорневых отделах легких. Изменения стенок мелких внутридольковых артерий и бронхов сопровождаются появлением центроlobулярных очагов в кортикальных отделах. Междольковые перегородки в этих зонах легких равномерно утолщаются и отображаются в виде многочисленных полигональных структур. Наиболее крупные междольковые перегородки располагаются почти перпендикулярно реберной и медиастинальной плевре и напоминают линии Керли. При более глубоком поражении интерстициальных структур легкого происходит утолщение внутридольковых перегородок. Это приводит к появлению мелкоячеистой деформации легочного рисунка. В дальнейшем лимфостаз распространяется на межалвеолярные перегородки и характеризуется неравномерным уплотнением легочной ткани по типу "матового стекла", что отчетливо выявляется при КТВР.

При КТ органов грудной клетки нередко удается отчетливо выявить скрытое гематогенное или лимфогенное метастазирование в легких. Дополнительные диагностические возможности КТ в выявлении легочных метастазов позволяют в целом ряде случаев полностью отказаться от некоторых сложных методов, направленных на выявление метастазирования, таких, как ангиография, медиастинография, плевроскопия и др., что существенно снижает лучевую нагрузку на пациентов и медицинский персонал.

Второй по числу наблюдений была группа больных диссеминированным туберкулезом легких (27 чел.). Как известно, диссеминированный туберкулез органов дыхания характеризуется наличием множественных специфических очагов в легких. В зависи-

мости от пути распространения микобактерий туберкулеза выделяют гематогенный, лимфогенный и лимфобронхогенный диссеминированный туберкулез. Указанные варианты диссеминаций могут иметь острое, подострое и хроническое течение.

Обычно туберкулезные гематогенные диссеминации характеризуются наличием очаговых изменений в легких. При КТВР в легких преобладают изменения крупных интерстициальных структур, в частности, междольковых перегородок, в то время как общее повышение плотности легочной ткани не столь выражено. Утолщение междольковых перегородок и стенок мелких бронхов приводит к появлению характерной сетчатой деформации легочного рисунка, наиболее выраженной в зонах скопления очагов. Плотность легочной паренхимы в нижних отделах легких может значительно понижаться (до -950 HU), что достоверно свидетельствует о развитии эмфиземы [17].

В отличие от гематогенных, при лимфогенных туберкулезных диссеминациях специфические изменения локализуются преимущественно в средних отделах легких, главным образом на уровне корней и в меньшей степени в верхушечных и нижнебазальных сегментах легких. Характерной особенностью туберкулезных лимфогенных диссеминаций является преобладание интерстициальных изменений, среди которых располагаются мелкие очаги. При КТВР на фоне неравномерного повышения плотности легочной ткани удается выявить очаги различного размера, неправильной формы, с нечеткими контурами. Вокруг них располагаются множественные милиарные и мелкие очаги. В различных зонах легких могут выявляться просветы мелких бронхов с утолщенными стенками, а также уплотненные междольковые перегородки. Наряду с указанными изменениями в легоч-

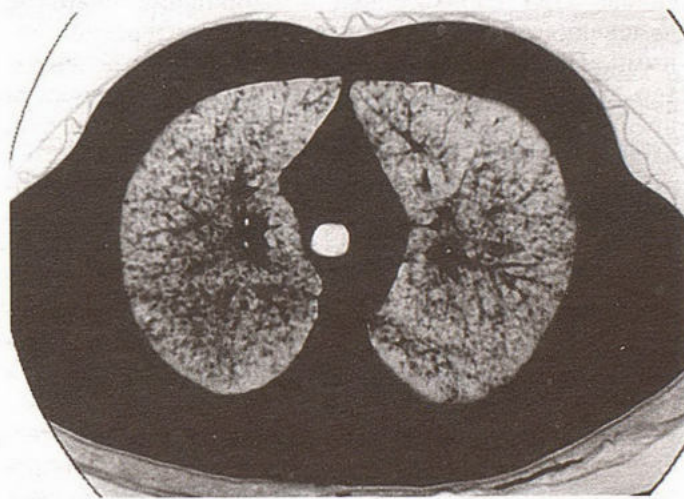


Рис. 2. Подострый диссеминированный туберкулез легких. На всем протяжении легких с двух сторон — тотальная густая диссеминация, состоящая из мелких, в том числе милиарных, очагов, расположенных преимущественно по ходу сосудов.

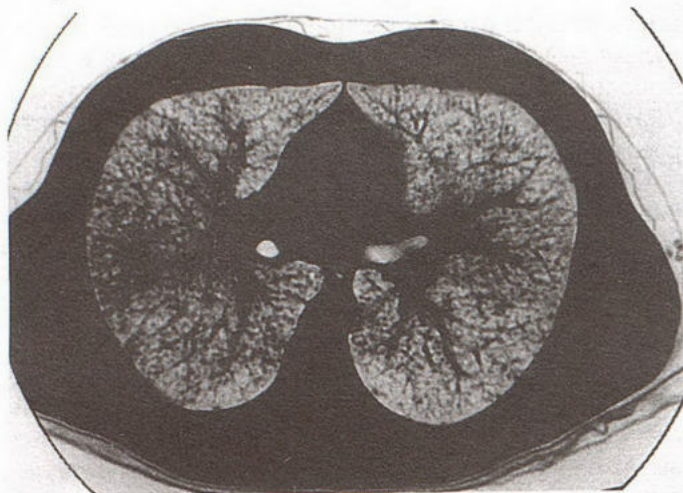


Рис. 3. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких (I—II стадия заболевания). Увеличение лимфатических узлов бронхопульмональной группы с двух сторон. Диссеминация в легких из мономорфных мелких узелковых образований (гранулем).

ной ткани нередко выявляются увеличенные лимфатические узлы в корнях легких и средостении. В случаях, когда патологические изменения локализуются в кортикальных отделах легких, очаги могут располагаться в виде широкой полосы вдоль грудной стенки и средостения. При этом глубокие отделы легких и прикорневые зоны остаются малоизмененными (рис. 2).

Туберкулезные бронхогенные диссеминации возникают обычно при наличии в легком свежей полости распада или длительно существующей туберкулезной каверны, а также при туберкулезе крупного бронха или внутригрудных лимфатических узлов, протекающем с формированием бронхожелезистого свища. При бронхогенной диссеминации очаговые изменения обычно преобладают над интерстициальными. При этом очаги имеют полиморфный характер, разные размеры (от 2 до 7 мм), располагаются преимущественно в субплевральных отделах легких, чаще в средних и нижних долях. Часть очагов может иметь сливной характер с образованием более крупных фокусов неправильной формы. На "тонких" КТ-срезах в центре некоторых очагов нередко удается дополнительно обнаружить просвет мелкого бронха или небольшие участки деструкции. Свежие туберкулезные диссеминации в легких характеризуются умеренным повышением плотности легочной ткани в зоне поражения, на фоне которого отчетливо видны утолщенные междольковые перегородки. Хронические туберкулезные легочные диссеминации сопровождаются наличием вокруг очагов участков локальной эмфиземы.

Сходную с туберкулезом клиническую и рентгеноморфологическую картину имеет саркоидоз органов дыхания, который сопровождается развитием сме-

шанных очагово-интерстициальных изменений в легких. При этом патологический процесс наиболее выражен в средних отделах легких, главным образом на уровне корней, и постепенно уменьшается по направлению к верхушкам легких и диафрагме. При саркоидозе изменения в легких представлены диффузным утолщением стенок крупных бронхов, часто с наличием перибронхиальных "муфт" и инфильтратов вокруг них. В кортикальных отделах легких инфильтраты имеют обычно округлую форму, нечеткие наружные контуры и располагаются центрлобулярно. При этом междольковые перегородки неравномерно утолщены, в них выявляются множественные мелкие очаги, в результате чего они могут приобретать форму "четок".

Типичным признаком саркоидоза I стадии является увеличение внутригрудных лимфатических узлов. При дальнейшем развитии процесса и переходе его во II стадию выявляется мелкоочаговая диссеминация в легких, морфологическим субстратом которой является саркоидная гранулема. В случае прогрессирования заболевания происходит постепенное увеличение перибронхиальных инфильтратов в области корней легких, укрупнение и слияние очагов с формированием мягкотканых конгломератов и развитием перибронхиального склероза. В таких конгломератах полости распада образуются редко, а извест практически не откладывается, что является отличительным признаком при проведении дифференциальной диагностики с туберкулезом.

Применение КТВР позволяет с достаточной досто-



Рис. 4. Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА). Активная фаза процесса. Интерстициальный отек и инфильтрация междольковых перегородок с формированием "стекловидных затемнений". Утолщение плевры, междолевой борозды справа.

верностью отличать саркоидоз от диссеминированного туберкулеза. Отличительными КТ-диагностическими признаками являются типичная локализация изменений в легких, характерное сочетание перибронхиальных инфильтратов, неравномерное утолщение междольковых перегородок с множественными перилимфатическими очагами вокруг (рис.3).

В случаях альвеолитов КТ позволяет определить активность и стадию заболевания. При идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) активный воспалительный процесс характеризуется диффузным отеком и клеточной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. Эти изменения наиболее отчетливо выявляются на компьютерных томограммах высокого разрешения в виде неравномерного повышения плотности легочной ткани с появлением "стекловидного" её уплотнения или симптома "матового стекла", а также утолщения внутридолькового и междолькового интерстиция, что создает картину мелкоячеистой деформации легочного рисунка (рис. 4). В результате замещения клеточной инфильтрации соединительной тканью развиваются склеротические изменения, что ведет к формированию эмфиземы и бронхоэктазов. Конечным этапом патологического процесса становится "сотовое легкое".

Другой вариант альвеолита — экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), возникающий в результате воздействия на органы дыхания различных экологических, профессиональных, медикаментозных и других факторов. Изменения в легких характеризуются появлением множественных мелких гранулем, которые формируются вокруг внутридольковых бронхов в сочетании с отеком и клеточной инфильтрацией легочного интерстиция.

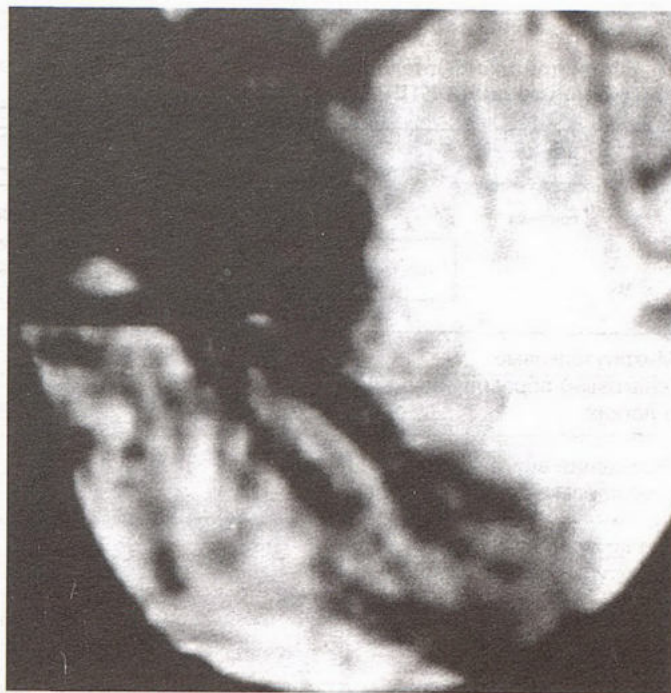


Рис. 6. Бронхоэктазы смешанного характера в нижней доле легкого. Расширение просвета сегментарных и субсегментарных бронхов с уплотнением стенок. В прилежащих отделах легочной ткани - зоны локальной гиповентиляции

При КТ выявляются многочисленные мелкие внутридольковые очаги, расположенные преимущественно в кортикальных отделах легких. В зависимости от преобладания экссудативного или продуктивного типа реакции очаги могут иметь нечеткие или, наоборот, четкие наружные контуры. При использовании КТВР отличительным признаком ЭАА является внутридольковое расположение очагов в сочетании с умеренно выраженными изменениями внутридолькового интерстиция.

Существенную помощь оказывает КТВР в диагностике эмфиземы и бронхоэктазов в легких. Обычно эмфизема легких развивается вследствие атрофии легочной ткани, в результате структурных изменений альвеолярных стенок или её вздутия при нарушении вентиляции. На компьютерных томограммах эмфизематозные буллы, в отличие от каверн, имеют тонкие, четкие и ровные стенки. У всех наблюдаемых больных с указанной патологией в легких (6 чел.) коэффициент абсорбции легочной ткани был значительно уменьшен (-860...-912 НУ при норме -740 — -750 НУ).

При КТВР отчетливо выявляются единичные и множественные, тонкостенные воздушные полости различных размеров. Чаще всего они расположены субплеврально. Использование КТ позволяет более детально оценить локализацию и распространенность буллезных изменений в легких, соотношение их с плевральной поверхностью (рис. 5).

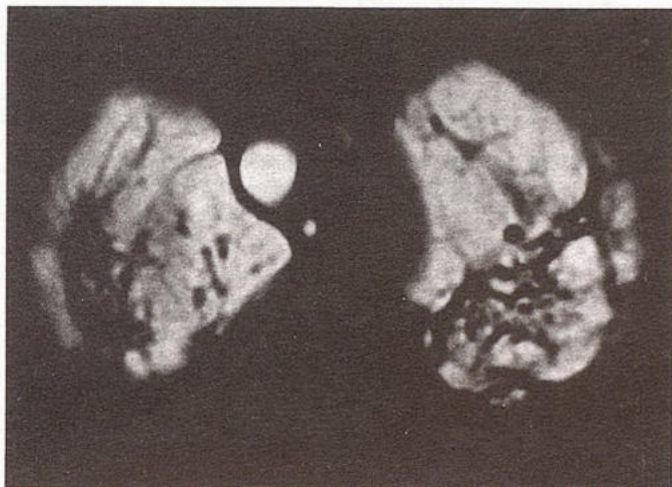


Рис. 5. Буллезная эмфизема легких. Множественные воздушные полости с тонкими стенками в верхних отделах легких, билатерально. В окружающей легочной ткани выражен фон посттуберкулезного плевропневмосклероза с наличием фиброзно-очаговых изменений. Плотность легочной паренхимы в отдельных участках составляет от 870 до 950 ед. НУ.

Таблица 3

Дифференциально-диагностические признаки некоторых диссеминированных и диффузных поражений легких при использовании КТВР

Ведущие КТ-диагностические признаки	Нозологические формы заболеваний												
	Злокачественные поражения		Туберкулез органов дыхания			Саркоидоз органов дыхания		Альвеолиты		Буллезная эмфизема легких		Облитерирующий бронхиолит	Бронхоэктатическая болезнь
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Микроузелковые (очаговые) образования в легких	+	+	+	+	+	+	+		+				
Утолщение внутри- и междольковых перегородок	+	+		+	+	+	+		+				
Сетчатая перестройка структуры легочной ткани		+		+	+		+		+				
Линии Керли		+					+	+	+				
Уплотнение легочной паренхимы с наличием "стекловидных" затемнений (симптом "матового стекла")		+					+		+	+		+	
Центролобулярная эмфизема				+	+				+		+		+
Буллезно-дистрофические полостные изменения в легких									+		+	+	+
Внутридольковые бронхиолоэктазы, утолщение бронхиальных стенок. Бронхоэктазы					+		+		+			+	+
"Сотовое" легкое.					+		+		+				

Примечание. 1 - Гематогенные метастазы, 2 - лимфогенный карциноматоз, 3 - острый туберкулез органов дыхания, 4 - подострый туберкулез органов дыхания, 5 - хронический туберкулез органов дыхания, 6 - саркоидоз органов дыхания ВЛГУ+легких (I-II ступени), 7 - саркоидоз органов дыхания легких (II-III ступени), 8 - ИФА, 9 - ЭАА, 10 - локальная буллезная эмфизема легких, 11 - диффузная буллезная эмфизема легких

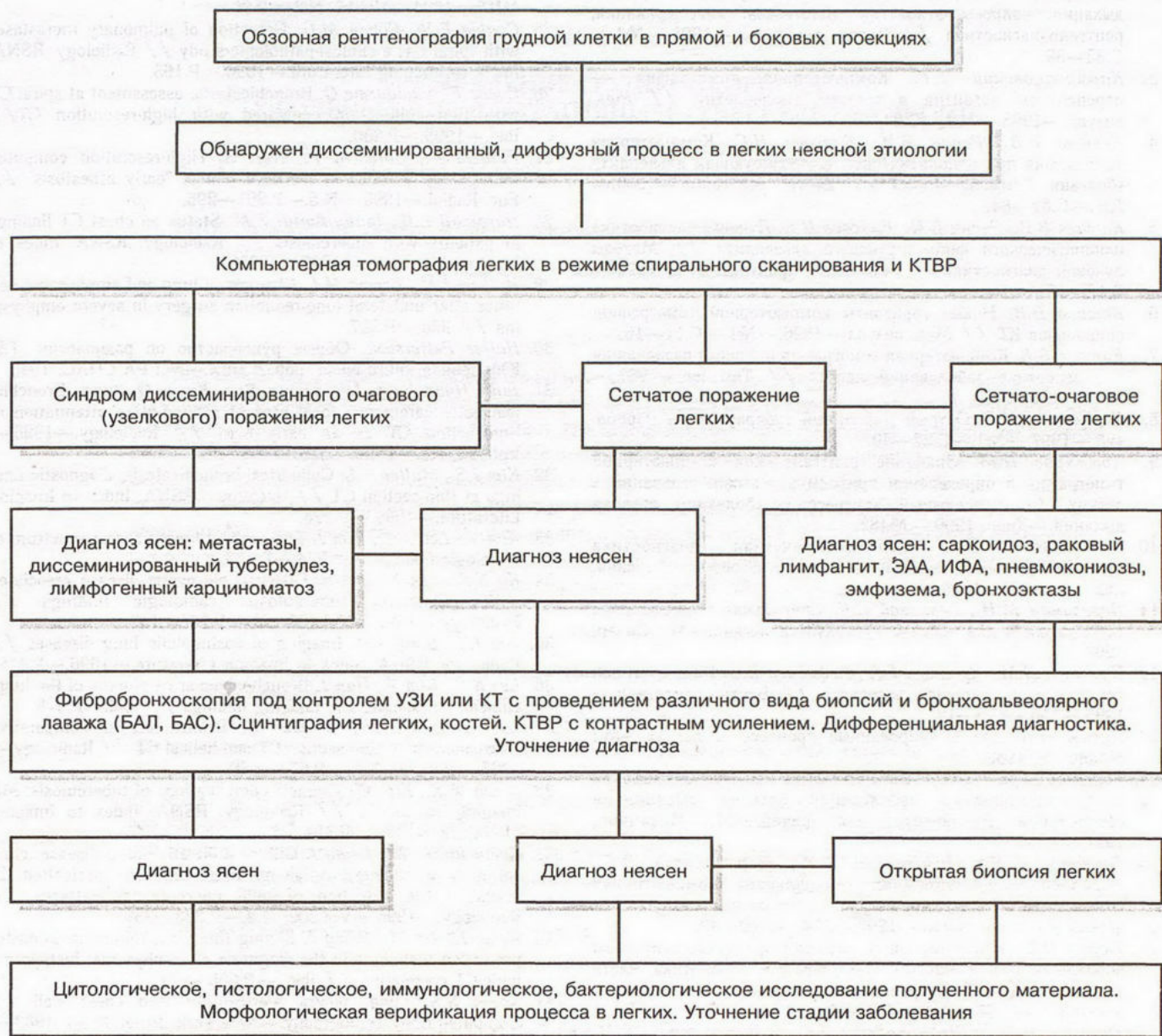
Бронхоэктазы представлены на компьютерных томограммах как округлые образования, расположенные по ходу бронхов различного калибра. Нередко в них могут определяться горизонтальные уровни жидкости. Иногда заполненные жидкостью бронхоэктазы могут отображаться на томограммах в виде множественных крупноочаговых, четко очерченных округлых образований, расположенных на фоне измененной легочной ткани. В ряде случаев они могут напоминать по виду кистовидные образования с неровными контурами. При КТВР бронхоэктазы, в зависимости от их формы, имеют вид тубулярных или кольцевидных структур. Значение КТВР в диагностике бронхо-

эктазов сводится обычно к уточнению распространенности патологических изменений и оценке характера осложнений в легких (рис. 6).

Наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что большинство диссеминированных и диффузных заболеваний легких обычно проявляется сочетанием нескольких синдромов или преобладанием одного из них: очаговые (узелковые) уплотнения, сетчатая перестройка легочной ткани, уплотнение паренхимы легкого (симптом "матового стекла"), буллезно-дистрофические полостные изменения.

Основные дифференциально-диагностические признаки различных нозологических форм диссеминиро-

Диагностический алгоритм при некоторых диссеминированных и диффузных поражениях легких с использованием КТ высокого разрешения



ванных и диффузных заболеваний в легких представлены в табл. 3.

Для более целенаправленного использования КТВР в диагностике диссеминированных и диффузных поражений легких предлагается диагностический алгоритм (схема).

Выводы

1. КТВР является высокочувствительным (практически 100%) методом выявления диссеминированных и диффузных интерстициальных поражений легких.

2. Применение методики КТВР в программе комплексного лучевого исследования позволяет с большей достоверностью выявлять различные рентгеноморфологические изменения паренхиматозной ткани легкого, нередко еще до появления выраженных клинических симптомов болезни.

3. Использование КТВР позволяет обследовать больных по более укороченной диагностической программе (алгоритму), что снижает суммарную лучевую нагрузку на пациентов и медицинский персонал.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Габуния Р.И., Колесникова Е.К.* Компьютерная томография в клинической диагностике.—М.: Медицина, 1995.
2. *Дмитриева Л.И., Степанян И.Э.* Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификация, рентгенодиагностика // Вестн. рентгенол.—1998.—№4.—С.33—39.
3. *Кармазановский Г.Г.* Компьютерная томография — перспективы развития в третьем тысячелетии // Мед. визуал.—1998.—№2.—С.24—26.
4. *Китаев В.В., Репик В.И., Власова И.С.* Компьютерная томография при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (болезни Хаммена—Рича) // Вестн. рентгенол.—1989.—№1.—С.82—84.
5. *Китаев В.В., Репик В.И., Власова И.С.* Лучевая диагностика идиопатического фиброзирующего альвеолита // Методы лучевой диагностики в клинической практике.—М., 1990.—С.12—15.
6. *Китаев В.В.* Новые горизонты компьютерной томографии: спиральная КТ // Мед. визуал.—1996.—№1.—С.11—16.
7. *Китаев В.В.* Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике заболеваний легких // Там же.—1997.—№4.—С.21—29.
8. *Корнетова Н.В.* Острый милиарный туберкулез // Пробл. туб.—1997.—№1.—С.37—40.
9. *Котляров П.М.* Значение рентгеновской компьютерной томографии в определении природы круглых образований в легких // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания.—Киев, 1990.—№482.
10. *Мелентьева Е.Г.* Рентгенологическая диагностика диссеминированных поражений легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1989.
11. *Перельман М.И., Терновой С.К.* Спиральная компьютерная томография в диагностике туберкулеза легких.—М.: Видар, 1998.
12. *Портной Л.М., Петрова Г.А., Нефедова В.О.* Компьютерная томография и легочная патология // Вестн. рентгенол.—1995.—№5.—С.5—12.
13. *Путов Н.В.* Диссеминированные процессы в легких.—М.: Медицина, 1989.
14. *Розенштраух Л.С., Виннер М.Г.* Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения: Руководство для врачей.—М.: Медицина, 1991.—Т.1—2.
15. *Терновой С.К., Мамонтова Н.Э., Мордвинцева Э.В., Тарасова И.Е.* Объемная (спиральная) компьютерная томография — оценка при диссеминированном поражении легких // Клин. вестн.—1997.—№4.—С.40—42.
16. *Тюрин И.Е.* Компьютерная томография при метастатическом поражении легких. Часть 1. Патогенез и КТ семиотика. Часть 2. Выявление и дифференциальная диагностика // Вестн. рентгенол.—1998.—№2.—С.38—50.
17. *Тюрин И.Е., Нейштадт А.С., Черемисин В.М.* Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания.—СПб.: Корона принт, 1998.
18. *Тюрин И.Е.* Технологии реконструкции и преобразования томограмм при спиральной КТ // Материалы Европейской школы по онкологии.—М., 1999.—С.10—24.
19. *Хоменко А.Г., Мюллер С., Шиллинг В.* Экзогенный аллергический альвеолит.—М.: Медицина; Берлин: народ и здоровье, 1987.
20. *Чучалин А.Г.* Эмфизема // Пульмонология.—1998.—№1.—С.6—13.
21. *Юдин А.Л.* Система обработки изображений при диагностике заболеваний легких и средостения с помощью компьютерной томографии: Дис. д-ра мед. наук.—М., 1992.
22. *Юдин А.Л., Филимонов Г.П., Щербинин С.Н.* Биэнергетическая компьютерная томография: новый симптом в дифференциации периферических новообразований легких // Мед. визуал.—1998.—№1.—С.62—63.
23. *Bhalla Meenakshi, Naidich D.P.* Diffuse lung disease: assessment with helical CT—preliminary observations of the role of maximum and minimum intensity projection images // Radiology.—1996.—Vol.200, N2.—P.341—347.
24. *Castello P.* Spiral CT of the thorax // Semin. Ultrasound, CT, MRT.—1994.—Vol.15, N2.—P.90.
25. *Coakle F.V., Cohen M.D.* Detection of pulmonary metastases with spiral CT: a clinical-pathologic study // Radiology. RSNA. Index to Imaging Literature.—1996.—P.163.
26. *Coche E., Lucidarme O.* Bronchiectasis: assessment at spiral CT with thin collimation compared with high-resolution CT // Ibid.—1995.—P.250.
27. *Falashi F., Boraschi P., Neri S.* High-resolution computed tomography (HRCT) in the detection of "early asbestosis" // Eur. Radiol.—1995.—N.5.—P.291—296.
28. *Haramati L.B., Janny-Avital E.M.* Status on chest CT findings in patients with tuberculosis // Radiology. RSNA. Index to Imaging Literature.—1995.—P.250.
29. *Holbert J.M., Brown M.L.* Changes in lung and emphysema volumes after unilateral lung-reduction surgery in severe emphysema // Ibid.—P.367.
30. *Holfer Pettersson.* Общее руководство по радиологии. Т.2: Юбилейная книга Nicer: пер. с англ.—М.: ПА СПАС, 1995.
31. *Jang Hyun-Jung, Lee Kyung Soo, Kwon O. Jung.* Bronchioalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign // Radiology.—1996.—Vol.199, N2.—P.485—488.
32. *Kim J.S., Muller N.L.* Cylindrical bronchiectasis: diagnostic findings at thin-section CT // Radiology. RSNA. Index to Imaging Literature.—1996.—P.228.
33. *Kim Y., Lee K.S., Kim J.* Eosinophilic lung disease: spectrum of radiologic findings // Ibid.—P.483.
34. *Ko K.S., Lee K.S., Kim J.* Reversible cystic disease associated with pulmonary tuberculosis: radiologic findings // Radiology.—1997.—Vol.204, N1.—P.165—169.
35. *Lee J.S., Song J.U.* Imaging of eosinophilic lung diseases // Radiology. RSNA. Index to Imaging Literature.—1996.—P.478.
36. *Lee K.S., Kim Y., Han J.* Bronchoalveolar carcinoma of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings // Ibid.—P.478.
37. *Lucidarme Olivier, Grenier P.* Bronchiectasis: comparative assessment with thin-section CT and helical CT // Radiology.—1996.—Vol.200, N3.—P.673—679.
38. *Moon W.K., Kim W.* Thoracic complications of tuberculosis: MR imaging versus CT // Radiology. RSNA. Index to Imaging Literature.—1996.—P.484.
39. *Remy-Jardin M., Remy J.* Diffuse infiltrative lung disease: clinical value of sliding-thin-slab maximum intensity projection CT scans in the detection of mild micronodular patterns // Radiology.—1996.—Vol.200, N2.—P.333—339.
40. *Remy-Jardin M., Remy J.* Sliding thin slab, minimum intensity projection technique in the diagnosis of emphysema: histopathologic-CT correlation // Ibid.—P.665—671.
41. *Sagel S.S.* Lung, pleura. Pericardium and chest wall // Computed Body Tomography.—New York: Raven Press, 1983.—P.55—98, 99—130.
42. *Schultz E.* Computertomographie-Verfahren.—Stuttgart, 1985.
43. *Solomon A., Kreel L., McNicol M.* Computed tomography in pulmonary sarcoidosis // J. Comput. Assist. Tomogr.—1979.—Vol.3.—P.754—758.
44. *Sperber M.* Computerized Tomography of the Lung: Normal Anatomy and Most Common Disorder.—New York: Future Publishing Company, 1984.
45. *Takahashi K., Saton K.* Comparative study of Xe-133 dynamic SPECT and thin-section CT in pulmonary emphysema // Radiology. RSNA. Index to Imaging Literature.—1996.—P.485.
46. *Thompson B.H.* Causes and radiographic appearances of bronchiectasis // Ibid.—1995.—P.525.
47. *Thurbeck W.M., Miller N.L.* Emphysema: definition, imaging and quantification // Am. Y. Roentgenol.—1994.—Vol.163, N.5.—P.1017—1025.
48. *Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P.* High-resolution CT of the Lung.—New York: Raven Press, 1992.

Поступила 15.11.99

О.К. Малышева, Н.У. Шнигер, А.А. Молодык

ВЫЯВЛЕНИЕ ГРУПП ОНКОРИСКА У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Московский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
городская клиническая больница № 11 г. Москвы

DETECTION OF ONCOLOGICAL RISK GROUPS IN INFILTRATIVE LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

O.K.Malysheva, N.U.Shniguer, A.A.Molodyk

Summary

Lung cancer early detection is closely linked with selection of risk groups, that are persons suffering from preneoplastic diseases. High risk groups have a greater probability of any cancer development compared with a common population (Denisov L.E. et al., 1980). The examples given above demonstrate that high risk patients could show the absence of active tuberculosis and intoxication features with tendency to standardization of blood indices and liver functional parameters and at the same time their beta-2 MG and ferritin radioimmunological levels are not diminished; but previous or even increasing. Hyperferritinemia should cause a great suspiciousness, especially oncological, because these parameters (beta-2 MG and ferritin) could characterize not only a high intoxication but a neoplastic process either. A principally new approach to early detection of a malignancy (even before morphological changes) became possible after oncological markers' discovery.

Резюме

Ранняя диагностика рака легкого тесно связана с выявлением групп риска, то есть лиц с предопухолевыми заболеваниями. Группы повышенного риска имеют более высокую вероятность заболевания раком любого органа по сравнению с общей популяцией. Приведенные примеры показывают, что у больных из групп риска при отсутствии явлений активности туберкулезного процесса и интоксикации (показатели крови и функциональной активности печени нормализуются) радиоиммунологические показатели бета-2 МГ и ферритин не уменьшаются, а сохраняются на прежних уровнях, а у ряда больных даже повышаются. Наличие гиперферритинемии требует большой настороженности, особенно онкологической, так как данные показатели (бета-2 МГ и ферритин) могут характеризовать не только высокую степень интоксикации организма, но и проявление опухолевого процесса. Принципиально новый подход к выявлению ранних признаков малигнизации, даже до появления морфологических проявлений, стал возможным после открытия опухолевых маркеров.

В структуре пульмонологических заболеваний рак и туберкулез легких в развитых странах занимают большое место. По данным 27-го Международного конгресса по туберкулезу и болезням легких, распространение туберкулеза принимает угрожающие размеры [8].

Внимание исследователей и врачей привлекает нередкое сочетание туберкулеза и рака легких [1]. Однако истинное взаимоотношение между этими заболеваниями остается нераскрытым. Не разработаны лабораторные критерии, по изменению которых можно было бы определить прогноз при сочетании этих заболеваний. Ранние стадии рака легкого диагностируются сравнительно редко. Одна из задач ранней диагностики тесно связана с выявлением лиц

с повышенным риском рака легкого [6]. В связи с данной проблемой в настоящее время большое значение приобретают иммунологические, радиоиммунологические, культуральные методы исследования. В настоящей работе с целью совершенствования способов оценки течения и исхода туберкулеза легких в комплекс диагностических мероприятий было включено радиоиммунологическое определение уровня бета-2 — микроглобулина (бета-2МГ) и ферритина в сыворотке крови больных. Выбор опухолеассоциированных маркеров производился следующим образом. В Онкологическом научном центре с целью дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых заболеваний легкого ряд биологически активных веществ определялся в бронхоальвеолярных

смывах, т.е. из мест, максимально приближенных к опухолевому процессу [3]. Установлено, что уровень бета-2-микроглобулина у больных раком легкого в несколько раз превышает показатели для здоровых лиц и у больных неопухолевыми заболеваниями бронхолегочной системы. В пульмонологии отмечается повышенный интерес к изучению железосодержащего белка — ферритина. Однако вопрос о его диагностической ценности изучен мало. При проведении исследований в ОНЦ оказалось, что в сыворотке больных раком легкого количество ферритина в несколько раз превышает показатели, характерные для здоровых лиц [9]. Все вышеприведенные факты явились основанием для сравнительного изучения названных маркеров у больных туберкулезом легких, в том числе в сочетании с раком легкого.

Обследовано 100 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в Московском НИИ туберкулеза, и 20 здоровых доноров (10 мужчин и 10 женщин). По клиническим признакам и течению заболевания больные были разделены на три группы.

В 1-ю группу, состоящую из 34 человек, вошли больные с ограниченной инфильтративной формой туберкулеза легких и хорошим терапевтическим эффектом лечения. Во 2-ю группу (12 человек) — больные инфильтративным туберкулезом легких с деструкцией и обсеменением. После проведенного лечения общее состояние больных значительно улучшилось, отмечалась положительная динамика показателей крови. Однако полного рассасывания инфильтратов и очаговых теней в легких не наступало. В 3-ю группу (26 человек) вошли больные с инфильтративным туберкулезом легких, диссеминированным хроническим туберкулезом в фазе инфильтрации и распада, туберкулемой в фазе инфильтрации, распада и обсеменения, фиброзно-кавернозным туберкулезом в фазе инфильтрации и распада. БК обнаружены в 96% случаев. У 14 из 26 больных этой группы при рентгенологическом исследовании, включая компьютерную томографию, выявлены плотные тени круглой или овальной формы, располагавшиеся чаще субплеврально на фоне локального пневмосклероза. Полученные рентгенологические данные не позволяли отличить эти тени от туберкулем.

Всем больным проводили комплексное клинко-рентгенологическое, компьютерно-томографическое, биохимическое, эндоскопическое обследование. Определение бета-2МГ и ферритина в сыворотке крови проводили с помощью наборов Минского института биорганической химии в модификации О.К.Малышевой (удостоверение на ращредложение № 527—2 — 1991 г.) при поступлении в клинику, через 2 недели; 1, 2, 4, 6, и 8 месяцев в процессе лечения и перед выпиской больного. Всего произведено 20 570 исследований сыворотки крови больных. Результаты исследований были обработаны на ЭВМ методом вариационной статистики, разработанным Е.В.Манце-

вичуте-Эрингене и В.Ю. Урбаху [5]. Данные считались достоверными при различии сравниваемых показателей с вероятностью $p < 0,05$ (95%).

По нашим данным, показатели нормального уровня ферритина в сыворотке крови у мужчин и женщин не различаются. За норму мы приняли среднюю величину концентрации антигена, равную $50,5 \pm 7,2$ мкг/л. Концентрация бета-2МГ у лиц контрольной группы равняется $1,88 \pm 0,16$ мг/л. Проведенные нами клинко-радиоиммунологические сопоставления содержания ферритина и бета-2МГ в сыворотке крови больных туберкулезом легких рассмотрены с точки зрения определения их диагностической и прогностической ценности, в выделенных нами клинических формах заболевания, определенных как группы 1—3.

Содержание ферритина в сыворотке крови больных 1-й группы до лечения составляло $136,4 \pm 4,4$ мкг/л; через 2 недели от начала лечения — $94,5 \pm 17,3$ мкг/л; т.е. соответственно в 3 и 2 раза выше нормы. К концу лечения концентрация ферритина в сыворотке крови обследованных больных снизилась, достигнув через месяц нормальных значений, и сохранялась далее в пределах нормы в продолжение всего последующего лечения.

Концентрация бета-2МГ в сыворотке крови больных 1-й группы до и в процессе многомесячного лечения не превышали значений, характерных для здоровых лиц. Как показал анализ результатов сравнительного исследования антигенов с клиническим состоянием больных, нормальные показатели бета-2МГ и ферритина можно рассматривать в качестве благоприятного признака течения заболевания и положительного эффекта терапии. Однако индивидуальный анализ уровня бета-2МГ в процессе лечения показал, что из 34 обследованных у 12 уровень антигена превышал контрольное значение и концентрация его колебалась в пределах от 2,5 до 4,5 мг/л. Это были больные с более тяжелым течением заболевания ("казеозная пневмония с распадом, диссеминированный туберкулез в фазе инфильтрации и распада"). Лечение таких больных было продлено до полной нормализации уровня антигена.

У больных 2-й группы с инфильтративным туберкулезом и признаками деструкции легочной ткани уровень сывороточного ферритина до лечения в 4 раза превышал нормальные значения и составлял $190 \pm 40,7$ мкг/л. У больных этой группы отмечена также более высокая концентрация бета-2МГ, чем в 1-й группе, которая, тем не менее, по данным статистики, не выходила за пределы нормальных значений: $2,3 \pm 0,43$ мг/л и $1,7 \pm 0,23$ мг/л, соответственно. Комплексное и клинко-лабораторное обследование этой группы больных обнаружило выраженные признаки деструкции легочной ткани. Исследования антигенов, проведенные нами в разные сроки от начала лечения (на 2-й неделе, через 1, 2, 4, и 6 меся-

цев), как правило, не выявляли статистически достоверных изменений концентраций бета-2МГ. Анализируя результаты исследования и лечения больных с инфильтративным процессом с полостями распада, можно сделать следующие выводы: в отличие от больных 1-й группы, когда наступала полная клиническая ремиссия, в том числе рентгенологических и бронхологических показателей, у больных 2-й группы сохранялись различного рода изменения в рентгенологической и бронхологической картинах. Причина зарегистрированной нами гиперферритинемии, надо полагать, связана с деструкцией легочной ткани, а повышение бета-2МГ — с реакцией ретикулогистиоцитарной системы на тот же процесс. Повышение данных показателей указывает на отсутствие полной клинической ремиссии и, по нашему мнению, свидетельствует о необходимости более осторожного подхода к оценке эффективности терапии. Эти больные нуждаются в тщательном наблюдении и контрольном определении антигенов для своевременного проведения повторных курсов терапии при обострении специфического процесса.

У всех больных 3-й группы концентрация ферритина до начала лечения превышала показатели здоровых лиц в пять раз и более, достигая значения 500—600 мкг/л. Концентрация бета-2МГ до лечения у 19 больных соответствовала показателям 2-й группы, т.е. была выше, чем в 1-й, но статистически неотличимой от нормы. Только у 7 больных она превышала нормальное значение. Однако в процессе длительного противотуберкулезного лечения у 18 больных уровень бета-2МГ поднялся выше нормы. Высокий уровень ферритина в сыворотке крови у 21 больного в разные сроки лечения сохранялся, по сравнению с исходным уровнем. Учитывая неэффективность многомесячного противотуберкулезного лечения, несмотря на отсутствие несомненных рентгенологических признаков опухоли, 14 больных были прооперированы. У всех 14 больных был обнаружен рак легкого, подтвержденный гистологически, развившийся на фоне туберкулеза. У всех 14 больных отмечены выраженные изменения бронхиального дерева в виде деформаций, сужений, гиперплазии и метаплазии.

Результаты показали, что раковые опухоли у 14 больных развивались на фоне хронического очагового и хронического кавернозного туберкулеза: у трех больных в стенке туберкулезной каверны, у 6 — на фоне плевропневмонии с инфильтративным туберкулезом легких, у одного — на фоне старых рубцовых очаговых теней, следовательно, — на фоне посттуберкулезных изменений.

Ретроспективный анализ данных радиоиммунологических исследований и клинической картины позволяет отметить, что у больных с инфильтративной формой туберкулеза, когда по нашим данным клико-рентгенологического исследования опухоль не бы-

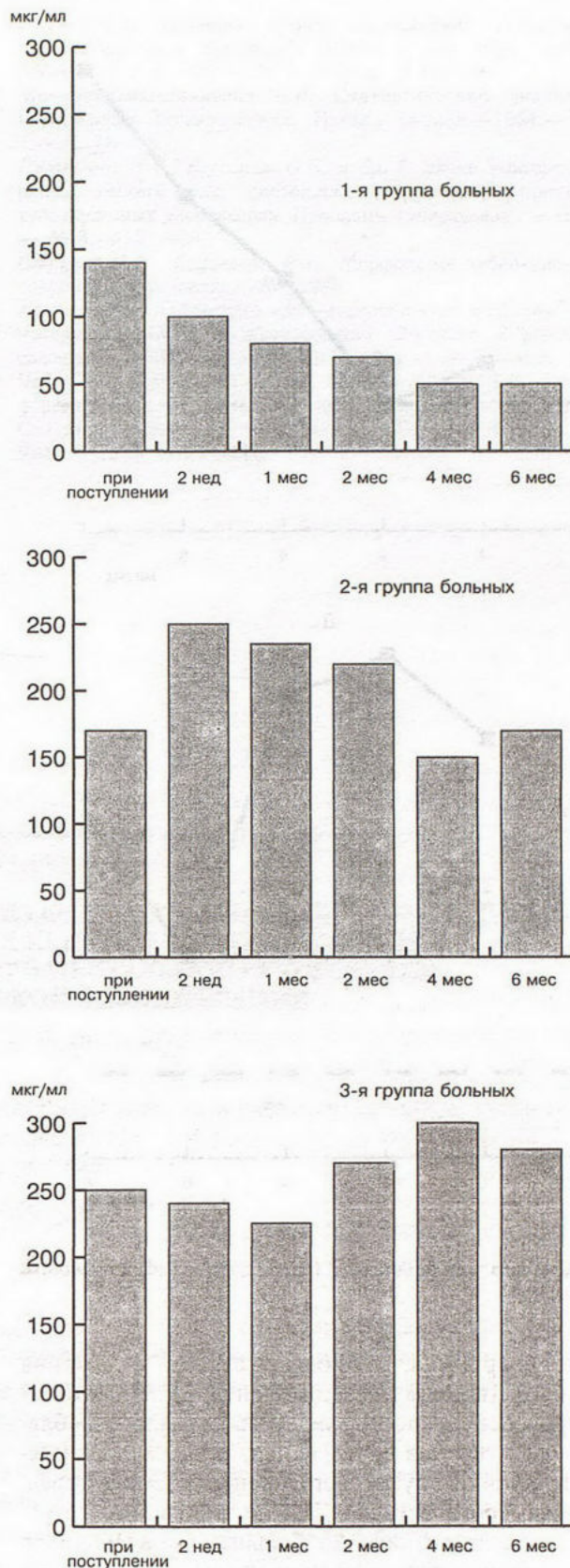


Рис 1. Динамика концентраций сывороточного ферритина в процессе лечения больных инфильтративным туберкулезом легких.

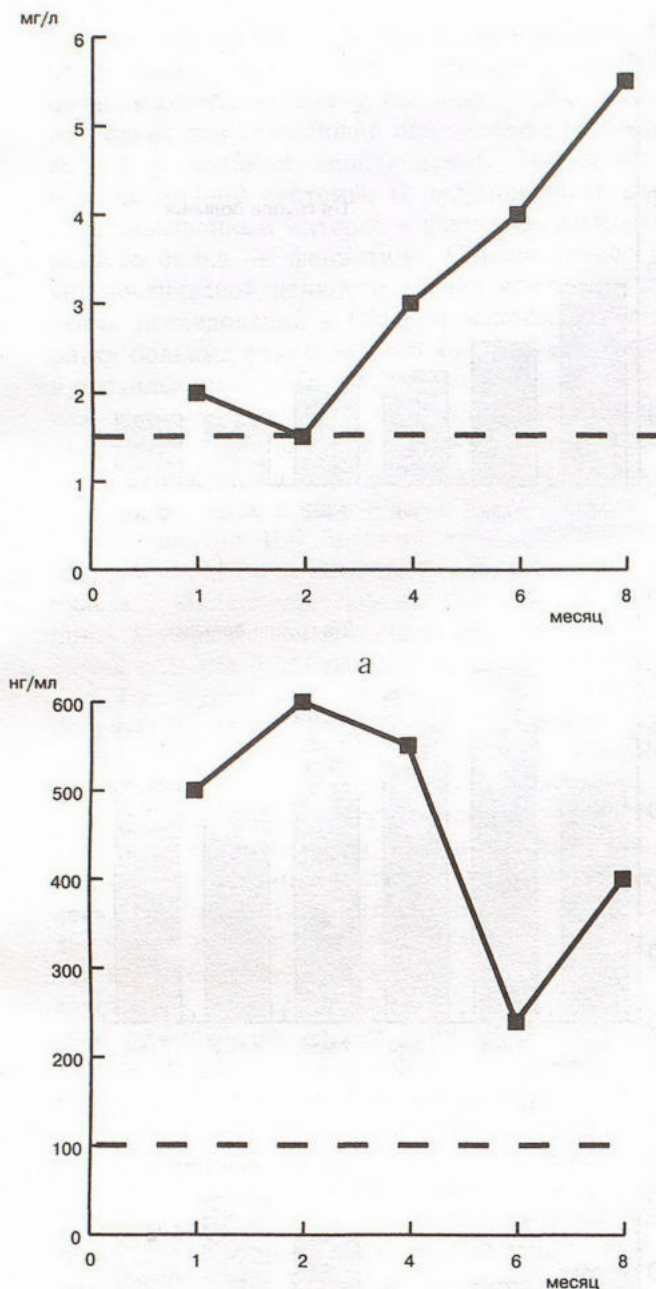


Рис 2. Динамика уровня бета-2МГ (а) и ферритина (б) в сыворотке крови больного.

ла еще обнаружена, высокие показатели ферритина и бета-2МГ (причем последний антиген увеличивался в процессе лечения) свидетельствовали о неблагоприятном течении заболевания, а по нашему мнению, и наличии опухолевого процесса. Этому представлению соответствуют данные, полученные в результате обследования 125 больных, находившихся на лечении в диагностическом и торакальном отделениях ОНЦ РАМН и в клинике Центрального НИИ туберкулеза РАМН, при изучении 196 морфологических препаратов [4].

В процессе лечения больных опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями легких при определении опухолюассоциированных антигенов в бронхоальвеолярных смывах, т.е. в месте, максимально приближенном к опухолевому процессу, была выявлена зависимость между нарастанием диспластических изменений в слизистой оболочке бронхов и уровнем некоторых опухолюассоциированных антигенов, бета-2МГ в частности; была отмечена также высокая степень отличий этого маркера у больных раком легкого и у здоровых лиц в бронхоальвеолярных смывах.

На основании наших данных, сопоставлении их с исследованиями, проведенными в ОНЦ, мы считаем, что высокие показатели антигенов, бета-2МГ и ферритина, следует рассматривать в качестве надежного объективного критерия для выделения больных в группу повышенного риска заболевания раком легкого.

Для иллюстрации приводим графически выраженную концентрацию ферритина в процессе лечения больных, относящихся ко всем трем представленным группам больных (рис. 1).

На основании проведенных исследований можно всем больным с хроническими процессами в легких и выраженными деструктивными изменениями в легких и бронхиальной системе рекомендовать определение опухолюассоциированных антигенов — бета-2МГ и ферритина. Мы предполагаем, что необходимо совершенствовать этот метод, используя его у больных в так называемой малосимптомной фазе развития процесса.

Для иллюстрации приводим историю болезни больного, у которого уровень антигенов являлся основанием отнесения его к группе риска заболевания раком легкого и направления его в онкологическое учреждение для дальнейшего углубленного обследования.

Больной Ф., 58 лет, поступил в клинику МНИИТ 13.05.87 с диагнозом: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада (БК+). В декабре 1986 г. было переохлаждение, подъем температуры до 38°C, кашель, который больной связывал с курением. В мае 1987 г. выявлены изменения в правом легком и, учитывая жалобы на общую слабость, потливость, утомляемость, кашель с выделением мокроты, больной был направлен на стационарное лечение.

При рентгенологическом обследовании 14.05.87 в верхней доле правого легкого отмечается фокус уплотнения с просветлением в центре с нечетким внутренним контуром.

При бронхологическом исследовании от 19.05.87: правосторонний субатрофический эндобронхит. Реакция Манту с 2 ТЕ — 18 мм. Несмотря на длительное лечение, показатели ферритина и бета-2МГ возрастали; на фоне туберкулеза выявились патологические изменения, не связанные со специфическим процессом (рис. 2).

Хотелось бы остановиться еще на одном. Наши данные не соответствуют существующему мнению о том, что туберкулез является антагонистом рака и одновременное существование рака и туберкулеза встречается крайне редко [2,7].

Следует отметить, что исследования по определению диагностической значимости различий между туберкулезом и раком легкого и дифференциальной

диагностики между деструктивными и недеструктивными формами инфильтративного туберкулеза по данным комплексной оценки с исследованием уровня сывороточного бета-2МГ и ферритина ранее не проводились. Необходимо дальнейшее продолжение таких исследований с целью внедрения предложенных диагностических схем в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богущ Л.К.* Рак и туберкулез легкого. // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 5. — С.38—41.
2. *Варновицкий Г.И., Белякова В.И. Глухих М.Я. и др.* Особенности клиники и диагностики туберкулеза легких и внелегочной локализации // Всероссийский съезд фтизиатров. Тезисы докладов—М., 1981.—с. 42—48.
3. *Крумм А.В.* Опухолево-ассоциированные антигены бронхо-альвеолярного смыва в дифференциальной диагностике опухолевых, предопухолевых и неопухолевых заболеваний легких. Дисс.канд.мед.наук.—М.,—1987.
4. *Молодых А.А., Шапиро Н.А., Ловачева О.В., Крумм А.В.*

- Опухолевые маркеры бронхо-альвеолярного смыва в диагностике рака легкого. // Вестн. онкол. науч. центра АМН России.— 1993.— № 3.— прил. С. 71—75.
5. *Моңгевичуте-Эрингене Е.В.* Статистический анализ в медицинских исследованиях. Патал., физиол.—1964.— № 4.— С. 71—78.
6. *Пятночка И.Т., Бельская О.В. и др.* О риске заболевания раком легкого лиц, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах. Проблемы туберкулеза. —1989. — № 8.—С.21—23.
7. *Струков А.И., Соловьева И.П.* Морфология туберкулеза в современных условиях.—М., 1986.
8. *Хоменко А.Г.* Туберкулез как международная проблема (по материалам XXVII Международного конгресса и рабочего совещания ВОЗ). // Пробл. туб.— 1991.— № 1.— С.3.
9. *Чеботарева Э. Д., Скляр С.Ю., Балицкая О.В.* Гиперферритинемия при злокачественных новообразованиях. // Съезда рентгенологов и радиологов УССР, 7-й: Тез. — Киев,— 1983. —С.21—24.

Поступила 15.10.1999.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1999

УДК 616.24-002.5-085.357.45.032.23

Г.О.Каминская, Р.Ю.Абдуллаев

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И СИНТЕЗ ФАКТОРА АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В РАЗНЫХ ТИПАХ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК У МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И В УСЛОВИЯХ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

E OXYGEN-DEPENDENT METABOLISM AND SYNTHESIS OF THROMBOCYTES ACTIVATION FACTOR IN DIFFERENT TYPES OF GUINEA-PIGS PHAGOCYTIZING CELLS DURING NATURAL TREND OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS AND IN SPECIFIC CHEMOTHERAPY CONDITIONS

G.O.Kaminskaya, R.Yu.Abdullaev

S u m m a r y

Summary cell sediment (SCS) and alveolar macrophages (AM) pure fraction were isolated from bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and leucocytes which were neutrophiles by 85—89% were isolated from blood of 108 infected with tuberculosis guinea pigs in various terms of natural trend of experimental tuberculosis and after chemotherapy course. All the cell samples were tested by spontaneous and stimulated test with nitrogen blue tetrazolium in order to determine superoxide dismutase and catalase activity, malondialdehyde and thrombocytes activation factor (TAF) content. Eighteen healthy animals formed the control group. It was found that after insertion of pathogen alveolar macrophages of pure fraction went to maximum irritation, then became decompensated rapidly and then, in the terminal period of infection, they began working for self-preservation and increased the activity of antioxidant protection enzymes multiply. SCS bactericidal potential was kept longer, but AM and SCS values were equivalent in the terminal period. Blood neutrophiles bactericidal potential was kept during the whole infectious process. TAF level of SCS and neutrophiles increased sharply in infected animals, but it enlarged only for a short time in isolated AM. All the revealed changes were smoothed out in various degrees after chemotherapy course.

У 108 зараженных туберкулезом морских свинок в разные сроки естественного течения экспериментального туберкулеза и после курса химиотерапии (ХТ) из бронхиального смыва (БАС) выделяли суммарный клеточный осадок (СКО) и чистую фракцию альвеолярных макрофагов (АМ), из крови — лейкоциты, среди которых 85—89% составляли нейтрофилы (Н). Во всех образцах клеток ставили спонтанный и стимулированный тест с нитросиним тетразолием, определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также содержание малонового диальдегида и фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Контроль составили 18 здоровых животных. Установлено, что АМ в чистой фракции сразу после введения возбудителя приходили в состояние максимального раздражения, затем быстро декомпенсировались, а в терминальный период инфекции начинали работать на самосохранение, многократно увеличивая активность ферментов антиоксидантной защиты. В СКО бактерицидный потенциал сохранялся более длительно, но в терминальный период показатели АМ и СКО были аналогичными. В Н крови бактерицидный потенциал сохранялся на протяжении всего инфекционного процесса. Уровень ФАТ резко возрастал в СКО и Н зараженных животных, но лишь кратковременно увеличивался в изолированных АМ. После курса ХТ все выявленные изменения в разной степени нивелировались.

В конце XX столетия туберкулез продолжает оставаться актуальной проблемой медицины. В последние годы пришло отчетливое понимание того, что современная химиотерапия (ХТ) оказывает бактериостатический и бактерицидный эффект, но не влияет непосредственно на процессы заживления, зависящие от особенностей индивидуальной реактивности организма больного. Из этого представления исходит современная установка ВОЗ на проведение краткосрочных курсов интенсивной ХТ, направленной на быструю элиминацию возбудителя, что создает предпосылки для морфологического и клинического излечения [10]. Само же излечение обеспечивается сложным сочетанием одновременных и/или последовательных реакций со стороны многих гуморальных и клеточных систем организма.

Целью настоящего исследования являлось изучение функционального статуса циркулирующих и легочных фагоцитов у высоко чувствительных к туберкулезу животных (морских свинок) в процессе естественного развития у них экспериментального туберкулеза и после курса специфической ХТ.

Эксперимент поставлен на 126 морских свинок весом 300—350 г, 18 из них были использованы в качестве здорового контроля, остальные заражены подкожно 3-недельной культурой микобактерий туберкулеза (МБТ) штамма Erdman (TMC-107) в дозе 0,025 мг. 36 морских свинок через 2 недели после заражения начали лечить рифампицином (10 мг/кг) и изониазидом (10 мг/кг) *per os* ежедневно с перерывом на воскресенье. Остальные животные были разделены на 4 равные группы, которые были исследованы соответственно через 1 сутки, 1 неделю, 2 недели и 1,5 мес. после заражения. На этом же последнем сроке было проведено исследование леченых животных, получивших к данному времени месячный курс ХТ.

Материалом для исследования служили лейкоциты крови, нефракционированный клеточный осадок бронхоальвеолярного смыва (БАС), а также чистая

фракция альвеолярных макрофагов (АМ), выделенных из БАС.

Для получения материала животным под общей анестезией тиопенталом натрия (0,5 мг/кг, внутривенно) вскрывали грудную клетку, выделяли трахею, надрезали ее и в разрез вставляли канюлю, через которую проводили 8-кратный лаваж одной и той же порцией изотонического раствора хлорида натрия (10 мл). Полученный БАС (7—8 мл) забирали в силиконизированные пробирки и центрифугировали 10 мин при 380 g, после чего супернатант отбирали, а осадок ресуспендировали в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия и подсчитывали общее число клеток в камере Горяева. Далее все пробы, относившиеся к определенному сроку, делили на две равные части, в одной из которых объектом исследования служил весь клеточный осадок, а в другой — чистая фракция АМ, выделенных в фикограмме градиенте плотности [13]. Кровь забирали из сердца гепаринизированной пастеровской пипеткой и помещали в силиконизированные пробирки. Лейкоциты получали центрифугированием в градиенте плотности фиколл—верографин [7]. При этом выделялось одно кольцо, в котором 84—89% клеток составляли нейтрофилы, а 10—14% — лимфоциты. Другие клетки были единичными.

Предметом исследования являлся бактерицидный потенциал клеток, который традиционно оценивается по показателям спонтанного и стимулированного НСТ-теста [6]. Исследование НСТ-теста проводили в спектрофотометрическом варианте с использованием в качестве объекта фагоцитоза убитой культуры BCG [4]. Поскольку кислородный взрыв в клетках сопровождается инициацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и вторичной компенсаторной активацией системы антиоксидантной защиты (АОЗ), во всех видах клеток оценивали состояние этих систем. Для суждения о реакции АОЗ на кислородный взрыв определяли активность двух ключевых ее ферментов — супероксиддисмута-

зы (СОД) [11] и каталазы [3], а эффективность функционирования АОЗ оценивали по содержанию в клетках конечного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) [9]. Кроме того, во всех клеточных элементах определяли содержание фактора активации тромбоцитов (ФАТ) — мощного медиатора и стимулятора всех специализированных функций клеток, роль которого при туберкулезе на сегодня представляется существенной, но неоднозначной [2,5]. Определение уровня ФАТ проводили методом тестирования на тромбоцитах кролика [1] с использованием двухканального лазерного анализатора агрегации L-200 (НПО "Биола", г.Обнинск).

На всех сроках исследования проводилась гистологическая оценка характера тканевых реакций и темпов развития специфического процесса в легких, печени и селезенке.

С целью сокращения объема статьи мы не приводим подробного изложения результатов гистологического исследования. Принципиально они сводились к тому, что в течение 1-й недели после заражения изменения носили неспецифический характер и проявлялись повышением сосудистой проницаемости, интенсивной клеточной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами и снижением воздушности легочной ткани. Через 2 недели после заражения в органах появлялись единичные специфические гранулемы, а через 1,5 мес. процесс приобретал генерализованный остро прогрессирующий характер. Начатая через 2 недели после заражения (в начальный период формирования специфических изменений) ХТ приводила к тому, что через 1 мес. лечения в органах определялись лишь единичные отграниченные очаги, находившиеся в состоянии рассасывания и фиброзирования, т.е. процесс, сохраняя активность, переходил в инволютивную фазу.

Результаты биохимических исследований представлены в табл.1—3. Как видно из табл.1, через 1 сутки после введения МБТ АМ морских свинок находились в состоянии глубокого стресса. Уровень их раздражения *in vivo* резко возрастал, о чем свидетельствовало удвоение показателей базального НСТ-теста, тогда как способность адекватно реагировать развитием кислородного взрыва на дополнительную стимуляцию становилась минимальной. Такое острое перераздражение клеток приводило к быстрому истощению их функциональных резервов, в результате чего через одну неделю после заражения АМ находились в состоянии метаболической депрессии и уровень кислородозависимого метаболизма в них резко падал. В более поздние сроки АМ, представленные в виде чистой фракции, полностью утрачивали способность отвечать развитием кислородного взрыва на встречу со специфическим объектом фагоцитоза. При этом в терминальный период инфекции в АМ резко возрастала мощность АОЗ — факт очень существенный, поскольку

аналогичной системой АОЗ (СОД, каталаза) обладают МБТ, в которых эти ферменты служат механизмом их вирулентности, позволяя микробу преодолевать бактерицидный эффект активированных форм кислорода (АФК), продуцируемых фагоцитами в процессе кислородного взрыва [7,14]. Таким образом, в период прогрессирования туберкулеза АМ не только выключались из функции антимикробной защиты и начинали работать на самосохранение путем защиты своих структур от действия АФК, но и создавали тем самым дополнительные предпосылки для размножения МБТ.

Уровень ФАТ в изолированных АМ на протяжении всего инфекционного процесса оставался достаточно стабильным, обнаружив достоверный рост только через 1 неделю после заражения, что совпадало по времени с началом функциональной декомпенсации клеток. Далее полная ареактивность АМ сочеталась в них с неизменным уровнем ФАТ.

Месячный курс ХТ, подавляя размножение МБТ в организме животных, приводил к частичному восстановлению бактерицидных потенций АМ, оцениваемых по показателям НСТ-теста, что сопровождалось тенденцией к увеличению в них уровня ФАТ. Однако потенциал АОЗ оставался в АМ очень высоким, что, способствуя самосохранению клеток, неизбежно должно было снижать их защитные свойства.

В нефракционированном клеточном осадке БАС у здоровых животных АМ составляли в среднем около 80%, лимфоциты — 13%, другие клетки — 7%. К моменту появления специфических изменений в легких наиболее значимым сдвигом в цитограмме БАС представлялось нарастание нейтрофилов (в среднем до 19%), а в терминальный период инфекции — снижение числа АМ (в среднем до 59%) за счет притока лимфоцитов (23,5%) и нейтрофилов (20,1%). Аналогичные по характеру, но менее выраженные изменения отмечались и в цитограмме БАС леченых животных.

В смешанной клеточной популяции БАС бактерицидный потенциал сохранялся гораздо дольше, чем в искусственно изолированных АМ (табл.2). Через сутки после заражения в нефракционированной популяции клеток БАС, наряду с признаками их раздражения *in vivo*, отмечалась тенденция к увеличению интенсивности респираторного взрыва при встрече с бактериальным объектом фагоцитоза, а через 1 неделю после заражения эта тенденция становилась достоверной и показатели стимулированного НСТ-теста втрое превышали контрольные значения (в цитограмме БАС на данном сроке исследования существенных изменений по сравнению с показателями здоровых животных не отмечалось).

Позднее динамика показателей НСТ-теста в смешанной клеточной популяции БАС как бы повторяла таковую изолированных АМ, но с опозданием на 2 недели: к 2-недельному сроку наблюдалось

Таблица 1

Функциональные характеристики альвеолярных макрофагов на разных этапах естественного развития туберкулеза у морских свинок и при его лечении (на млн. клеток; $M \pm m$)

Сроки после заражения	НСТ-тест, ед. опт. плот.			МДА, нмоль	СОД, мЕ	Каталаза, мг H_2O_2	ФАТ, нг
	спонтанный	стимулированный	КС				
Здоровый контроль	60,1 $\pm$ 3,73	131,8 $\pm$ 27,6	2,15 $\pm$ 0,38	0,82 $\pm$ 0,18	350 $\pm$ 10,0	3,51 $\pm$ 0,62	0,214 $\pm$ 0,009
1 сутки	133,2 $\pm$ 36,85	147,2 $\pm$ 17,2	1,23 $\pm$ 0,47	0,85 $\pm$ 0,1	310 $\pm$ 10,0	5,13 $\pm$ 0,58	0,219 $\pm$ 0,009
1 неделя	39,7 $\pm$ 12,2	61,6 $\pm$ 10,9	1,69 $\pm$ 0,26	1,20 $\pm$ 0,09	278 $\pm$ 15,9	4,1 $\pm$ 0,13	0,390 $\pm$ 0,029
		$p_{2-3} < 0,02$			$p_{1-3} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$
2 недели	40,7 $\pm$ 2,15	36,4 $\pm$ 2,2	0,90 $\pm$ 0,1	1,11 $\pm$ 0,09	256 $\pm$ 6,8	8,21 $\pm$ 0,28	0,235 $\pm$ 0,037
	$p_{1-4} < 0,02$	$p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$		$p_{1-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,01$	
1,5 мес.	61,4 $\pm$ 0,58	58,7 $\pm$ 8,2	0,95 $\pm$ 0,12	1,23 $\pm$ 0,14	856 $\pm$ 40,9	16,4 $\pm$ 0,73	0,245 $\pm$ 0,135
	$p_{4-5} < 0,01$				$p_{1-5} < 0,01$	$p_{1-5} < 0,01$	
1,5 мес.	35,3 $\pm$ 3,72	81,4 $\pm$ 8,6	2,38 $\pm$ 0,37	0,71 $\pm$ 0,03	745 $\pm$ 5,0	11,88 $\pm$ 0,47	0,273 $\pm$ 0,017
(1 месяц лечения)	$p_{1-4} < 0,05$		$p_{5-6} < 0,02$	$p_{5-6} < 0,05$	$p_{1-6} < 0,01$	$p_{1-6} < 0,01$	$p_{1-6} < 0,1$
	$p_{5-6} < 0,01$				$p_{5-6} < 0,01$	$p_{5-6} < 0,01$	

Таблица 2

Функциональные характеристики суммарного клеточного осадка БАС на разных этапах естественного развития туберкулеза у морских свинок и при его лечении (на млн. клеток; $M \pm m$)

Сроки после заражения	НСТ-тест, ед. опт. плот.			МДА, нмоль	СОД, мЕ	Каталаза, мг H_2O_2	ФАТ, нг
	спонтанный	стимулированный	КС				
Здоровый контроль	28,7 $\pm$ 5,15	41,5 $\pm$ 3,8	1,44 $\pm$ 0,45	0,44 $\pm$ 0,02	321 $\pm$ 11,0	2,74 $\pm$ 0,36	0,31 $\pm$ 0,01
1 сутки	35,6 $\pm$ 4,96	62,6 $\pm$ 22,0	1,75 $\pm$ 0,74	0,48 $\pm$ 0,03	493 $\pm$ 8,42	2,38 $\pm$ 0,36	0,53 $\pm$ 0,05
					$p_{1-2} < 0,01$		$p_{1-2} < 0,05$
1 неделя	48,4 $\pm$ 7,19	123,4 $\pm$ 18,28	2,54 $\pm$ 0,19	0,41 $\pm$ 0,01	402 $\pm$ 22,9	5,76 $\pm$ 0,52	0,62 $\pm$ 0,13
		$p_{1-3} < 0,02$			$p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-3} < 0,02$	
2 недели	64,3 $\pm$ 12,8	65,3 $\pm$ 12,9	1,01 $\pm$ 0,82	0,85 $\pm$ 0,08	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,02$	0,6 $\pm$ 0,084
				$p_{1-4} < 0,05$	300 $\pm$ 10,0	4,5 $\pm$ 0,35	$p_{1-4} < 0,05$
				$p_{3-4} < 0,02$	$p_{3-4} < 0,05$		
1,5 мес.	52,2 $\pm$ 4,9	45,3 $\pm$ 1,82	0,87 $\pm$ 0,04	1,69 $\pm$ 0,09	1148 $\pm$ 14,2	38,4 $\pm$ 1,33	0,57 $\pm$ 0,06
				$p_{1-5} < 0,01$	$p_{1-5} < 0,01$	$p_{1-5} < 0,01$	$p_{1-5} < 0,05$
1,5 мес.	31,9 $\pm$ 6,36	66,5 $\pm$ 8,58	2,08 $\pm$ 0,44	1,12 $\pm$ 0,03	$p_{4-5} < 0,01$	$p_{4-5} < 0,01$	0,35 $\pm$ 0,008
(1 месяц лечения)			$p_{5-6} < 0,05$	$p_{1-6} < 0,01$	355 $\pm$ 12,2	11,6 $\pm$ 0,73	$p_{5-6} < 0,05$
				$p_{5-6} < 0,02$	$p_{5-6} < 0,01$	$p_{5-6} < 0,01$	

Таблица 3

Функциональные характеристики циркулирующих лейкоцитов на разных этапах естественного развития туберкулеза у морских свинок и при его лечении (на млн. клеток; $M \pm m$)

Сроки после заражения	НСТ-тест, ед. опт. плот.			МДА, нмоль	СОД, мЕ	Каталаза, мг H_2O_2	ФАТ, нг
	спонтанный	стимулированный	КС				
Здоровый контроль	38,5 $\pm$ 5,89	95,3 $\pm$ 23,5	2,47 $\pm$ 0,45	0,92 $\pm$ 0,1	350 $\pm$ 4,6	14,6 $\pm$ 1,03	0,076 $\pm$ 0,03
1 сутки	53,2 $\pm$ 3,87	59,8 $\pm$ 7,41	1,11 $\pm$ 0,1	1,12 $\pm$ 0,09	620 $\pm$ 20,8	26,5 $\pm$ 1,0	0,35 $\pm$ 0,026
			$p_{1-2} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,02$	$p_{1-2} < 0,01$
1 неделя	61,5 $\pm$ 12,4	119,6 $\pm$ 29,6	1,94 $\pm$ 0,62	1,76 $\pm$ 0,09	264 $\pm$ 8,3	43,5 $\pm$ 1,04	0,36 $\pm$ 0,05
				$p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-3} < 0,01$
2 недели	69,9 $\pm$ 10,43	143,4 $\pm$ 41,6	2,05 $\pm$ 0,38	$p_{2-3} < 0,02$	$p_{2-3} < 0,01$	$p_{2-3} < 0,01$	0,22 $\pm$ 0,01
				2,16 $\pm$ 0,15	303 $\pm$ 16,9	9,3 $\pm$ 1,52	$p_{1-4} < 0,02$
				$p_{1-4} < 0,01$		$p_{1-4} < 0,05$	$p_{3-4} < 0,1$
1,5 мес.	60,0 $\pm$ 7,62	98,3 $\pm$ 35,0	1,63 $\pm$ 0,36	1,8 $\pm$ 0,37	705 $\pm$ 9,6	9,6 $\pm$ 0,83	0,53 $\pm$ 0,08
					$p_{1-5} < 0,01$	$p_{1-5} < 0,02$	$p_{1-5} < 0,01$
					$p_{4-5} < 0,01$		$p_{4-5} < 0,02$
1,5 мес.	40,2 $\pm$ 4,22	93,4 $\pm$ 11,3	2,32 $\pm$ 0,16	1,0 $\pm$ 0,14	592 $\pm$ 10,4	9,1 $\pm$ 0,44	0,28 $\pm$ 0,02
(1 месяц лечения)					$p_{1-6} < 0,01$	$p_{1-6} < 0,05$	$p_{1-6} < 0,01$
					$p_{5-6} < 0,01$		$p_{5-6} < 0,05$

максимальное раздражение клеток *in vivo* с полной утратой способности отвечать на дополнительную стимуляцию, а в терминальный период реакция в стимулированном НСТ-тесте становилась парадоксальной. После месячного курса ХТ функциональные резервы смешанной клеточной популяции полностью восстанавливались и реализовывались на более высоком уровне по сравнению с контролем.

В отличие от чистой фракции АМ, на всех сроках естественного развития экспериментального туберкулеза содержание (т.е. интенсивность синтеза) ФАТ в общем пуле клеток бронхоальвеолярного пространства достоверно увеличивалось, нормализуясь только после проведенной ХТ.

Активность системы АОЗ принципиально изменялась так же, как и в чистой фракции АМ, достигая огромных значений в терминальный период инфекции, но тенденция к ее нормализации после курса ХТ была более значительной.

Поскольку в цитограмме БАС на всех сроках исследования доминирующей фракцией оставались АМ, большая выраженность и продолжительность реакций, обеспечивающих бактерицидный потенциал фагоцитов в смешанной популяции клеток БАС, объяснялась, видимо, не наличием значительного числа других фагоцитов, а межклеточными взаимодействиями АМ с присутствовавшими в БАС лимфоцитами. Представляется вероятным, что важным посредником этого взаимодействия мог оказаться ФАТ, синтез которого в фагоцитах индуцируется белком, продуцируемым стимулированными лимфоцитами [16].

Циркулирующие нейтрофилы, несмотря на интенсивное раздражение *in vivo*, документированное высокими значениями базального НСТ-теста, до конца наблюдения не утрачивали способности развивать кислородный взрыв при встрече со специфическим объектом фагоцитоза, что сочеталось в них с резким нарастанием синтеза ФАТ (табл.3). При этом интенсивность процессов ПОЛ в циркулирующих нейтрофилах нарастала в гораздо большей степени, чем в легочных фагоцитах, а мобилизация системы АОЗ была менее выраженной и в целом недостаточной, поскольку на всех сроках исследований в клетках отмечался высокий уровень МДА.

Таким образом, из всех сравниваемых типов клеток наиболее potentными с точки зрения сохранения бактерицидного потенциала в условиях естественного развития туберкулеза у чувствительных к нему животных оказались циркулирующие нейтрофилы. При этом мы имели дело не с чистой фракцией нейтрофилов, а с популяцией клеток, содержащей около 10% лимфоцитов, способных индуцировать в нейтрофилах синтез ФАТ [16], в свою очередь обладающего способностью обусловить функциональную мобилизацию клеток [12,17].

Заключение

У высоко чувствительных к туберкулезу животных при введении в организм МБТ первыми функциональный удар принимают на себя АМ, способные осуществить свой бактерицидный эффект, реализуемый посредством кислородного взрыва, только в процессе взаимодействия со стимулированными лимфоцитами. Важным фактором функциональной мобилизации АМ служит интенсификация в них синтеза ФАТ, также обусловленная процессом межклеточных взаимодействий. К моменту появления специфических туберкулезных изменений в легких функциональные резервы бактерицидной защиты в АМ оказываются полностью исчерпанными и в дальнейшем клетки начинают работать на самосохранение путем наращивания мощности системы АОЗ, тем самым косвенно способствуя размножению МБТ. Большинство указанных изменений в значительной степени нивелируется после курса специфической ХТ. В отличие от легочных фагоцитов, циркулирующие нейтрофилы на всех этапах развития экспериментального туберкулеза сохраняли свой бактерицидный потенциал, что сочеталось в них с резко возросшим синтезом ФАТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аладышева Ж.И. Клиническое значение фактора активации тромбоцитов у больных туберкулезом легких: Дис. канд. мед. наук.— М., 1994.— С.40—48.
2. Аладышева Ж.И., Каминская Г.О. // Пробл. туб.— 1995.— № 2.— С.20—23.
3. Бабенко Г.А., Гойнацкий М.Н. // Лаб. дело.— 1976.— № 3.— С.157—158.
4. Грачева М.П. // Журн. микробиол.— 1984.— № 2.— С.87—88.
5. Каминская Г.О., Аладышева Ж.И. // Вестн. РАМН.— 1995.— № 7.— С.45—48.
6. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1983.
7. Модель Л.М. Биология туберкулезных микобактерий и иммунология туберкулеза.— М., 1958.— С.174—175.
8. Подосинников И.С., Нилова Л.Г., Бабченко Л.В. и др. // Лаб. дело.— 1981.— № 8.— С.470—486.
9. Стальная И.Д., Гаршвили Т.Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича.— М., 1977.— С.66—68.
10. Хоменко А.Г. // Пробл. туб.— 1995.— № 1.— С.4—8.
11. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. // Вопр. мед. химии.— 1977.— Т.23, № 5.— С.712—716.
12. Chung K.C., Barnes P.J. // Postgrad. med. J.— 1989.— Vol.65.— P.420—421.
13. Cohen A.B., Cline M.J. // J. clin. Invest.— 1971.— Vol.50.— P.1390—1391.
14. Deshpande R.G., Khan M.B., Bhat D.A., Navalkar R.G. // Tubercle.— 1993.— Vol.74.— P.388—394.
15. Foa R., Bussolino F., Ferrando M.L. et al. // Cancer Res.— 1985.— Vol.45.— P.4483—4485.
16. Henderson W.R. // Amer. Rev. respir. Dis.— 1991.— Vol.143.— P.S86—S90.
17. McManus L.M., Deavers S.I. // Clin. Chest. Med.— 1989.— Vol.10.— P.107—118.

Поступила 25.12.95.

А.М.Убайдуллаев, К.С.Казаков, Р.Б.Черник, Ш.М.Саидова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

НИИ фтизиатрии и пульмонологии им.Ш.А.Алимова МЗ РУз, г.Ташкент

DETERMINATION OF GENETIC MARKERS FOR PREDICTION OF LUNG TUBERCULOSIS SEVERITY

A.M.Ubaydullaev, K.S.Kazakov, R.B.Chernic, Sh.M.Saidova

S u m m a r y

Prediction of tuberculosis process severity was performed by comparison of clinical course and some genetic markers in blood and urine, such as haptoglobin (Hp) phenotype, activity of erythrocyte glucoso- 6-phosphate-dehydrogenase (G-6-PDG) and phenotyping according to INK inactivation rate.

Combinations of genetic markers were found which were encountered more frequently in patients with severe course of disease. These combinations were called unfavourable, such as homozygous haptoglobin type, feeble inactivator, low G-6-PDG activity. And favourable combinations were found which were encountered in mild tuberculosis course, such as heterozygous haptoglobin type, potent inactivator, normal G-6-PDG activity.

Р е з ю м е

Прогнозирование тяжести течения туберкулезного процесса проводилось путем сопоставления клинического течения заболевания и определения генетических маркеров крови и мочи: фенотип гаптоглобина (Нр), активность эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и фенотипирование по скорости инактивации препаратов ГИНК.

Найдены сочетания генетических маркеров, которые чаще встречаются в группе больных с тяжелым течением заболевания, названные неблагоприятными сочетаниями (гомозиготный тип гаптоглобина, слабый инактиватор, низкая активность Г-6-ФДГ) и благоприятные сочетания, которые чаще встречаются при легком течении туберкулезного процесса (гетерозиготный тип гаптоглобина, сильный инактиватор, нормальная активность Г-6-ФДГ).

Несмотря на внедрение во фтизиатрическую практику большого количества противотуберкулезных препаратов, растет число больных, наблюдаемых в III и VII А группах диспансерного учета, то есть больных с большими остаточными изменениями в легких [3], и наблюдается увеличение тяжелого течения болезни [4]. Это приводит к необходимости определения признаков, способных информировать врача о возможности неблагоприятного течения данного заболевания.

В организме человека присутствует ряд генетически обусловленных факторов, которые принимают участие в гомеостазе, оказывая влияние на восприимчивость к болезням, в том числе и к туберкулезу [7,9]. Это вызывает интерес к изучению взаимосвязи сцепленности генетических маркеров, в частности эритроцитарных и лейкоцитарных факторов крови, с вероятностью развития, особенностями течения и исхода туберкулезного процесса в легких. Один из генетических маркеров, сывороточный гаптоглобин (Нр), обладает генетически детерми-

рованным полиморфизмом, обнаруженным О.Смитхис [10]. Три фенотипа Нр определяются двумя аллельными генами Нр 1 и Нр 2, комбинация которых образует 2 гомозиготных варианта (Нр 2-2 и Нр 1-1) и 1 гетерозиготный (Нр 2-1). Есть мнение, что особенности белка, кодируемого Нр 2, обеспечивают организм устойчивостью к ряду заболеваний [2].

Индивидуальная чувствительность к лекарствам в такой же степени принадлежит к фенотипу человека. Выявление слабого инактиватора предполагает повышенную предрасположенность к затяжному течению болезни [5].

Целью нашего исследования являлось прогнозирование тяжести течения туберкулезного процесса путем сопоставления клинического течения заболевания и определения ассоциации генетических маркеров крови и мочи. Были исследованы фенотипы Нр крови, активность эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и фенотипирование по скорости инактивации препаратов ГИНК в моче.

Четкая наследуемость и неизменяемость генети-

чески обусловленных маркеров на протяжении жизни индивидуума служат основанием для использования их в качестве критериев развития, особенности течения и исхода туберкулезного процесса в легких.

Обследовано 236 больных туберкулезом легких, находящихся на стационарном лечении, в возрасте от 20 до 55 лет. Женщин было 70, мужчин — 166. Впервые выявленных было 132 больных активным туберкулезом легких. У 104 больных туберкулез рецидивировал. Очаговый туберкулез был у 60 больных, из них в фазе инфильтрации — 50, распада — 10 больных. С инфильтративным туберкулезом — 113, из них в фазе распада — 69, распада и обсеменения — 44. С фиброзно-кавернозным туберкулезом 63 больных: в фазе инфильтрации — 10, обсеменения — 36, инфильтрации с обсеменением — 17. Бактериовыделители составили 113 (48,3%) больных.

В сыворотке крови фенотипы Нр исследовали с применением метода электрофореза в полиакриламидном геле [6], эритроцитарную активность Г-6-ФДГ исследовали по методу Glohru [8]. Среди здоровых лиц активность Г-6-ФДГ составила $73 \pm 0,13$ ммоль/10⁹ эрит., пониженной оценивалась от 72 до 61 ммоль/10⁹ эрит. Дефицит расценивался при снижении активности на 15%, т.е. ниже 60 ммоль/10⁹ эрит. Повышенной оценивали активность от 74 ммоль/10⁹ эрит. и выше. Фенотипирование инактивации ГИНК проводили по методу Л.И.Гребенника в модификации Г.О.Каминской [1]. Слабость инактиватора оценивали по выделению активного ГИНК в моче от 13% и более, сильного — менее 13%.

Все обследуемые больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные (107) с тяжелым течением туберкулезного процесса (инфильтративная и фиброзно-кавернозная формы в фазе распада или инфильтрации и обсеменения, с выраженной интоксикацией, бактериовыделением, а также с низкой степенью эффективности лечения). Значительное рассасывание — всего 10,7% больных, без динамики — 18,7%, прогрессирование — у 12,7% больных. К концу лечения очаги с фиброзом

Таблица 1
Частота встречаемости фенотипов Нр среди больных с разным течением туберкулеза легких

Группы больных	Обозначения	Фенотипы гаптоглобина		
		Нр-1	Нр-2	Нр 1-1
Здоровые	%	50,6	39,1	10,4
1-я группа	n	24	71	12
Туберкулез легких с тяжелым течением	%	22,4±2,8	66,3±6,6	11,2±1,9
n=107	p	<0,01	<0,01	<0,5
2-я группа	n	75	46	8
Туберкулез легких с легким течением	%	50±3,2	36±3,4	6,0±0,7
n=129	p	<0,5	<0,5	<0,01

наблюдались у 9%, санирование каверны — у 16%, очаговые тени сохранялись у 19% больных.

Во 2-ю группу вошли больные (129 чел.) с легким течением туберкулезного процесса — с очаговым, инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в фазе инфильтрации, без бактериовыделения и со слабо выраженной интоксикацией. У этой группы больных наблюдалась удовлетворительная эффективность лечения. Так, значительное рассасывание процесса было у 24,3% больных, улучшение — у 43%, без динамики — всего у 5,4%, а прогрессирование не наблюдалось вообще. Исход лечения также был намного лучше по сравнению с 1-й группой. Так, очаговые тени сохранялись у 6%, санирование каверны — у 27%, а очаги с фиброзом — у 40% больных.

При изучении распределения фенотипов Нр среди больных туберкулезом легких было установлено, что фенотип Нр 2-2 чаще встречался среди больных 1-й группы с тяжелым течением процесса (в 66,3% случаев) — табл.1.

У больных с тяжелым течением туберкулеза легких гомозиготные фенотипы встречаются гораздо чаще, чем у больных с легким течением болезни. Среди больных 2-й группы преобладают носители гетерозиготного фенотипа Нр 2-1 (58,1%).

При изучении активности Г-6-ФДГ установлено,

Таблица 2
Частота встречаемости различной активности Г-6-ФДГ у больных с разным течением туберкулеза легких

Группы больных	Нормальная		Повышенная		Пониженная		Дефицит	
	абс, ммоль/10 ⁹ эрит.	%	абс, ммоль/10 ⁹ эрит.	%	абс, ммоль/10 ⁹ эрит.	%	абс, ммоль/10 ⁹ эрит.	%
1 группа — туберкулез легких с тяжелым течением n=107	29	27,2±6,3	11	10,7±2,7	47	43,9±4,2	20	18,0±2,8
2 группа — туберкулез легких с легким течением n=129	69	54,0±11,7	25	20,0±2,6	23	18,1±3,3	12	8,0±1,3

Таблица 3

Частота встречаемости типа инактивации ГИНК у лиц с разным течением туберкулеза легких

Группы больных		Тип инактивации	
		слабый	сильный
Туберкулез легких с тяжелым течением	<i>n</i>	73	34
	%	68,5±6,2	31,5±2,2
<i>n</i> =107			
Туберкулез легких с легким течением	<i>n</i>	35	94
	%	27,7±2,6	72,3±9,8
<i>n</i> =129			

что пониженная активности встречается почти у половины больных с тяжелым течением туберкулеза по сравнению с 10% — у пациентов с легким течением туберкулеза (табл.2). Больных с дефицитом Г-6-ФДГ среди больных 1-й группы в 2 раза больше по сравнению со 2-й группой.

Нормальная активность фермента наблюдается более чем у 50% больных с легким течением туберкулеза легких, в то время как в 1-й группе — только у 27% больных.

В литературе большое значение придается скорости инактивации ГИНК как генетическому маркеру. У слабых инактиваторов чаще наблюдается тяжелое течение туберкулеза (табл.3) по сравнению с больными с легким течением (27%). Среди лиц с легким течением туберкулеза легких преобладают больные с сильной инактивацией (72,3%)

Следовательно, при тяжелом течении туберкулеза легких чаще всего встречаются гомозиготные фенотипы, низкая активности Г-6-ФДГ и слабый инактиватор. При легком течении туберкулеза легких чаще всего встречаются гетерозиготный фенотип Нр, нормальная или повышенная активность Г-6-ФДГ и сильный инактиватор.

Как видно из полученных данных, интерес представляет исследование нескольких генетических маркеров крови с целью выявления индивидуумов, наиболее склонных к тяжелому течению туберкулезного процесса. Комплекс генетических маркеров поз-

воляет определить ряд комбинаций, которые дают возможность выявить контингент лиц, склонных к благоприятному или неблагоприятному течению туберкулеза легких.

При анализе частоты встречаемости этих сочетаний у больных туберкулезом легких мы установили, что абсолютно благоприятные сочетания встречаются довольно редко и только среди больных с легким течением туберкулеза (20%) — табл.4. Абсолютно неблагоприятные сочетания в 2,5 раза чаще встречаются среди больных с тяжелым течением туберкулезного процесса, чем среди больных с легким течением туберкулеза. Аналогичная частота встречаемости — относительно неблагоприятных сочетаний среди этого контингента больных (см.табл.4).

Нами были найдены сочетания генетических маркеров, которые достоверно чаще встречаются в группе больных с легким и тяжелым течением туберкулезного процесса. Так, нами определено благоприятное сочетание генетических маркеров (сильный инактиватор, нормальная или повышенная активность Г-6-ФДГ, Нр 2-1), относительно благоприятное сочетание маркеров, когда встречаются два показателя из трех благоприятных. К абсолютно неблагоприятным сочетаниям относятся слабый инактиватор, гомозиготный фенотип Нр 2-2 или Нр 1-1, низкая активность Г-6-ФДГ; относительно неблагоприятное сочетание, когда встречаются два показателя из трех неблагоприятных.

При наличии у больного ассоциации фенотип Нр 2-1, нормальная или повышенная активность Г-6-ФДГ, тип инактивации сильный, или два из трех перечисленных показателей, туберкулезный процесс чаще протекает более благоприятно, с хорошей динамикой и хорошим исходом заболевания, в то время как обладатели ассоциации фенотипа Нр 2-2 ($p<0,01$), пониженной активности Г-6-ФДГ или дефицита и типа инактивации слабого, доминируют (66%) среди больных с затяжным и осложненным течением туберкулезного процесса.

Таким образом, результаты исследования дают основание утверждать, что изучение генетических

Частота встречаемости различных сочетаний генетических маркеров при туберкулезе легких

Таблица 4

Группы больных			Абсолютно благоприятное сочетание	Относительно благоприятное сочетание	Абсолютно неблагоприятное сочетание	Относительно неблагоприятное сочетание
Туберкулез легких с тяжелым течением	<i>n</i>	—	—	9	9	16
	%			26,4±3,1	20,4±1,6	47,0±6,4
<i>n</i> =107	<i>p</i>			<0,02	<0,01	<0,02
Туберкулез легких с легким течением	<i>n</i>	4	4	8	2	6
	%	20,2±2,4	20,2±2,4	40,0±2,8	10,0±0,8	30,0±3,9
<i>n</i> =129	<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05

маркеров, таких как тип гаптоглобина, тип инактивации ГИНК и активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, может быть использовано в целях прогнозирования тяжелого течения туберкулезного процесса.

Выводы

1. Найдены сочетания генетических маркеров, которые чаще встречаются в группе больных туберкулезом легких с тяжелым течением заболевания, названные неблагоприятными сочетаниями - гомозиготный тип гаптоглобина, слабый инактиватор, низкая активность Г-6-ФДГ, и благоприятные сочетания, которые чаще встречаются при легком течении туберкулезного процесса — гетерозиготный тип гаптоглобина, сильный инактиватор, нормальная активность Г-6 ФДГ.

2. Определение сочетания названных выше генетических маркеров может быть использовано с целью прогнозирования тяжести течения процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенник Л.И. Об определении производных гидразида изоникотиновой кислоты и продуктов их превращения в организме // Пробл. туб.— 1961.— № 4.— С.69—71.
2. Ивашкина Т.Д. Роль некоторых наследственно обусловленных белков при заболеваниях органов дыхания у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук.— М., 1973.
3. Коломиец В.Г. Возможность прогноза рецидива с учетом использования генетических маркеров // Всесоюзный съезд мед. генетиков, 2-й.— Алма-Ата, 1991.— С.206—207.
4. Краснов В.А. Клиническое течение и исходы рецидивов // Пробл. туб.— 1993.— № 5.— С.14—16.
5. Лилин Е.Т., Грибников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармацевтику.— М., 1984.
6. Осина Н.А. Типирование гаптоглобина методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) // Лаб. дело.— 1982.— № 8.— С.463—466.
7. Федосеева С.В., Юсупова М.М., Чуканова В.П., Поспелов Л.Е. Течение инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от генотипа больного // Пробл. туб.— 1993.— № 2.— С.8—10.
8. Lührig / Цит. по: Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии.— М., 1965.— С.12—14.
9. Miang Z.F. et al. // Tissue Antigens.— 1983.— Vol.22.— P.86—88.
10. Smithies O. // Biochem. J.— 1995.— Vol.61.— P.62.

Поступила 01.10.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-0025-085.357.45.032.23

А.А.Визель, М.Ф.Яушев, И.Н.Халфиев, И.Н.Папкова

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО СТЕРОИДА ИНГАКОРТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета Минздрава РФ

THE INHALED STEROID INGAKORT IN COMPLEX THERAPY OF INFILTRATIVE LUNG TUBERCULOSIS

A.A.Vizel, M.F.Yaushev, I.N.Khalfiev, I.N.Papkova

Summary

The problem of inhaled steroids administration in respiratory tuberculosis is being discussed whereas systemic prednisolone is a standard component of pathogenic therapy of active lung tuberculosis. This study shows research results for inhaled steroid Ingakort compared with oral prednisolone in lung tuberculosis patients with airway limitation syndrome. The results permit to approve that Ingakort in daily dose of 1000 mcg is safe concerning exacerbation of the specific process for the patients studied. Such treatment is accompanied by improvement of bronchial passability and sensitivity to broncholytic drugs.

Резюме

Вопрос о применении ингаляционных стероидов при туберкулезе органов дыхания дискутируется, тогда как системный прием преднизолона является стандартным компонентом патогенетической терапии активного туберкулеза. В работе представлены результаты изучения ингаляционного стероида Ингакорта в сравнении с приемом внутрь преднизолона у больных туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом. Результаты исследования позволяют утверждать, что применение Ингакорта в су-

точной дозе 1000 мкг в исследованной группе безопасно в плане обострения специфического процесса, а главное — сопровождается улучшением состояния бронхиальной проходимости и чувствительности к ингаляционным бронхолитическим средствам.

Применение ингаляционных стероидов в качестве базисной терапии бронхиальной астмы стало стандартом, а в клинике хронической обструктивной болезни легких — терапией выбора ("Стандарты диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких" МЗ РФ, 1998). По данным О.Ю. Лакоцениной и др. [2] лечение больных ХОБ ингаляциями ингакорта по 500 мкг 2 раза в сутки в течение 3 месяцев достоверно увеличивало параметры форсированного выдоха. В Германии в 1996 году был проведен анализ 12-месячного лечения беклометазоном диопропионатом в ингаляциях по 400 мкг в сутки больных силикозом в сочетании с эозинофильным бронхитом. Был получен хороший клинический эффект, при этом случаев эксацербации туберкулеза отмечено не было (Bando T. et al., 1997). Применение системных глюкокортикоидов в патогенетической терапии больных туберкулезом известно давно и на фоне интенсивной химиотерапии считается безопасным. Имеется положительный опыт лечения ингакортом под прикрытием изониазидом больных ХОБ из VII группы диспансерного учета [1]. Лечение бронхиальной астмы у больных туберкулезом ингаляционными стероидами на фоне химиотерапии не привело к потере контроля над специфическим процессом [7].

С целью оценки влияния ингаляционного кортикостероида на бронхиальную проходимость, клинику больных инфильтративным туберкулезом легких анализировалась динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД), визуальный аналог одышки (BAO) в период приема 1000 мкг/день ингакорта.

Бронхиальную проходимость оценивали по показателям кривой поток—объем форсированного выдоха, общей плетизмографии на аппаратном комплексе MasterLab Bodi / CompactLab фирмы "Erich Jager" по стандартной методике. Анализировали следующие показатели спирометрии; ЖЕЛ, ОФВ₁, скоростные показатели выдоха ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅.

Исследования проводились в утренние часы. Показатели ФВД оценивали в первый день в исходном состоянии и через 15 минут после ингаляции 2 стандартных доз вентолина, во второй день после ингаляции атровента и в третий до и через 4 часа после ингаляции 4 доз (1000 мкг) ингакорта.

Динамику изменения ФВД оценивали на 7-й, 14-й и 30-й день с момента назначения ингакорта (1000 мкг/день). В те же дни для оценки обратимости обструкции проводилась проба с вентолином.

Для увеличения дозы препарата, поступающего в дыхательные пути, и уменьшения его побочного действия ингакорт ингалировали через спейсер.

Динамику показателей оценивали путем сравнения исходных данных с данными на момент обследо-

вания в процентах от исходного. Должные величины рассчитывались по Р.Ф. Клементу (1987).

Для обработки полученной информации была использована программа Microsoft Excel 7.0, позволявшая провести статистическую обработку полученных данных методами вариационной статистики и корреляционного анализа.

Нами было изучено влияние курса терапии ингакортом (1000 мкг/день, 30 дней) на фоне 2—3 месячной базисной противотуберкулезной терапии на бронхиальную проходимость у 19 больных инфильтративным туберкулезом легких с умеренной бронхиальной обструкцией. Исходные данные исследования ФВД составили для ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, соответственно 76,4±3,9; 66,8±4,4; 54,3±4,1; 47,8±4,6; 40,8±4,3 % должн. Было обследовано 17 мужчин и 2 женщины, средний возраст 45,1±3,1 года. Микобактерии туберкулеза выявлены у 8 человек. В среднем было поражено 2,8±0,4 сегмента. 11 больных имели жалобы на одышку, кашель с мокротой был у 17 больных. У 9 пациентов на фоне инфильтрации рентгенологически определялся распад легочной ткани, СОЭ составила 30,6±5,7 мм/ч, количество лейкоцитов 7,6±0,8 ·10⁹/л.

В контрольную группу вошли 20 больных инфильтративным туберкулезом. Среди них 18 мужчин и 2 женщины, средний возраст которых был 44,0±6,2 года. Микобактерии туберкулеза выявлены у 15 человек. Объем поражения составил 3,0±0,5 сегмента. 8 больных имели жалобы на одышку, кашель с мокротой был у 15 больных. У 14 больных на фоне инфильтрации рентгенологически определялся распад легочной ткани, СОЭ составила 52,5±6,1 мм/ч, количество лейкоцитов периферической крови 12,3±1,4·10⁹/л. Больные получали преднизолон per os на фоне противотуберкулезной терапии. В течение первых дней достигалась доза 20 мг, которая снижалась в течение 4 или 6 недель. Оценка показателей проводилась через месяц после начала курса лечения преднизолоном (средняя суммарная доза преднизолона на 1 пациента составила 330 мг).

Выбор больных инфильтративным туберкулезом вызван преимущественно обратимым функциональным характером обструктивных нарушений вентиляции на ранних этапах туберкулезного процесса, в связи с чем сохраняется потенциальная возможность полного, стойкого восстановления бронхиальной проходимости больного в процессе патогенетической терапии.

Для оценки обратимости бронхиальной обструкции проведены острые пробы с атровентом и вентолином (табл. 1), которые выявили прирост показателей бронхиальной проходимости. Причем бронхолитический эффект от атровента был более выражен в

Рисунки к статье

*Глазков П.Б., Миткина Е.Н,
Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э.,
Сабетский В.А., Орлов А.В., Баранов В.С.*

**ВЗАИМООТНОШЕНИЯ
ГЕНОТИП-ФЕНОТИП
У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ
И РАЗРАБОТКА
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОСНОВ
ГЕНОТЕРАПИИ ЭТОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ.**

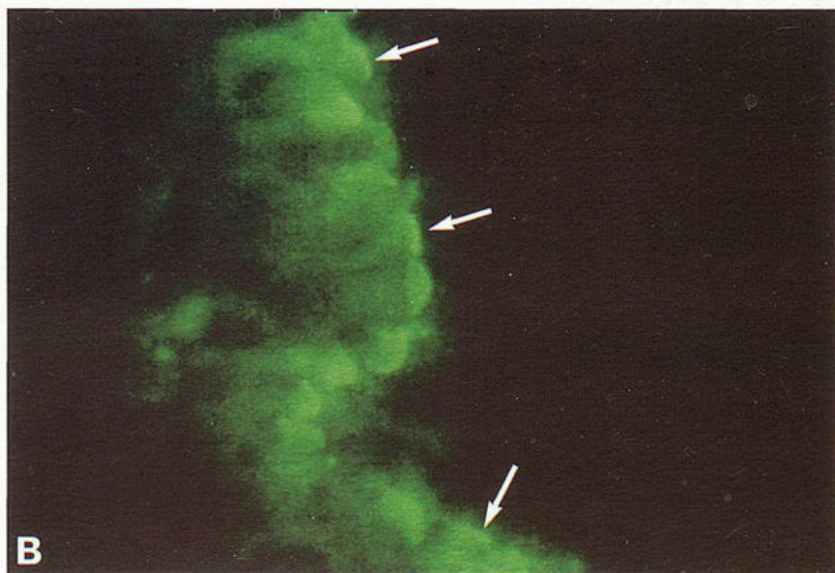
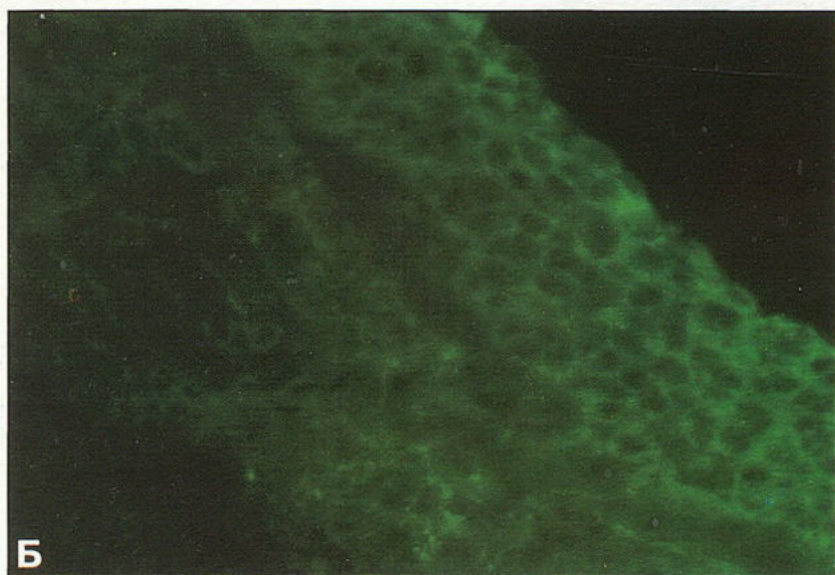


Рис.2. Локализация CFTR белка в назальном эпителии в норме и у больных МВ с различными генотипами:

А — $\text{delF508}/1366\text{del5}$; Б — $\text{delF508}/\text{delF508}$;
В — норма (стрелками показана локализация CFTR в апикальной мембране реснитчатых клеток назального эпителия). Увеличение 1000.

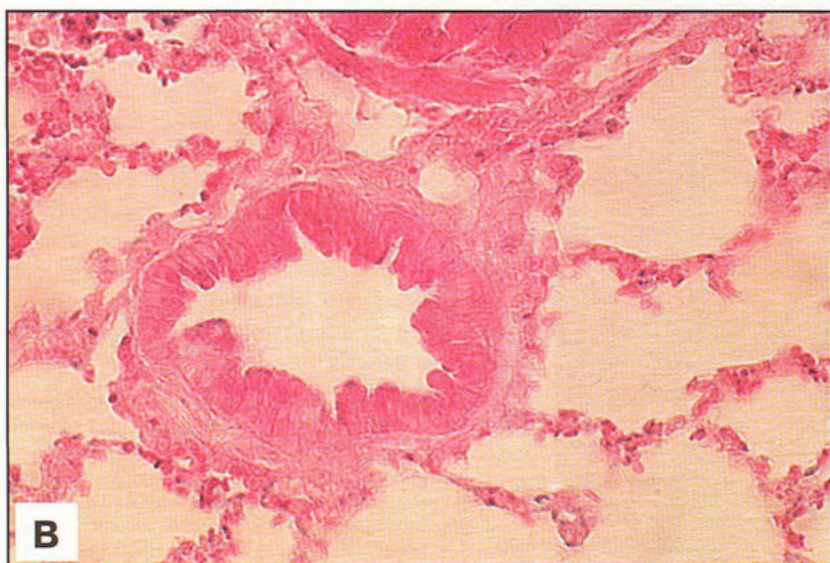
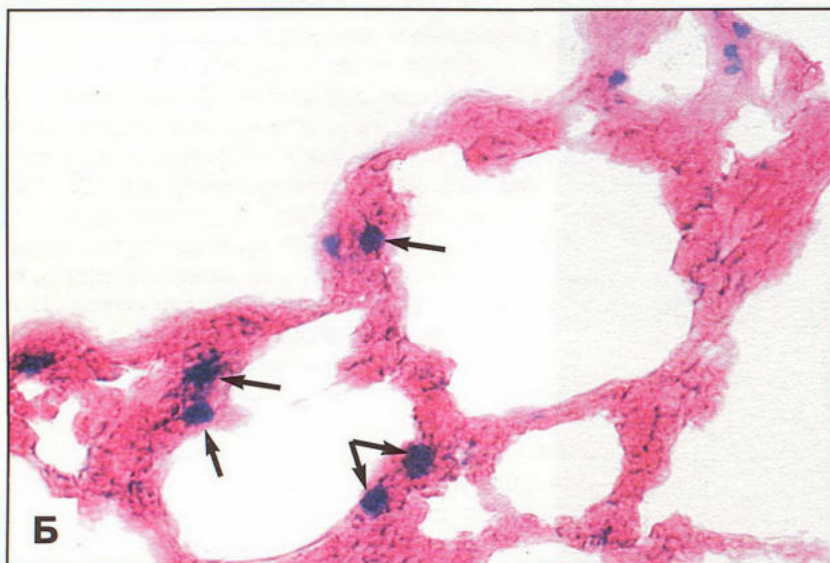


Рис.4. Гистохимическое выявление β -галактозидазы на криостатных срезах легкого через 14 дней после внутриназального введения комплексов МФ-2/pCMV-LacZ (А), МФ-2/pCMV-nlsLacZ (Б). (В) — контроль. Локализация позитивного β -галактозидазного сигнала показана стрелками. А — увеличение 500, Б и В - увеличение 400.

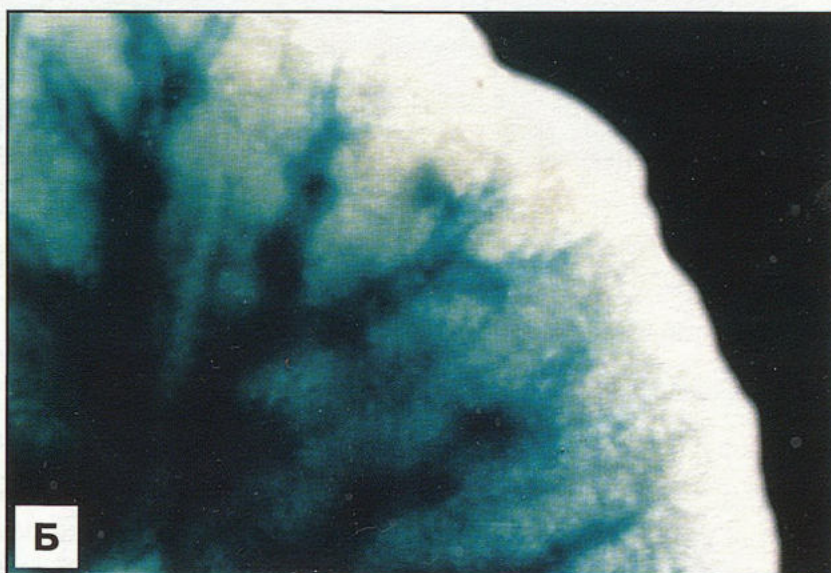
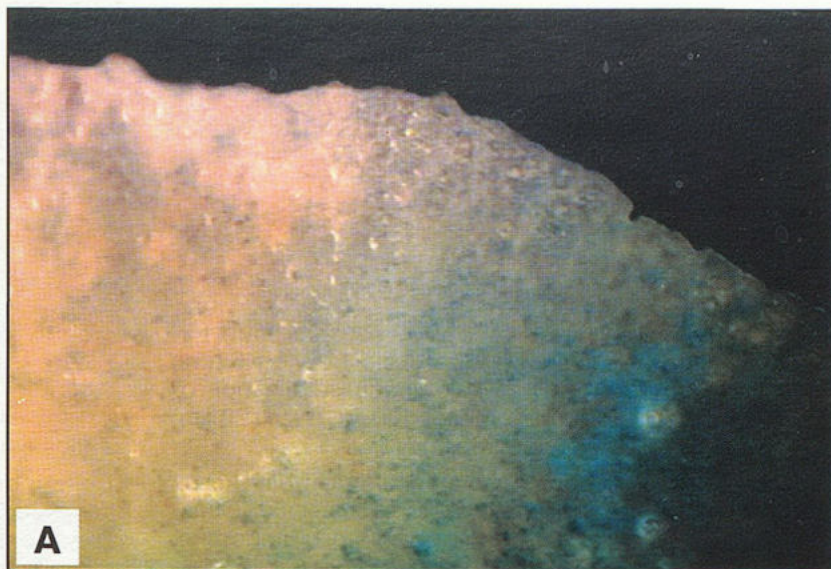


Рис.5. Выявление β -галактозидазы на тотальных препаратах легкого через 14 дней после внутриназального введения комплексов МФ-2/pCMV-nlsLacZ (А) и МФ-2/pCMV-LacZ (Б). (В) — контроль. На рис. 5 (А) четко виден позитивный β -галактозидазный сигнал в виде отдельных синих точек, а на рис.5.(Б) в виде рисунка бронхиального дерева легких. Увеличение 60.

СУМАМЕД® — три легких шага

(азитромицин дигидрат)

Состав и лекарственная форма. Азитромицин дигидрат выпускается в виде таблеток по 125 мг N6 и по 500 мг N3, капсул 250 мг N6, порошка для приготовления суспензии, содержащей 100 мг/5 мл (20 мл) N1 или 200мг/5мл (20 мл и 30 мл) N1.

Фармакологические свойства: представитель новой группы макролидных антибиотиков — азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Подавляет биосинтез белков микроорганизма, связываясь с 50S-субъединицей рибосомы. Активен в отношении ряда грамположительных (исключая бактерии, устойчивые к эритромицину), грамотрицательных микроорганизмов и внутриклеточных микроорганизмов (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* и *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi*).

Фармакокинетика. При приеме внутрь сумамед хорошо всасывается и быстро распределяется по всему организму, достигая в тканях высоких концентраций. Обладает длительным периодом полувыведения и медленно выделяется из тканей. Указанные свойства определяют возможность однократного приема препарата в сутки в течение 3 дней. Хорошее проникновение внутрь клеток и накопление в фагоцитах, с помощью которых азитромицин транспортируется к месту инфекции, способствует повышению эффективности азитромицина.

Выделяется в основном с желчью в неизмененном виде, небольшая часть выводится почками.

Показания к применению:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции, передающиеся половым путем.

Противопоказания: повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам.

Способ применения и дозы. Сумамед применяется перорально 1 раз в сутки за 1 час до или через 2 часа после еды (одновременный прием с пищей снижает всасываемость азитромицина).

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (исключение — хроническая мигрирующая эритема):

- взрослым — 500 мг ежедневно в течение 3 дней;
- детям — суспензия 10 мг/кг массы тела, таблетки по 125 мг:

- детям от 10 до 20 кг — 1 таблетка в день;
- детям от 21 до 30 кг — 2 таблетки (250 мг) однократно. Курс лечения — 3 дня;

Детям с массой свыше 45 кг назначают дозы, рекомендованные для взрослых.

Хроническая мигрирующая эритема: 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 20 мг/кг массы тела в 1-й день, затем по 10 мг/кг массы тела со 2-го по 5-й день. В случае пропуска приема 1 дозы препарата следует пропущенную дозу принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 часа.

Заболевания, передающиеся половым путем: 1000 мг одновременно.

Предостережения при приеме и взаимодействия с другими препаратами:

- с осторожностью назначать детям с тяжелыми нарушениями функции почек и печени;
- соблюдать интервал (не менее 2 часов) между приемом препарата и антацида,
- обращать внимание на одновременный прием препарата с теофиллином, терфенадином, варфарином, карбамазепином, фенитоином, триазоламом, дигоксином, эрготамином, циклоспорином, т.к. макролидные антибиотики могут усиливать эффект вышеуказанных препаратов (к настоящему моменту взаимодействия азитромицина с указанными препаратами не наблюдались).

В отличие от большинства макролидов азитромицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома P-450.

Побочное действие. Побочные реакции встречаются редко (со стороны ЖКТ — вздутие, тошнота, рвота, понос, боль в животе и кожные высыпания; обратимое умеренное повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и в редких случаях нейтрофилия и эозинофилия. Измененные показатели возвращаются к границам нормы через 2—3 недели после прекращения лечения).

Передозировка. В случае передозировки азитромицина, которая при приеме макролидных антибиотиков проявляется в виде временной потери слуха, сильной тошноты, рвоты и поноса, следует вызвать рвоту и по возможности скорее обратиться к врачу.

Срок годности и условия хранения: 3 года при комнатной температуре (15—25° С) в недоступном для детей месте.



P L I V A



Сумамед®

азитромицин

1 - 2 - 3 Три легких шага

Единственный пероральный
антибиотик, который
принимают 1 раз в сутки
в течение только трех дней
при лечении инфекций
дыхательных путей



ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ

 **PLIVA**

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В МОСКВЕ: 117330, Ломоносовский пр-т, 38/72. Тел/факс: 143-0390, 232-1549.



Современный подход к подавлению кашлевого рефлекса

до
3
раз
в день



**Эффективное
противокашлевое средство
периферического действия**



**Исключительно
хорошая переносимость**



**Удобное
индивидуальное дозирование**



**Великолепная сочетаемость с антибиотиками
и другими часто используемыми средствами**



**Рекомендован как взрослым, так и детям
в возрасте от двух лет**



ЛЕВОДРОПРОПИЗИН

ЛЕВОПРОНТ

Для эффективного подавления кашля

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании в России:



Генрих Мак Насл. ГмбХ & Ко.КГ
Компания группы Пфайзер

109004, Москва, Таганская ул., 17-23
тел. (095) 725 63 55, факс (095) 725 63 54

Эреспал®

фенспирид

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС
- ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОТХОЖДЕНИЯ МОКРОТЫ
- ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КАШЕЛЬ
- УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОМЕТРИИ

**2 - 3 таблетки
в день**

Фармацевтическая группа СЕРВЬЕ Франция

113054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 1

Тел.: (095) 937 0700

Факс: (095) 937 0701



Состав и форма выпуска: В упаковке 30 таблеток, покрытых оболочкой; каждая таблетка содержит 80 мг хлоргидрата фенспирида. **Фармакологические свойства:** Эреспал устраняет бронхоконстрикцию и оказывает противовоспалительное действие в бронхах, что обусловлено различными свойствами препарата: антагонистической деятельностью на уровне гистаминных H_1 рецепторов; спазмолитическим папавериноподобным эффектом, уменьшением синтеза различных провоспалительных факторов (цитокинов, TNF альфа, производных арахидоновой кислоты и свободных радикалов), многие из которых также имеют бронхосуживающую активность. **Показания:** Лечение функциональных симптомов (кашель и мокрота), сопровождающих бронхолегочные заболевания. Лечение Эреспалом не должно быть причиной задержки назначения антибиотиков. **Беременность и лактация:** Беременность: в клинике на настоящий момент не имеется сведений о возможном тератогенном действии Эреспала при его применении во время беременности. Но, в качестве предосторожности, применение Эреспала во время беременности не рекомендуется. **Период лактации:** Возможность проникновения препарата в молоко не изучено, из этого следует, что применение Эреспала во время кормления молоком не рекомендуется. **Побочные эффекты:** Возможны желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сонливость. В редких случаях возникает умеренная тахикардия, которая исчезает при уменьшении дозировки. **Режим дозирования:** Взрослые: 1 таблетка 2 или 3 раза в день. **Срок хранения:** 3 года. **Передозировка** Признаки: сонливость или беспокойство, тошнота, рвота, синусовая тахикардия. Лечение: промывание желудка. Необходим контроль ЭКГ.

Новости от компании Глаксо Вэллком

Британская фармацевтическая компания Глаксо Вэллком приветствует вас свое почтение и сообщает:

17 января 2000 года в России зарегистрирован **Серетид Мультидиск** (сальметерола ксинафоат + флутиказона пропионат) — порошок для ингаляций 50 мкг/100 мкг, 50 мкг/250 мкг и 50 мкг/500 мкг в одной дозе. Регистрационный номер: П № 011630/01-2000

СЕРЕТИД® МУЛЬТИДИСК® SERETIDE® MULTIDISK САЛЬМЕТЕРОЛ/ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ Порошок для ингаляций

Краткая информация по применению препарата

Состав препарата и форма выпуска. Серетид Мультидиск содержит два активных компонента: сальметерол (в виде сальметерола ксинафоата) 50 мкг в одной дозе и флутиказона пропионат 100, 250 или 500 мкг в одной дозе. Также в состав препарата входит лактоза в качестве наполнителя. Серетид Мультидиск выпускается в порошковых ингаляторах "Мультидиск". Внутри ингалятора находится лента из фольги с 60 равномерно расположенными ячейками. В каждой ячейке содержится одна доза препарата в виде порошка для ингаляций.

Фармакодинамика. В состав Серетид Мультидиска входят два активных компонента: сальметерол и флутиказона пропионат, которые имеют разные механизмы действия. Сальметерол устраняет симптомы бронхиальной астмы, а флутиказона пропионат улучшает функцию внешнего дыхания и предотвращает обострения заболевания. Серетид Мультидиск обеспечивает более удобный режим терапии для пациентов, которые одновременно получают препараты из групп агонистов β_2 -адренорецепторов и ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС).

Показания к применению препарата. Серетид Мультидиск показан в качестве базисной терапии заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС).

Серетид Мультидиск показан:

- Пациентам, получающим поддерживающую терапию агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия и ингаляционными ГКС.
- Пациентам, у которых на фоне терапии ингаляционными ГКС сохраняются симптомы заболевания.
- Пациентам, регулярно использующим бронходилататоры, которым показана терапия ингаляционными ГКС.

Дозировка и способ применения. Серетид Мультидиск предназначен только для ингаляционного введения. Начальную дозу Серетид Мультидиска определяют на основании дозы флутиказона пропионата, которая рекомендуется для лечения заболевания

данной степени тяжести. Затем начальную дозу препарата следует постепенно снижать до минимальной эффективной дозы. **Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше:** Одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** Одна ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4 лет нет. **Особые группы пациентов:** У лиц пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью или нарушением функции печени специального подбора дозы препарата не требуется.

Противопоказания. Серетид Мультидиск противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к любому компоненту данного препарата.

Предупреждения и меры предосторожности. Серетид Мультидиск предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Для купирования приступов пациентам следует назначать ингаляционные бронходилататоры короткого действия (например сальбутамол), которые пациентам рекомендуется всегда иметь при себе. При недостаточной эффективности Серетид Мультидиска следует пересмотреть план лечения пациента и в случае необходимости дополнительно назначить ГКС и антибиотики при развитии инфекции. Резко прекращать лечение Серетидом Мультидиском не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при лечении ингаляционными ГКС пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких. Серетид Мультидиск необходимо применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом. **Применение при беременности и лактации.** В период беременности и грудного вскармливания Серетид Мультидиск можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. При заболеваниях, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей, не рекомендуется на-

значать неселективные и селективные блокаторы β -адренорецепторов, за исключением тех случаев, когда это действительно необходимо и обосновано. Поскольку при ингаляционном пути введения флутиказона пропионата концентрации его в плазме крови очень низкие, неблагоприятные взаимодействия с другими лекарственными препаратами маловероятны. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении Серетид Мультидиска и ингибиторов фермента CYP3A4 (например, кетоконазола, ритонавира), так как системное действие флутиказона пропионата может повышаться.

Побочные эффекты. Поскольку Серетид Мультидиск содержит сальметерол и флутиказона пропионат, его побочные эффекты характерны для каждого из этих препаратов. Одновременное их применение не вызывает дополнительных побочных эффектов. **Сальметерол:** У некоторых пациентов отмечались побочные реакции, характерные для агонистов β_2 -адренорецепторов, такие как тремор, сердцебиение и головная боль. Эти эффекты были преходящими или их выраженность уменьшалась на фоне регулярного лечения. У пациентов с предрасположенностью к развитию аритмий могут отмечаться нарушения сердечного ритма, включая мерцательную аритмию, суправентрикулярную тахикардию и экстрасистолию. **Флутиказона пропионат:** У некоторых пациентов могут развиваться охриплость голоса и кандидоз полости рта и глотки. В подобных случаях рекомендуется после ингаляции полоскать рот и горло водой. Имеются сообщения о кожных реакциях гиперчувствительности.

Срок годности. 18 месяцев.

Условия хранения. Серетид Мультидиск рекомендуется хранить при температуре ниже 30°C.

Серетид Мультидиск отпускается из аптек по рецепту врача.

Серетид и Мультидиск являются зарегистрированными торговыми знаками группы компаний **Glaxo Wellcome**.

сравнении с вентолином, что подтверждает данные о большей эффективности атровента, полученные нами ранее [5].

Исследования ФВД, проведенные через 4 часа после ингаляции ингактора, показали, что однократное назначение ингактора не сопровождалось бронходилатационным эффектом, а ответ бронхов на вентолин на фоне его однократной ингаляции оказался даже сниженным. В то же время не отмечался и бронхоспастический эффект на ингаляцию ингактора. Отсутствие быстрого эффекта от ингактора у больных туберкулезом в отличие от бронхиальной астмы говорит о разных механизмах формирования бронхиальной обструкции при этих патологиях.

Весь период лечения ингактором сопровождался улучшением бронхиальной проходимости, причем наиболее значительно — с 7-го по 14-й день (табл.2).

Динамика изменений показателей ФВД зависела от сроков назначения ингактора. При этом достоверный прирост показателей МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ отмечался с 7-го по 14-й день лечения. Затем было выявлено постепенное снижение показателей до исходных параметров к 30-му дню. Отсутствие динамики ОФВ₁ не отрицает бронхолитического эффекта ингактора, поскольку этот показатель отражает выраженные нарушения бронхиальной проходимости, в то время как для исследования были взяты больные с умеренной и легкой бронхиальной обструкцией.

Таким образом, профиль кривой динамики ФВД при лечении ингактором у туберкулезных больных отличался от таковой при бронхиальной астме. У последних прирост ФВД продолжался и/или сохранялся в течение всего курса приема кортикостероидов, в то время как наши исследования продемонстрировали возврат показателей внешнего дыхания к исходному уровню к концу 1 мес. курса ингактора.

Однако следует отметить, что к моменту назначения ингактора больные заканчивали 1-й этап противотуберкулезной химиотерапии, а к моменту окончания 1 мес. курса ингактора общая длительность приема химиопрепаратов составила 3—4 мес. В то же время по данным Центрального НИИ туберкулеза РАМН [3] наиболее выраженные положительные и отрицательные изменения бронхиальной проходимо-

Таблица 1
Результаты острой пробы с атровентом, вентолином, ингактором и вентолином на фоне ингактора до начала лечения ингактором (величина прироста в % от исходных значений n=19)

Показатели ФВД, % должн.	Атровент	Вентолин	Ингакорт	Ингакорт + вентолин
ОФВ ₁	10,3 (p<0,05)	10,2 (p<0,05)	-0,8 (p>0,05)	5,7 (p<0,05)
ПОС	14,7 (p<0,05)	10,4 (p<0,05)	3,6 (p>0,05)	5,4 (p>0,05)
МОС ₂₅	26,3 (p<0,05)	21,1 (p<0,05)	4,1 (p>0,05)	17,9 (p<0,05)
МОС ₅₀	21,8 (p<0,05)	23,3 (p<0,05)	-0,8 (p>0,05)	13,1 (p<0,05)
МОС ₇₅	34,8 (p<0,05)	21,9 (p<0,05)	-1,1 (p>0,05)	14,5 (p<0,05)

сти становились стойкими и необратимыми. Можно предположить, что влияние ингактора на бронхиальную проходимость было бы более эффективным при назначении его уже с момента диагностики туберкулеза у этих больных.

Для выявления связи между динамикой ФВД и субъективными ощущениями больного оценку общего состояния, переносимости физической нагрузки в динамике проводили с помощью шкалы визуального аналога одышки (ВАО). На отрезке длиной 10 см, нарисованном на бумаге, больной отмечал общее состояние по удаленности от левого (нет одышки) или близости к правому (максимальная одышка) краю в виде штриха. Оценка осуществлялась на 3, 7, 14 и 30-й день исследования в виде процента разности удаленности от левого края отрезка. Исследование показало значительное достоверное улучшение общего состояния больных уже на 7-й день лечения ингактором (динамика ВАО от -30% до -50%).

Таким образом, ингакорт достоверно улучшал общее состояние больных на ранних этапах лечения.

Таблица 2
Динамика параметров форсированного выдоха у больных туберкулезом в процессе лечения (в % от исходного до лечения)

Показатели ФВД, % должн.	1-й день		7-й день		14-й день		30-й день	
ОФВ ₁	+2,1	>0,05	+6,9	>0,05	+7,0	>0,05	+1,7	>0,05
ПОС	+2,4	>0,05	+12,9	>0,05	+18,3	>0,05	+18,3	>0,05
МОС ₂₅	+5,1	>0,05	+17,5	<0,05	+18,1	>0,05	+10,5	>0,05
МОС ₅₀	+3,7	>0,05	+11,9	<0,05	+16,0	>0,05	+2,1	>0,05
МОС ₇₅	+10,6	>0,05	+18,5	<0,05	+16,6	>0,05	+11,2	>0,05

Таблица 3

Изменение показателей ФВД больных контрольной группы (преднизолон per os)

Показатели ФВД, % должн.	Исходно	30-й день	p	Динамика (%)	p
ОФВ ₁	74,9±4,7	74,8±4,3	>0,05	-0,2	>0,05
ПОС	66,4±4,1	68,8±4,0	>0,05	+3,5	>0,05
МОС ₂₅	62,2±5,2	61,5±5,1	>0,05	-1,2	>0,05
МОС ₅₀	55,6±6,1	55,7±5,4	>0,05	+0,2	>0,05
МОС ₇₅	48,7± 5,2	51,7± 4,7	>0,05	+6,2	>0,05

Насколько этот эффект был связан с улучшением бронхиальной проходимости и/или выраженностью интоксикационного синдрома могут показать дальнейшие исследования.

Одновременно оценивалась проба с вентолином, динамика ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ на вентолин увеличилась на 30-й день по сравнению с 1-м днем соответственно с 9 до 15%, с 10 до 16%, с 21 до 37%, с 20 до 38%, с 20 до 44%. Потенцирующее влияние ингалятора на бронхолитическую эффективность вентолина, вероятно, связано с увеличением чувствительности и за счет синтеза новых β_2 -рецепторов гладкой мускулатуры бронхов, описанных ранее [4].

После окончания курса лечения ингалятором одышка исчезла у всех больных, а кашель с мокротой остался у 1 больного. СОЭ снизилась с $30,6 \pm 5,7$ до $19,1 \pm 4,1$ мм/ч, количество лейкоцитов увеличилось с $7,6 \pm 0,8 \cdot 10^9$ до $8,0 \pm 0,6 \cdot 10^9$ л.

В контрольной группе (табл.3) существенных различий прироста показателей в сравнении с ингалятором выявлено не было. Также не произошло существенного улучшения общего самочувствия: одышка сохранялась у 7, кашель с мокротой у 10 больных. СОЭ снизилась с $52,5 \pm 6,1$ до $33,3 \pm 6,7$ мм/ч, количество лейкоцитов снизилось с $12,3 \pm 1,4 \cdot 10^9$ до $10,0 \pm 1,0 \cdot 10^9$ е.

Однако при анализе исследуемых показателей необходимо отметить более тяжелый контингент больных в контрольной группе.

На основании полученных результатов можно сделать заключение о том, что применение ингаляционных кортикостероидов у больных туберкулезом легких с бронхиальной обструкцией приводит к скорейшему улучшению субъективного состояния больных, исчезновению одышки, улучшению физикальных данных, сопровождается лучшей переносимостью повседневной физической нагрузки.

Влияние длительного приема ингалятора на бронхиальную проходимость больных инфильтративным туберкулезом носит фазовый характер с максимальным положительным эффектом между 1-й и 2-й недель. Однократная ингаляция (250 мкг) ингалятора у больных туберкулезом не сопровождается бронхорасширяющим эффектом.

Применение спейсера позволяет значительно снизить возможность побочных реакций, лишь у 2 боль-

ных наблюдалась осиплость голоса. Ни у одного больного не произошло прогрессирования основного туберкулезного процесса или ухудшения общего состояния, что подтверждалось клинико-рентгенологическими исследованиями на момент окончания курса ингалятора. Проведение проб с вентолином свидетельствовало об улучшении ответа бронхиального дерева на бронхолитик на фоне применения ингалятора. Бронхолитические пробы с атровентом показали его преимущество в сравнении с β_2 -адреномиметиками у больных туберкулезом легких с бронхиальной обструкцией.

Использование ингаляционных кортикостероидов показывает их преимущества по сравнению с пероральными кортикостероидами при бронхиальной обструкции, что делает возможным их применение под прикрытием противотуберкулезных препаратов, в то же время замена пероральных кортикостероидов на ингаляционные в качестве базисной терапии туберкулеза требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин Б.Е., Сухов В.М. Опыт применения ингалятора у больных хроническим обструктивным бронхитом с остаточными посттуберкулезными изменениями // Пульмонология, 1997. — Прилож.: 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. — С. 358, — № 1330.
2. Лакоценина О.Ю. и др. Оценка эффективности ингалятора у больных хроническим обструктивным бронхитом // Там же. — 1998. — Прилож.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. — С. 444, № L VIII.38.
3. Нефедов В.Б., Смирнова Д.Г. Динамика функции легких при химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. — 1996. — № 6. — С. 60—63.
4. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных стероидов // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С.85—90.
5. Яушев М.Ф. Оценка эффективности средств коррекции нарушений бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., — 1994.
6. Bando T., Fujimura M., Shinagawa S. et al. Effect of beclomethasone dipropionate inhalation on eosinophilic bronchitis in patients with silicosis // Arzneimittel-Forsch. — 1997. — Bd 47, №12. — S. 1370—1374.
7. Horton D.J., Spector S.L. Clinical pulmonary tuberculosis in an asthmatic patient using a steroid aerosol // Chest, 1977. — Vol. 71, N 4. — P.540—542.

Поступила 18.12.1998.

С.Е.Колендо, Ю.А.Антошина, Л.И.Дворецкий

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ

Кафедра внутренних болезней 4-го лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова

CERTAIN PROBLEMS OF LUNG TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS IN MULTI-PROFILE HOSPITAL

S.E.Kolendo, Yu.A.Antoshina, L.I.Dvoretsky

Summary

An analysis was carried out of dissecting protocols and histories of 24 patients who were diagnosed during their postmortem examination as having different forms of lung tuberculosis. Diagnosis of tuberculosis was reached during the patients' life in 14 patients. Among 9 fibrocavernous tuberculosis patients the clinical diagnosis was established only in 3 ones. Eight cases of postmortem examination revealed a morphological features of caseous pneumonia, that was evidence of significant activity of tuberculosis. A lot of patients entered the hospitals in extreme severe condition which made their adequate examination difficult. Chronic alcohol intoxication, chronic obstructive lung diseases and steroid therapy were noted among risk factors for lung tuberculosis.

Резюме

Проведен анализ протоколов патологоанатомических исследований и историй болезни 24 больных, у которых на секции были выявлены различные формы туберкулеза легких. Прижизненный диагноз туберкулеза был поставлен у 14 больных. Среди 9 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом клинический диагноз выставлен лишь у 3 человек. В 8 случаях при патологоанатомическом исследовании обнаружена морфологическая картина казеозной пневмонии, что свидетельствовало о выраженности активности туберкулезного процесса. Многие больные поступали в крайне тяжелом состоянии, что затрудняло адекватное обследование. Среди факторов риска отмечались хроническая алкогольная интоксикация, хронические обструктивные заболевания легких, лечение стероидами.

Среди разнообразного контингента больных многопрофильных больниц определенную часть составляют пациенты с различными формами легочного туберкулеза, поступающие по поводу как легочных, так и внелегочных проявлений (легочное воспаление, дыхательная недостаточность, лихорадка, интоксикация и др.), нередко по неотложным показаниям [1, 2]. В дальнейшем в процессе диагностического поиска в одних случаях верифицируется туберкулез с последующим переводом в специализированные отделения, в других специфический процесс не распознается и больные после некоторого уменьшения симптоматики выписываются с другими различными ошибочными диагнозами. Наконец, в ряде случаев вследствие несвоевременности распознавания туберкулеза, отсутствия лечения и тяжести состояния больных наступает летальный исход и легочный туберкулез верифицируется лишь при посмертном исследовании (если таковое проводится). В этих ситуациях диагностика туберкулеза, в том числе и свежих форм, в терапевтических или других отделени-

ях многопрофильных больниц становится уделом терапевтов или других врачей нефтизиатрического профиля. Следует подчеркнуть, что за период действия в нашей стране массовых флюорографических исследований многие врачи общей практики явно утратили не только навыки диагностики туберкулеза, но и столь необходимую в настоящее время фтизиатрическую настороженность [4].

Эффективность своевременного распознавания туберкулезного характера поражения определяется многими факторами, в том числе и качеством общеврачебной подготовки врачей, знанием основных проявлений (специфических и неспецифических) туберкулеза с учетом его современного полиморфизма, факторов риска развития заболевания, уровнем обследования больных и использованием современных информативных методов, конструктивным взаимодействием со смежными специалистами (фтизиатры, пульмонологи, рентгенологи).

Особенностями туберкулеза в настоящее время, наряду со значительным полиморфизмом его клини-

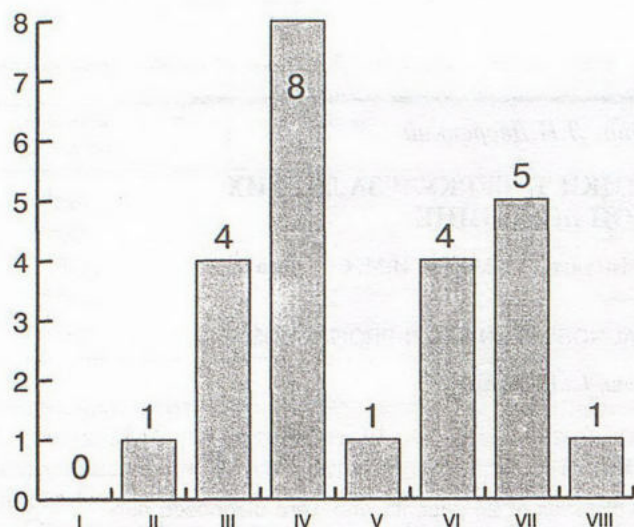


Рис. Распределение больных по возрасту.

I—20 лет и моложе; II — 21—30 лет; III — 31—40 лет; IV — 41—50 лет; V — 51—60 лет; VI — 61—70 лет; VII — 71—80 лет; VIII — старше 80 лет.

ческой картины, являются увеличение числа внелегочных форм, олиго- и абациллярность, нередкое развитие "параспецифических" реакций туберкулезного процесса, увеличение удельного веса первичного туберкулеза в старших возрастных группах. В связи с постоянным ростом числа пациентов, длительно получающих терапию глюкокортикоидными гормонами, особую актуальность приобретает проблема "стероидного" туберкулеза [7].

Целью данной работы явился анализ историй болезни и протоколов посмертного исследования умерших больных, у которых при патологоанатомическом исследовании были выявлены различные формы активного туберкулеза легких. Материалом для анализа послужили протоколы патологоанатомических исследований 24 больных в двух многопрофильных больницах за пять лет (с 1994 по 1998 годы).

Распределение пациентов по возрасту представлено на рис.

Как видно, имеется два возрастных пика — 41—50 лет и 71—80 лет, причем 41,6% составляли больные пожилого и старческого возраста.

Продолжительность пребывания больных в стационаре была различной и колебалась от нескольких часов до 1,5 месяца. Десять больных находились в стационаре в течение суток или меньше, 7 больных — от 2 до 8 суток, 7 больных — 13 дней и более. Почти в половине случаев летальный исход наступал в течение 2 суток с момента госпитализации больных в связи с их крайне тяжелым состоянием. В табл. 1 представлены основные формы туберкулеза легких, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

По результатам патологоанатомических исследований, диссеминированный туберкулез легких выяв-

Таблица 1
Основные морфологические формы туберкулеза легких

Формы туберкулеза	Число больных
Диссеминированный,	6
в том числе с плевритом	2
Милиарный,	2
в том числе с казеозной пневмонией	1
Очаговый	2
Инфильтративный,	3
в том числе с казеозной пневмонией	2
Фиброзно-кавернозный,	9
в том числе с казеозной пневмонией	5
Цирротический	2

лен у 6 (25%) больных с наличием у 2 из них специфического плеврита. Милиарный туберкулез обнаружен в 2 случаях, в том числе с явлениями казеозной пневмонии в одном из них. У 2 (7,7%) больных выявлен очаговый туберкулез с признаками активности и сопутствующим плевритом у одного из них.

Инфильтративный туберкулез был обнаружен у 3 (11,5%) пациентов, причем в 2 случаях отмечались признаки распада по типу казеозной пневмонии. В 9 (37%) случаях при патологоанатомических исследованиях был выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез легких, из них в 5 отмечались признаки казеозной пневмонии. У 4 (15,3%) больных наряду с легочным процессом, было выявлено туберкулезное поражение других органов (позвоночника, периферических лимфатических узлов, селезенки, толстой кишки). У одного пациента с очаговым туберкулезом легких и правосторонним фибринозно-гнойным плевритом течение процесса осложнилось образованием торакоабдоминального свища с формированием поддиафрагмального абсцесса.

Клинический диагноз туберкулеза легких в качестве основного заболевания был выставлен у 13 больных, а у 6 расценивался как неактивный и фигурировал в виде сопутствующего заболевания. В 5 (20,8%) случаях туберкулезный процесс в клиническом диагнозе не был отражен вообще. Основными клиническими диагнозами у этих больных были: хронический обструктивный бронхит в фазе обострения (1), хронический гнойный бронхит на фоне поликистоза легких (1), острая пневмония (1), двусторонняя абсцедирующая пневмония (1), цирроз печени в стадии декомпенсации (1).

По данным проведенного клинического обследования, практически у всех больных были выявлены различные заболевания нетуберкулезной природы, среди которых наиболее часто (53,8%) обнаруживались хроническая обструктивная болезнь легких (хронический бронхит, эмфизема легких) с признаками дыхательной недостаточности различной степени и ИБС (41%) с различными проявлениями (сер-

дечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, острый инфаркт миокарда). У 8 (30,8%) больных данные анамнеза, клинико-лабораторного исследования свидетельствовали о наличии хронического алкоголизма, 1 больной страдал сахарным диабетом, а у 1 больной имела место терминальная хроническая почечная недостаточность.

При анализе клинической симптоматики установлено, что легочные проявления заболевания отмечались менее чем у половины больных (41,6%), в то время как доминирующей была внелегочная симптоматика, явившаяся в большинстве случаев поводом для госпитализации. Так, у 50% больных отмечалась лихорадка, у 17 (70%) больных — потеря массы вплоть до кахексии, у 12 (50%) — нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, у 4 — желудочно-кишечные расстройства, у одной больной — боли в поясничной области.

По данным исследования периферической крови, анемия различной степени выраженности выявлялась у 17 (70%) больных, лейкоцитоз — у 13 (54%), лейкопения ниже $3 \cdot 10^9/\text{л}$ — у 2, увеличение показателей СОЭ — у 10 больных. Клинико-лабораторные особенности течения туберкулеза в анализируемой группе представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, легочные проявления туберкулеза имели место менее чем у половины больных. В большинстве случаев в клинической картине доминировала внелегочная симптоматика, нередко

Таблица 3
Основные рентгенологические синдромы у больных туберкулезом легких

Рентгенологические изменения	Число случаев
Легочная диссеминация,	6
в том числе с наличием распада	1
плеврального выпота	1
Инфильтративные тени,	3
в том числе с наличием распада	1
плеврального выпота	1
Очаговые тени,	4
в том числе мягкие очаги	1
плотные очаги	2
Цирротические изменения	1
Полостные изменения	3
Фиброзно-кавернозные изменения	3

явившаяся поводом для обращения в стационар (лихорадка, симптомы интоксикации, снижение массы тела, вплоть до кахексии). Среди лабораторных изменений наиболее часто выявлялась анемия различной степени выраженности — у 17 (70%) больных.

Указания на туберкулез в анамнезе имели место у 8 (30,8%) больных. На момент поступления в стационар лишь 2 (7,7%) больных состояли на учете в противотуберкулезном диспансере.

Рентгенологическое исследование грудной клетки было проведено у 20 больных. В 3 случаях отсутствие рентгенологического исследования грудной клетки было обусловлено кратковременностью пребывания (сутки или меньше), а у одного больного, находившегося в стационаре в течение 3 суток, причина отсутствия рентгенологического исследования по данным истории болезни осталась неясной.

В табл. 3 представлены основные рентгенологические синдромы, выявленные при обследовании больных.

Лишь у 10 (41%) больных выявленные изменения в легких были расценены как туберкулезные и у 3 высказано подозрение на туберкулезный характер поражения. У 7 (45%) больных рентгенологическая картина в легких трактовалась как неспецифическая пневмония, эмпиема плевры, полостные изменения неясной природы, метастатическое поражение, а в одном случае была квалифицирована как фиброзно-кистозная дистрофия (?) легких, несмотря на наличие в анамнезе туберкулеза. Только у 3 больных на основании рентгенологических данных был диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез, в то время как при патологоанатомическом исследовании данная форма туберкулеза легких выявлена у 9 больных.

Данные микробиологического исследования мокроты на БК обнаружены в истории болезни лишь у двух больных с отрицательным результатом.

Таблица 2
Основные клинико-лабораторные проявления у больных туберкулезом легких

Клинические проявления	Частота
Легочные проявления:	
кашель	10
кровохарканье	1
боли в грудной клетке	1
одышка	11
Внелегочные проявления:	
лихорадка	13
симптомы интоксикации	21
снижение веса	17
снижение АД	12
желудочно-кишечные расстройства	4
боли в поясничной области	1
Лабораторные данные:	
анемия	17
лейкоцитоз	13
лейкопения	2
нейтрофильный сдвиг влево	7
лимфопения	5
моноцитоз	1
увеличение СОЭ	10

Обсуждение (возможные причины ошибок в диагностике легочного туберкулеза)

Таким образом, по данным клинико-морфологического анализа летальных исходов от туберкулеза легких, выявлен относительно высокий процент недиагностированных случаев туберкулеза (20,8%) в терапевтических отделениях многопрофильных больниц. За последние 10 лет отмечается значительное увеличение случаев посмертно выявляемого туберкулеза — с 1107 в 1986 г. до 5372 в 1997 г., что составило более 20% от всех умерших в 1997 году от туберкулеза [4]. С учетом современных тенденций сокращения числа вскрытий больных есть основания считать, что частота недиагностированных при жизни случаев туберкулеза может быть значительно выше. При анализе собственных данных обращает на себя внимание высокая частота выявления при патологоанатомическом исследовании казеозной пневмонии — у 8 (33%) больных инфильтративным, милиарным и фиброзно-кавернозным туберкулезом, что свидетельствовало о высокой активности специфического процесса и определяло, вероятно, тяжесть состояния больных, выраженную интоксикацию и летальный исход заболевания. В основе развития казеозной пневмонии лежат, скорее всего, иммунодефицитные состояния, обусловленные различными причинами (алкоголизм, алиментарные факторы, стероидная терапия и др.).

Как известно, "формирование" контингентов больных для фтизиатрических стационаров с диагностированным или подозреваемым туберкулезом в большинстве случаев происходит в современных многопрофильных больницах, главным образом, в терапевтических отделениях в процессе диагностического поиска и по мере выявления определенной легочной патологии. Так, за последние 7 лет около 50% больных туберкулезом легких выявляется по обращаемости в нефтизиатрические учреждения [4].

Прежде всего обращает на себя внимание крайне тяжелое состояние больных при поступлении и быстро наступавший летальный исход. Одиннадцать (45,8%) больных умерли в течение первых 2 суток, что не позволило провести адекватное обследование. Кроме того, тяжелое состояние больных в сочетании с выявленными специфическими изменениями в легких свидетельствовали о далеко зашедшем туберкулезном процессе. В большинстве случаев (14) туберкулез легких был диагностирован впервые. Лишь 2 больных состояли на учете в противотуберкулезном диспансере, а у 8 имелись указания на перенесенный в прошлом туберкулез. Этот факт приобретает существенное значение, поскольку несвоевременное выявление, а следовательно, и лечение легочного туберкулеза является одной из причин прогрессирования процесса и инфицирования окружающих.

По многочисленным данным, наибольший процент

ошибок в диагностике туберкулеза в нефтизиатрических отделениях отмечается у больных пожилого и старческого возраста [3]. Примечательно, что данная ситуация практически мало меняется со временем, несмотря на совершенствование методов диагностики туберкулеза (томография, эндоскопические, современные микробиологические методы). Так, по данным А.Е. Рабухина [5], 81% больных, умерших от туберкулеза в терапевтических и инфекционных отделениях и не состоявших на учете в противотуберкулезных диспансерах, были старше 50 лет. Согласно значительно более поздним данным, туберкулез в гериатрических госпиталях более чем в половине случаев диагностировался лишь при аутопсии, причем у трети больных прижизненно ошибочно диагностировались злокачественные опухоли различной локализации [9].

Основными трудностями и связанными с ними причинами ошибок в диагностике туберкулеза у стариков являются:

- частое наличие синдромно-сходных легочных заболеваний;
- острое и не всегда типичное начало;
- несвоевременное обращение стариков к врачу;
- недостаточная настороженность врача;
- недоучет факторов риска туберкулеза;
- недооценка внелегочной патологии;
- трудности обследования в связи с тяжестью состояния больных;
- декомпенсация сопутствующей патологии.

Одним из объективных источников ошибок в диагностике туберкулеза легких у стариков является часто встречающаяся у них синдромно-сходная патология (сердечная недостаточность, ХОЗЛ, опухоли легких и др.), на выявление которой клиницисты ориентированы в первую очередь из-за их общеизвестной частоты и большей реальности в данной возрастной группе. Среди анализируемых больных 10 (41,6%) были в возрасте старше 60 лет; они поступали в стационар с различными диагнозами по поводу неясных лихорадок, декомпенсации имеющейся у них сопутствующей патологии (сердечная и дыхательная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия).

Мы наблюдали 72-летнюю больную, которая длительно страдала болями в поясничной области. При амбулаторном обследовании было высказано предположение об остеохондрозе поясничного отдела позвоночника и назначены симптоматическое лечение и физиотерапевтические процедуры. На фоне проводимой терапии болевой синдром в поясничной области усилился, появилась субфебрильная температура, что послужило причиной госпитализации. При рентгенологическом исследовании были выявлены деструктивные изменения в поясничном позвонке и диссеминированный процесс в легких, в связи с чем было высказано предположение о метастатическом поражении и проводился настойчивый онкологичес-

кий поиск. Состояние больной продолжало ухудшаться: появились фебрильная лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, развилось массивное желудочно-кишечное кровотечение, от которого пациентка скончалась. При патологоанатомическом исследовании был выявлен гематогенно-диссеминированный туберкулез с поражением легких, печени, лимфатических узлов, позвоночника. Ошибки в расшифровке природы легочных диссеминаций у стариков встречаются довольно часто. Так, из 85 умерших, у которых активный диссеминированный туберкулез легких был диагностирован на секции, у 12 (средний возраст 79,5 года) прижизненно диагностировался рак легкого [8].

Трудности своевременного распознавания туберкулеза в пожилом и старческом возрасте усугубляются тяжестью состояния больных в связи с далеко зашедшим процессом, а также декомпенсацией сопутствующих заболеваний (сердечная и дыхательная недостаточность, сахарный диабет и др.), которые нередко выступают на первый план в клинической картине. Кроме того, тяжелое состояние больных и краткость их пребывания в стационаре в связи с летальным исходом не всегда позволяют провести детальное и целенаправленное исследование. Трое из 10 пожилых больных умерли в первые 2 суток после поступления.

Как указывал еще в 1938 году И.В. Давыдовский, "старческим туберкулезом называется такая разновидность реинфекции, которая, возникая в старческом возрасте, характеризуется следующими особенностями: 1) склонностью к распространенным туберкулезным лимфаденитам; 2) склонностью к генерализации и милиарному туберкулезу; 3) относительно высокой частотой экссудативного и альтернативного (некротического) оттенка процесса. Нетрудно видеть, что перечисленные пункты в сущности повторяют очень многое из эпохи первичного туберкулеза; вот почему с последним так принято сопоставлять старческий туберкулез" [1].

Важное значение в диагностике туберкулеза приобретает выявление и учет факторов риска. Как известно, туберкулез нередко ассоциируется с такими заболеваниями, как сахарный диабет, язвенная болезнь, опухолевые процессы (рак желудка, лимфо-пролиферативные опухоли и др.), хронический алкоголизм, хронические обструктивные заболевания легких и другой патологией, с которой больные направляются в нефтизиатрические стационары. В группу риска следует относить больных, получающих глюкокортикоиды, цитостатики, иммунодепрессанты.

Особая осторожность необходима в отношении больных, получающих стероидную терапию, особенно имеющих в анамнезе указания на перенесенный ранее туберкулез или рентгенологические признаки имевшей место в прошлом туберкулезной ин-

фекции. Трудности диагностики "стероидного" туберкулеза определяются особенностями его клинической картины, высокой частотой гематогенно-диссеминированного или первичного туберкулеза [7]. Нередко клиническую картину туберкулеза затушевывает основное заболевание, по поводу которого назначается стероидная терапия, и ухудшение состояния расценивается как неэффективность лечения последнего, что в ряде случаев ведет к увеличению дозы стероидов. Если учесть находящиеся в нефтизиатрических стационарах больных, длительно получающих глюкокортикоиды (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, системные васкулиты), то риск наличия туберкулеза в клинике внутренних болезней становится очевидным, а фтизиатрическая осторожность врачей — вполне обоснованной и необходимой. Пациенты, получающие по каким-либо причинам стероидную терапию, и в дальнейшем будут составлять определенный контингент в стационарах общего профиля, в связи с чем представляется важным решение вопросов профилактики, а также своевременной диагностики "стероидного" туберкулеза. В анализируемой группе 2 больных получали глюкокортикоидную терапию.

У одного из пациентов, получавшего преднизолон в течение двух недель перед госпитализацией, имелись указания на перенесенный туберкулез и длительный алкогольный анамнез, но к моменту поступления в стационар он был снят с учета в ПТД. В клинической картине заболевания отмечались кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, симптомы легочной недостаточности (одышка, акроцианоз и диффузный цианоз), интоксикация, гипотония (до 80/50 мм рт.ст.), эпизоды повышения температуры до 37,5°C. При исследовании крови на момент поступления: Hb 140 г/л, лейкоц. $10,8 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я 1%, с/я 54%, эоз. 1%, лимф. 34%, мон. 10%, СОЭ 6 мм/ч; в динамике отмечалось снижение уровня гемоглобина крови до 116 г/л, уменьшение количества лейкоцитов до $8,7 \cdot 10^9/\text{л}$, некоторое увеличение СОЭ (до 16 мм/час). Пациенту дважды проводилось исследование мокроты на ВК методом микроскопии: микобактерии туберкулеза обнаружены не были. При исследовании мокроты лейкоциты густо покрывали все поля зрения. При рентгенологическом исследовании (рентгеноскопия!) с обеих сторон определялось множество воздушных полостей разного диаметра, некоторые из которых были значительных размеров с наличием в них жидкого содержимого и с горизонтальными уровнями, утолщение костальной медиастиальной плевры, синусы облитерированы; легочный рисунок деформирован, пневмосклероз, пневмофиброз. По заключению консультировавшего больного фтизиатра туберкулезный процесс был отвергнут и диагностирована двусторонняя фиброзно-кистозная дистрофия легких (?) с наличием жидкости в полостях кист. Больному проводилась терапия

цефобидом, симптоматическое лечение без эффекта и при нарастающих явлениях сердечной и легочной недостаточности наступила смерть. При патологоанатомическом исследовании выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез в верхних долях обоих легких в фазе обострения: множественные каверны, участки очагового склероза; перифокальная двусторонняя казеозная пневмония; облитерация плевральных полостей.

В данной ситуации не получили адекватной оценки не только указание на наличие туберкулеза в анамнезе, но и такие факторы риска, как хронический алкоголизм и лечение глюкокортикоидами. Кстати, повод для назначения преднизолона больному по данной истории болезни установить не удалось.

К группе риска развития туберкулезного процесса следует относить также больных с иммунодефицитными состояниями на фоне недостаточности различных органов и систем (сердечная, легочная, почечная недостаточность), больных после ряда хирургических вмешательств, пациентов с хроническими заболеваниями, реципиентов органов. Среди последних в настоящее время возрастает число больных, которым проведена трансплантация почки и получающих иммунодепрессивную терапию. Такие больные наблюдаются в специализированных нефтизиатрических отделениях, а при необходимости госпитализируются в стационары общего профиля.

У одной пациентки с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, по поводу которой проводилось длительное лечение программным гемодиализом, на секции выявлен инфильтративный туберкулез легких с очагами казеозной пневмонии. При анализе истории болезни установлено, что больная в течение 4 месяцев получала противотуберкулезную терапию по поводу выявленного туберкулезного лимфаденита. В клинической картине отмечались эпизоды лихорадки до 38°C, кашель с незначительным количеством мокроты слизистого характера, слабость, однако при неоднократных рентгенологических исследованиях грудной клетки данных за туберкулезный процесс не выявлялось.

У 3 больных имели место опухолевые заболевания (опухоль толстой кишки, рак желудка), причем в 2 случаях опухолевый процесс был диагностирован лишь при патологоанатомическом исследовании. Злокачественные опухоли, несомненно, могут быть одной из важных причин иммунодепрессии как фактора риска развития туберкулеза.

Среди факторов риска наиболее часто выявлялись признаки хронической алкогольной интоксикации (30,8% случаев).

Правильная диагностика легочного туберкулеза в условиях многопрофильных больниц во многом определяется своевременностью и обоснованностью подозрения на туберкулезный характер процесса у врачей нефтизиатрического профиля. При этом основ-

ная роль принадлежит рентгенологическому исследованию, его техническим возможностям, квалификации врача-рентгенолога. В анализируемой группе больных в 41,6% случаев врачами-рентгенологами не было высказано предположения о возможности туберкулезного поражения легких, причем двум больным рентгенологическое исследование было произведено дважды. У 3 больных рентгенологическое исследование не было выполнено (2 из них умерли в течение первых 2 суток). В 2 случаях рентгенологическое исследование было ограничено рентгеноскопией грудной клетки. Обращает на себя внимание, что среди 9 больных, у которых на секции выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез легких, при рентгенологическом исследовании заболевание было диагностировано (или заподозрено) лишь у 3 (!). С учетом такого уровня диагностики туберкулеза у этих больных и пребывания их в нефтизиатрических отделениях становятся очевидными эпидемиологические последствия нераспознавания туберкулезного процесса в легких.

Важное значение в диагностике туберкулеза в многопрофильных больницах приобретает тесное сотрудничество врачей с консультантами-фтизиатрами, поскольку, как показывает опыт, мнение консультанта нередко оказывается решающим в постановке диагноза. Так, из 7 больных, которые были консультированы фтизиатром, диагноз туберкулеза был поставлен только в 2 случаях, а у одного пациента было высказано подозрение на специфический процесс. У 4 больных диагноз туберкулеза фтизиатром был отвергнут. Примечательно, что у 2 из этих больных на секции выявлен фиброзно-кавернозный (в одном случае с милиарной диссеминацией, а в другом — с казеозной пневмонией), и у одного больного инфильтративный туберкулез с распадом. Разумеется, анализируемые ситуации представляли собой немалые диагностические трудности, одинаковые как для лечащих врачей, так и для специалистов-консультантов. Тем не менее, следует указать на недостаточное конструктивное взаимодействие лечащих врачей, рентгенологов и специалистов-консультантов, осуществляющих нередко консультации в отсутствие лечащего врача, без должного обсуждения больного.

При анализе историй болезни и протоколов рентгенологических исследований обращает на себя внимание отсутствие столь необходимой в диагностическом процессе стандартизации в описании рентгенологической картины выявляемых изменений в легких. Этот факт затрудняет не только понимание клиницистом характера патологического процесса, но и последующий анализ случаев, с чем мы столкнулись при выполнении данной работы. Синдромная рентгенологическая диагностика (инфильтрация, диссеминация, полости и др.) подчас подменяется нозологической. Ни рентгенологом, ни тем более врачом-клиницистом не дается должной интерпретации таких

описаний, как "множественные инфильтративные мелкоочаговые тени", "множество воздушных полос-тей с наличием жидкостного содержимого", "очаговые и фокусные тени с полостями". То же самое можно сказать относительно патологоанатомических заключений, которые во многом делаются произвольно, не всегда опираясь на общепринятую классификацию. В заключение считаем целесообразным напомнить, что более четверти века назад при обсуждении проблемы диагностики туберкулеза в нефтизиатрических стационарах, в частности, в клинике внутренних болезней, выдающийся отечественный клиницист А.Е.Рабухин писал: "...необходимо постоянное пополнение сведений интернистов и, в первую очередь, пневмологов, по актуальным вопросам фтизиатрии и знаний фтизиатрами важнейших условий своевременного распознавания туберкулеза легких в многопрофильных больницах".

Выводы

1. Больные с активным туберкулезом легких поступают в терапевтические и другие отделения многопрофильных больниц с различными легочными и внелегочными проявлениями, нередко в тяжелом состоянии по неотложным показаниям.

2. Невысокий уровень диагностики хронических форм легочного туберкулеза в многопрофильных больницах является причиной прогрессирования процесса и может иметь неблагоприятные эпидемиологические последствия.

3. Основные ошибки в диагностике легочного туберкулеза обусловлены особенностями течения туберкулеза у определенного контингента (пожилой возраст, фоновые заболевания, декомпенсация сопутствующей патологии), трудностями обследования больных из-за тяжести их состояния, отсутствием должной фтизиатрической настороженности у врачей терапевтических и других отделений многопрофильных больниц.

4. С целью более своевременной и правильной диагностики туберкулеза легких необходим учет факторов риска, тщательное рентгенологическое обследование больных, более конструктивное взаимодействие врачей-интернистов, пульмонологов, рентгенологов, фтизиатров в диагностическом и лечебном процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней.—М.; Л., 1938.—С.189.
2. Даниляк И.Г., Ростиславина О.А., Соломахина Н.И. // Тер. арх.—1988.—№7.—С.109—112.
3. Дворецкий Л.И. // Рус. мед. журн.—1998.—Т.6, №11.—С.707—717.
4. Капков Л.П. // БЦЖ (Большой целевой журн. о туберкулезе).—1999.—№2.—С.45.
5. Рабухин А.Е. // Тер арх.—1973.—№10.—С.13.
6. Рабухин А.Е. // Там же.—1978.—№3.—С.3—10.
7. Струков А.И., Семенкова Е.Н., Попова М.С. // Там же.—1982.—№1.—С.97—101.
8. Chastonay Ph. // Schweiz. Med. Wschr.—1998.—Bd.118.—№44.—S.1612—1615.
9. MacGee W. // Z.Gerontol.—1989.—Bd.22.—№6.—S.311—314.

Поступила 15.10.1999

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.24-002.5-07:[616.24-092:612.014.462.8]-07

В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, О.В. Ловачева

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО СУРФАКТАНТА НА СТОРОНЕ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА И В КОНТРАТЕРАЛЬНОМ ЛЕГКОМ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

EVALUATION OF ALVEOLAR SURFACTANT SYSTEM IN TUBERCULOSIS LUNG AND IN OPPOSITE ONE

V.V.Erokhin, L.N.Lepekha, O.V.Lovacheva

Summary

Practical interest of the problem is associated with the need of timely detection and correction of surfactant-dependent disorders of respiratory function accompanying lung tuberculosis and complicating its course.

The aim of this study was to compare surface tension indices, anti-atelectatic function and ultrastructure of surfactant membranes in bilateral broncho-alveolar washings from 84 patients with unilateral pulmonary tuberculosis. Ninetytwo percent of fibro-cavernous tuberculosis patients showed significant changes in surface

tension and anti-atelectatic function, destructively changed surfactant membranes both in the affected lung and opposite one. In cases of infiltrative lung tuberculosis 63% of patients demonstrated surface tension and anti-atelectatic function disorders, 89% were revealed to emerge changed surfactant membranes in bronchoalveolar washings from both of lungs. In cases of cavernous and focal tuberculosis functional surfactant disorders were observed only in 42% of patients in the affected side only; ultrastructure of surfactant membranes varied in both of lungs depending on the expressiveness of destructive and compensatory changes in the surfactant system. Data obtained show surfactant reactions in both of lungs as a response to tubercular infection and could be used for diagnostics and prognosing of respiratory failure.

Резюме

Проведено сравнительное изучение показателей поверхностного натяжения (ПН), состояния антиателектатической функции (САФ) и ультраструктуры мембран сурфактанта (С) в билатеральных бронхоальвеолярных смывах (БАС) 84 больных с односторонним туберкулезом (Т) легких. При фиброзно-кавернозном туберкулезе у 92% больных выявлены достоверные изменения ПН и САФ, деструктивно измененные мембраны С как на стороне поражения, так и в контрлатеральном легком. При инфильтративном Т у 63% больных отмечены нарушения ПН и САФ, у 89% - появление в БАС из обоих легких видоизмененных мембран С. При кавернозном и очаговом Т функциональные нарушения С отмечены только у 42% больных и только на стороне поражения. Ультраструктура мембран С варьировала в обоих легких в зависимости от степени выраженности деструктивных и компенсаторных изменений сурфактантной системы. Полученные данные отражают реакцию С обоих легких в ответ на развитие туберкулезной инфекции.

Открытие легочных поверхностно-активных веществ (ПАВ), а в последующем и их выделение из респираторного отдела с жидкостью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) послужило толчком к развитию нового направления в экспериментальной и клинической пульмонологии — изучению сурфактанта и его роли в патогенезе заболеваний органов дыхания. В настоящее время имеется большое количество работ, разносторонне освещающих состав, физические и химические свойства ПАВ при различных видах легочной патологии, в том числе туберкулезе [2, 4].

Практический интерес к этой проблеме связан с необходимостью своевременного выявления и коррекции сурфактантзависимых изменений респираторной функции, сопутствующих туберкулезному воспалению и осложняющих его течение. Для выявления дефицитных состояний сурфактанта в клинике легочных заболеваний широко используются физико-химические и биохимические методы. Разработанные на их основе показатели чаще всего полезны только в тех случаях, когда дефицит ПАВ выражен в достаточной степени, т.е. охватывает значительную часть альвеол. Для выявления наиболее ранних изменений в системе сурфактанта, изучения его структурной организации необходимо электронно-микроскопическое исследование.

При изучении экспериментального туберкулеза показано, что ультраструктурные изменения сурфактанта *in situ* в полной мере отражаются в материале БАЛ. Более того, при развитии компенсаторно-восстановительных или деструктивных изменений в альвеолярных ПАВ, в смывах из легких могут быть выявлены соответствующие мембранные формы сурфактанта, имеющие прогностическое значение. Работа с клиническим материалом БАЛ подтвердила пер-

спективность электронно-микроскопического изучения легочного сурфактанта, что явилось одной из специальных задач настоящего исследования. При этом нами были использованы полипозиционные бронхоальвеолярные смывы (БАС), полученные при проведении последовательного двустороннего БАЛ [6], что позволило наиболее полно изучить процессы, происходящие в обоих легких.

Проводимые исследования позволяют, с одной стороны, отработать адекватные критерии оценки состояния легочных ПАВ как показателя полноценности сурфактантзависимой составляющей респираторной функции, а с другой — создать предпосылки для своевременной профилактики и коррекции её нарушений при туберкулезе легких. В этой связи несомненную перспективу представляют дальнейшие экспериментальные исследования фармакологических агентов, активирующих выработку сурфактанта альвеолоцитами II типа.

Изучены БАС больных с различными формами туберкулеза легких (табл. 1).

Всем больным проведено комплексное обследование, включающее методы обязательного диагностического минимума, принятые во фтизиатрической клинике [8]. Большая часть больных (82%) выявлена по обращаемости, т.е. к моменту заболевания имела клиническая картина болезни. Рентгенологически односторонние поражения были у 72% больных, двусторонние — у 28%. У 87% заболевших поражение не превышало 2 легочных долей, у остальных — распространялось на 3 доли и более.

Материал БАС получали и обрабатывали методами, подробно изложенными в наших методических рекомендациях [1, 7].

Выбор зоны проведения БАЛ — важный момент

Таблица 1

Распределение обследованных больных по полу и клиническим формам туберкулеза

Форма туберкулеза	Число наблюдений		Пол			
			Женщины		Мужчины	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Очаговый	14	16,7	4	14,3	10	17,9
Инфильтративный	34	40,3	16	57,2	18	32,1
Туберкулема	16	19,2	2	7,1	14	25
Кавернозный	17	20,2	6	21,4	11	19,6
Фиброзно-кавернозный	3	3,6	0	0	3	5,4
Всего...	84	100	28	100	56	100

Примечание. p-value=0,24 (разница не достоверна)

манипуляции — зависел от задач исследования. Для изучения компонентов сурфактанта БАЛ выполняли из сегментов легкого, прилежащих к рентгенологически выявляемому патологическому процессу (при деструктивных процессах) или непосредственно из пораженных сегментов (при недеструктивных процессах). Дифференцированный выбор топографии БАЛ обусловлен тем, что в зоне поражения большая вероятность выявить изменения ПАВ, однако БАС, полученный из мест деструкции легочной ткани, содержит клеточный детрит, большое количество нейтрофилов, внутриклеточные ферменты и другие элементы тканевого распада, что делает не-

возможным изучение ПАВ. Для проведения билатерального БАЛ использовали 200 мл изотонического раствора хлорида натрия, по 100 мл для промывания сегмента в каждом легком. Промывающий раствор вводили в бронхи через сменные пластиковые микроирригаторы, проведенные через биопсийный канал фибробронхоскопа. Во всех случаях сначала выполнялся БАЛ в интактном легком, затем, сменив микроирригатор и емкости для аспирируемой жидкости, манипуляцию проводили в пораженном легком. Такая последовательность необходима, чтобы до минимума сократить возможность инструментального переноса материала из пораженного легкого.

Таблица 2

Поверхностная активность сурфактанта билатеральных БАС при различных формах туберкулеза легких ($M \pm m$)

Группы наблюдений	Число наблюдений	Показатели поверхностного натяжения			Показатель антиателектатической функции К(б)
		ПНмин. (мН/м)	ПНмакс. (мН/м)	ИС	
Группа сравнения (контроль)	10	22,58±1,666	58,80±1,607	0,902±0,050	1,290±0,101
Туберкулез неактивный	18	24,34±1,097	60,94±2,110	0,849±0,0341	1,073±0,120
Туберкулез активный					
А. Контрлатеральное легкое:					
очаговый	14	24,48±1,486*	57,47±1,145	0,816±0,056	1,089±0,117
инфильтративный	12	27,14±1,440*	56,61±1,069	0,716±0,039*	0,463±0,068**
фиброзно-кавернозный	19	27,68±0,838	58,69±1,859	0,716±0,026*	0,222±0,010**
Б. Пораженное легкое:					
очаговый	10	25,53±1,301	57,51±1,090	0,801±0,067	0,683±0,121**
инфильтративный	10	29,41±1,507**	57,09±1,497	0,609±0,033**	0,428±0,078**
фиброзно-кавернозный	17	29,22±1,317*	56,01±1,516	0,627±0,045**	0,211±0,010**
В. Двусторонний процесс (диссеминированный)	16	30,41±0,915**	60,05±1,440	0,662±0,022**	0,265±0,050**

Примечание. Разница достоверна по сравнению с контролем: * - p<0,05; ** - p<0,01.

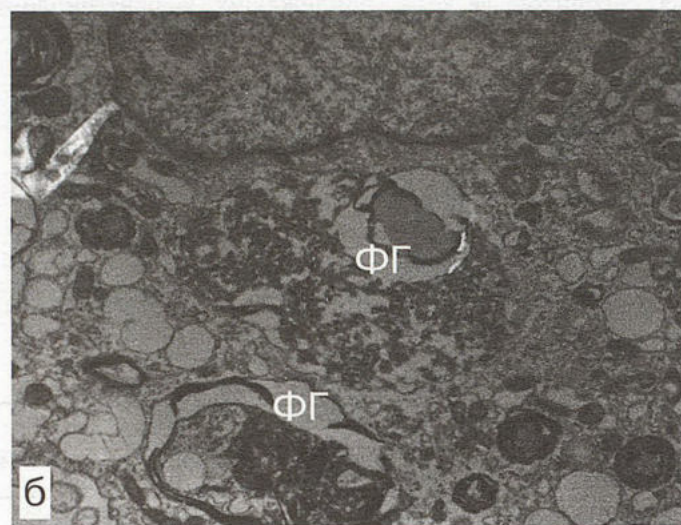
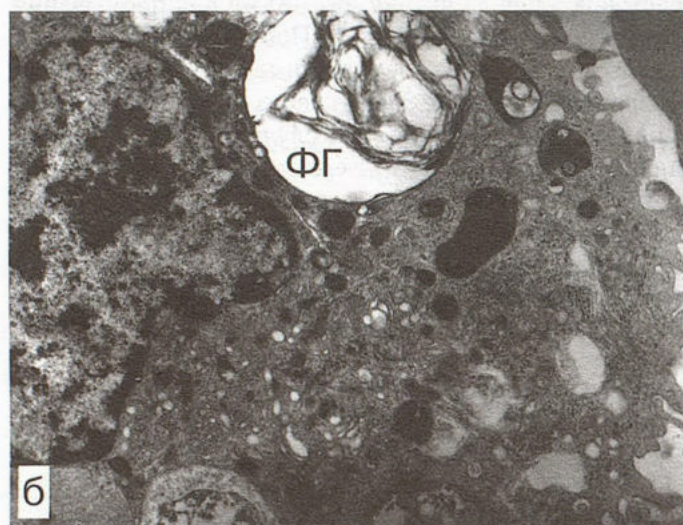
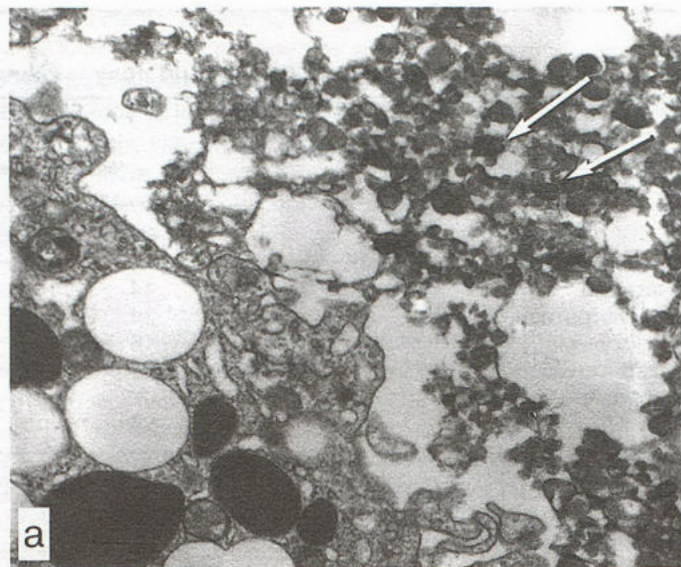
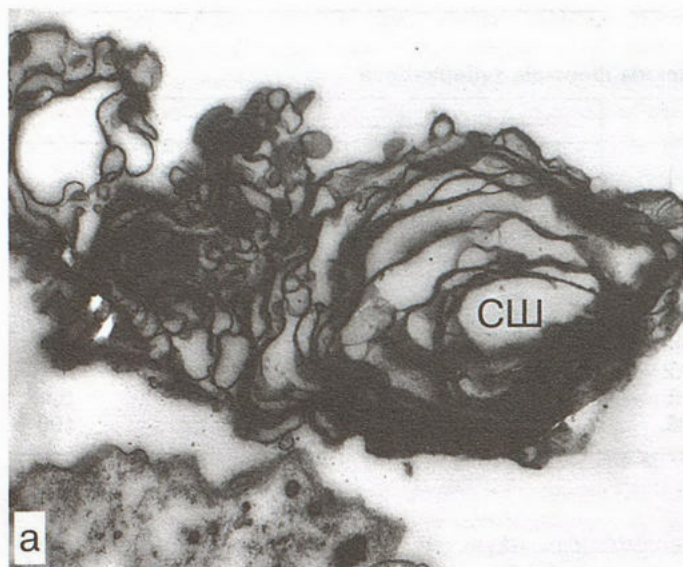


Рис. 1. Ультраструктурные особенности сурфактанта бронхоальвеолярного смыва больного Д. с инфильтративным туберкулезом легких.

Видоизмененные мембраны сурфактанта: а — в виде свободнележащего "слоистого шара" (СШ), увел. 23 000; б — в составе фагосомы (ФГ) альвеолярного макрофага, увел. 16 500.

Рис. 2. Ультраструктурные особенности сурфактанта бронхоальвеолярного смыва больного Р. с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Разрушенные мембраны сурфактанта: а — в виде свободнележащих полиморфных гранул (обозначено стрелкой), увел. 15 600; б — в составе фагосом (ФГ) альвеолярного макрофага, увел. 28 000.

Определение поверхностной активности БАС на весах Вильгельми показало, что при неактивном туберкулезе функциональное состояние сурфактанта практически не меняется. Величины минимального поверхностного натяжения (ПН_{мин}), индекса стабильности (ИС) и показателя антиателектатической функции К(б) мало отличается от контрольных значений (табл. 2).

При наличии у больного активного туберкулезного процесса показатели поверхностной активности БАС меняются в зависимости от формы и, в меньшей степени, от локализации процесса. Выраженные изменения физико-химических свойств легочных ПАВ наблюдали у 63% больных инфильтративным и

92% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. При этом ИС достоверно отличается от контрольных значений как на стороне поражения, так и в контрлатеральном легком. Еще большие изменения сурфактанта при этих формах заболевания наблюдали со стороны К(б), величина которого в этих группах в 3 и более раз ниже нормы.

При электронно-микроскопическом исследовании в материале БАС больных инфильтративным туберкулезом были выявлены видоизмененные формы сурфактанта в виде гигантских слоистых шаров, ранее описанные нами при экспериментальном туберкулезе [5]. Чаще всего эти структуры можно было видеть в БАС, полученном на стороне поражения (рис. 1).

В контрлатеральном легком они определялись реже, главным образом, в фагосомах легочных макрофагов или полиморфноядерных лейкоцитов (см. рис. 1). Рядом с этими клетками определяли не характерные для нормы скопления одиночных концентрических мембран и их фрагментов, что также свидетельствует о структурных нарушениях сурфактанта не только на стороне поражения, но и в контрлатеральном легком.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе в БАС преобладали деструктивно измененные формы сурфактанта, выявляемые в обоих легких в фагосомах альвеолярных макрофагов или свободнолежащими. Это, главным образом, гранулярный материал и небольшие фрагменты дезорганизованных мембран тубулярного миелина или кольцевидных структур (рис. 2). Их количество, а также степень структурной полноценности сурфактанта варьировали у разных больных, особенно в контрлатеральном легком. В отдельных случаях наряду с гранулярной формой сурфактанта здесь можно было видеть крупные фрагменты тубулярного миелина с относительно нормальной ультраструктурой, что, очевидно, отражает хорошую выраженность компенсаторно-восстановительных процессов в системе сурфактанта у этих больных.

Еще большая вариабельность ультраструктурной организации сурфактанта характерна для больных очаговым туберкулезом, особенно на стороне поражения (42% случаев). При этом в БАС, наряду с нормальным тубулярным миелином, можно видеть как видоизмененные, так и деструктивные формы ПАВ, количество которых варьирует.

В контрлатеральном легком чаще всего определялись относительно стабильные сеточки тубулярного миелина, что согласуется с данными физико-химических исследований БАС (см. табл. 2). Поверхностная активность сурфактанта в этом легком практически не отличается от контрольных значений. В то же время в пораженном легком имеют место некоторые изменения функционального состояния сурфактанта. Показатель состояния антиателектатической функции $K(б)$ достоверно снижался ($0,683 \pm 0,121$ вместо $1,290 \pm 0,101$), что отражает нестабильное состояние ПАВ у этих больных.

Таким образом, наибольшее снижение поверхностной активности сурфактанта наблюдается при инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе, что достоверно определяется как на стороне поражения, так и в контрлатеральном легком. Это положение коррелирует с данными электронной микроскопии, выявившей видоизмененные и деструктивные формы сурфактанта в БАС из обоих легких. Количество фрагментов тубулярного миелина и их размеры и ультраструктурная организация отражают выраженность компенсаторно-восстановительных процессов и могут быть использованы в качестве прогностического признака развития ателектазов и сурфактантзависимой дыхательной недостаточности.

У больных с очаговым туберкулезом имеет место значительная вариабельность индивидуальных показателей поверхностной активности сурфактанта. Это, очевидно, связано с неоднородностью группы по степени выраженности деструктивных изменений и распространенности туберкулезного процесса в легких. Об этом свидетельствуют ультраструктурные характеристики сурфактанта, отражающие разный уровень состояния альвеолярной паренхимы у этих больных. В непораженном легком, напротив, структурные и функциональные свойства сурфактанта меняются незначительно.

Выводы

1. При инфильтративном и фиброзно-кавернозном туберкулезе преобладают деструктивные изменения сурфактанта БАС, которые достоверно определяются в обоих легких. При очаговом туберкулезе имеет место выраженная на стороне поражения вариабельность индивидуальных показателей поверхностной активности и ультраструктуры мембранного сурфактанта, тогда как в контрлатеральном легком его состояние близко к нормальному.

2. При всех формах туберкулезного процесса морфофункциональные особенности сурфактанта из пораженного легкого отражают уровень адаптации сурфактантной системы и могут быть использованы в качестве прогностического признака развития дыхательной недостаточности, осложняющей течение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации.—М., 1998.
2. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких.—М., 1987.
3. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Бронхоальвеолярный лаваж в оценке структурной полноценности сурфактанта при туберкулезе легких // Пробл. туб.—1988.—№8.—С.38—41.
4. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Сурфактантзависимый ателектаз при туберкулезе легких // Арх. пат.—1998.—№5.—С.41—46.
5. Лепеха Л.Н. Сурфактантная система легких при экспериментальном туберкулезном воспалении и оценка её морфофункционального состояния у человека: Автореф. дис....д-ра биол. наук.—М., 1995.
6. Ловачева О.В. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике и оценке эффективности лечения у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—М., 1993.
7. Морфологические методы оценки состояния различных компонентов сурфактантной системы в легочной ткани и материале бронхоальвеолярного лаважа: Метод. рекомендации.—М., 1993.
8. Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство.—М., 1996.

Поступила 23.03.1999

Л.Е. Гедымин, В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, М.Б. Голант, Д.М. Беляев, Л.З. Балакирева, Т.В. Колпикова

РЕПАРАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ В ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА (САРКОИДОЗА)

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

REPATATIVE REACTIONS IN THE LUNGS DURING TREATMENT OF EXPERIMENTAL GRANULOMATOSIS (SARCOIDOSIS)

L.E.Guedymyn, V.V.Erokhin, L.N.Lepkha, M.B.Golant, D.M.Belyaev, L.Z.Balakireva, T.V.Kolpikova

Summary

We carried out an experimental study of lung reparative reactions in 70 guinea pigs infected with granular mycobacteria isolated from respiratory sarcoidosis patients. The animals were treated with MM-wave therapy and leukiniferon for 3-6 months. We observed a natural course of sarcoidosis for 9 months.

Progressive granulomatosis was determined to be characterised by a reduction in the phagocytosing function of alveolar macrophages, prevalence of macrophages' secreting subpopulations, dystrophy and destruction of type 1 and 2 alveolocytosis outside the lesion foci.

MM-wave therapy and leukiniferon treatment had favourable effect on the sarcoidosis course. After 1.5-month treatment we have observed a considerable resolution of the foci with prevalence of phagocytosing subpopulations of alveolar macrophages.

It was determined that leukiniferon combined with MM-wave therapy had the protective effect on the ultra-structure of type 1 alveolocytosis, increased proliferative and regenerative activity of type 2 alveolocytosis providing full restoration of epithelium by 6 months.

Резюме

В эксперименте на 70 морских свинках, зараженных зернистыми формами микобактерий, выделенных от больных саркоидозом органов дыхания, изучены репаративные реакции в легких. Лечение осуществляли КВЧ-волнами и лейкинфероном на протяжении 3—6 месяцев. Естественное течение саркоидоза наблюдали на протяжении 9 месяцев.

Отмечено, что прогрессирование гранулематоза характеризовалось снижением фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов, преобладанием секретирующих субпопуляций макрофагов, дистрофией и деструкцией альвеолоцитов 1 и 2 типов вне очагов поражения.

КВЧ-терапия и лечение лейкинфероном оказало благоприятное влияние на течение саркоидоза. Через 1,5 месяца терапии наблюдалось значительное рассасывание очагов с преобладанием фагоцитирующих субпопуляций альвеолярных макрофагов.

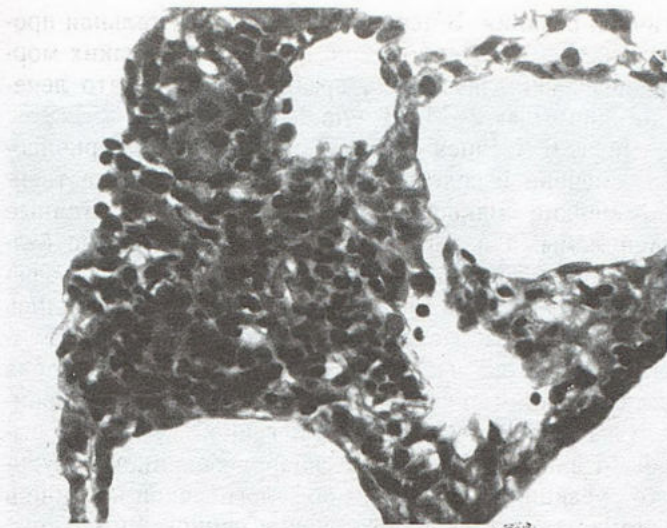
Установлено, что применение лейкинферона в сочетании с КВЧ-терапией через 1,5 и особенно через 3 месяца оказывало протективное действие на ультраструктуру альвеолоцитов 1 типа, повышало пролиферативную и регенерационную активность альвеолоцитов 2 типа, обеспечивая полное восстановление эпителия к 6 месяцам.

Проблема саркоидоза уже многие годы привлекает внимание клиницистов, иммунологов, патологов, микробиологов и т.д. Ими изучаются вопросы этиологии и патогенеза, выявления заболевания, дифференциальной диагностики, лечения [2,4—6, 10—15]. До сих пор не отработаны методы достаточно эффективной терапии саркоидоза органов дыхания (СОД), благодаря которым больной полностью излечивался.

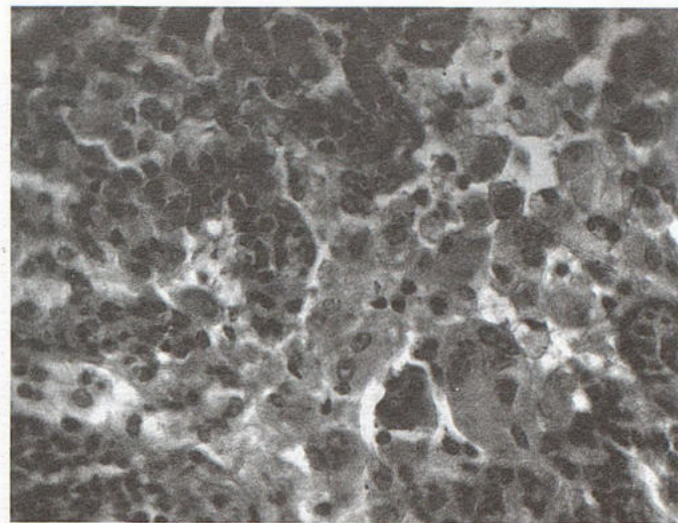
Базисная терапия (традиционная, с включением различных препаратов кортикостероидных гормонов, антиоксидантов, различных иммунокорректоров, ме-

тодов физиотерапии и т.д.) и комбинированное лечение (сочетание вышеупомянутых методов с плазмаферезом), которые широко применяются в клинике, не предотвращают развитие рецидивирующего течения болезни [6—9]. Поэтому поиск новых средств и подходов к терапии саркоидоза является актуальной задачей современной пульмонологии.

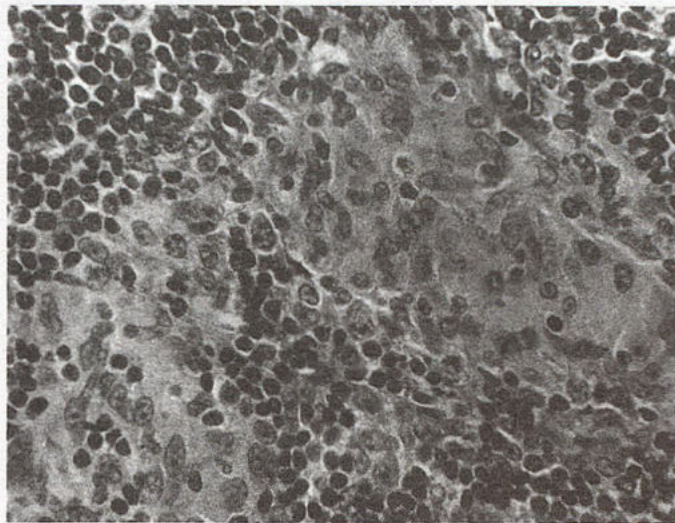
Учитывая вышесказанное, нами была поставлена цель — изучить морфологию репаративных реакций в легких при экспериментальном саркоидозе в условиях различной патогенетической терапии.



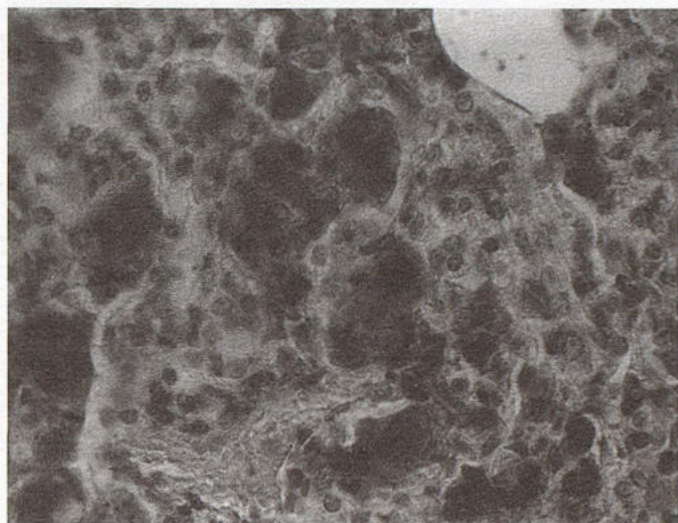
А. Контроль. 3 месяца после заражения. Лимфоцитарно-макрофагальная гранулема. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.



В. Контроль. 6 месяцев после заражения. Множество крупных макрофагов с бледно-окрашенной цитоплазмой. Реакция Перлса. Ув. 600.



Б. Контроль. 6 месяцев после заражения. Эпителиоидноклеточные гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.



Г. Опытная группа. 1,5 месяца КВЧ-терапии. Крупные симпласты макрофагов, окрашивающиеся в ярко-синий цвет (темные на рисунке) с высокой фагоцитарной активностью. Реакция Перлса. Ув. 600.

Рис. 1 Легкие морских свинок, зараженных ЗФ МБ.

Для этого в настоящей работе в качестве патогенетической терапии были использованы низкоинтенсивные электромагнитные колебания миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия), информационный напиток "Милмед", обладающий способностью ретранслировать КВЧ-воздействие и иммунокорректор лейкокинферон (комплекс различных цитокинов).

КВЧ-терапия и лейкокинферон в эксперименте изучались нами и ранее на тимэктомированных мышах, однако в предыдущей работе мы не останавливались подробно на репаративных реакциях при СОД, особенно в условиях сочетанного использования этих воздействий [1,3].

Эксперимент поставлен на 70 морских свинок массой тела 250—300 грамм, зараженных подкожно в правую паховую область зернистыми формами микобактерий (ЗФ МБ), полученных из крови, БАС или мокроты больных СОД.

1-ю группу составили 15 морских свинок с естественным течением гранулематоза;

2-ю группу — 20 морских свинок, леченных КВЧ. Группа состояла из двух подгрупп:

1-я подгруппа — 10 морских свинок, которым КВЧ-терапию проводили с помощью аппарата "Явь-1";

2-я подгруппа — 10 морских свинок, получавших информационный напиток "Милмед";

3 группа — 15 морских свинок, леченных лейкинфероном;

4 группа — 15 морских свинок, получавших КВЧ + лейкинферон;

5 группа — 5 морских свинок, леченых аналогично 1-й подгруппе 2 группы.

Лечение в 1—4 группах было начато через 3 месяца, а в 5-й группе — через 6 месяцев после заражения. Лечение КВЧ проводили на область шейных позвонков длиной волны 7,1 мм (экспозиция 20 мин) ежедневно в течение двух недель. Лейкинферон вводили внутримышечно в заднюю лапку по 0,2 мл дважды в неделю в течение 6 месяцев. Живые клетки дрожжей использовались в качестве биологического ретранслятора терапевтического КВЧ-воздействия. Эти клетки составили основу тонирующего напитка "Милмед" с длиной волны 7,1 мм, который в количестве 0,5 мл с помощью зонда ежедневно вводили в желудок. Животных выводили из опыта с помощью эфирного наркоза через 1,5; 3; 6 месяцев от начала лечения, а контроле — через 3; 6 и 9 месяцев после заражения.

Из легких, печени, селезенки, внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) после парафиновой заливки готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином и ставили реакцию Перлса на железо. У всех животных в те же сроки проведено электронно-микроскопическое исследование кусочков легких.

В своем исследовании мы изучали морфологические реакции в легких и сравнивали их с изменениями в печени, селезенке и ВГЛУ морских свинок, у которых ЗФ МБ не ревертировали в микобактерии в 2—3 пассажах.

1-я группа — 15 морских свинок с естественным течением саркоидоза (контроль). Через 3 месяца после заражения у большинства животных в органах еще не было типичных эпителиоидноклеточных гранул. Как и у человека, мы наблюдали различные стадии заболевания. В начале появлялся альвеолит и генерализованный васкулит (последний обнаружен во всех органах). Легочная ткань была изменена преимущественно за счет интерстициального отека, полнокровия сосудистой сети. Альвеолярные перегородки обильно инфильтрировались лимфоцитами. В просвете альвеол в избыточном количестве появились мелкие с темной цитоплазмой макрофаги со сниженной фагоцитарной функцией. У отдельных животных они были крупнее и образовывали скопления в виде единичных гранул (рис. 1, А). Стенки бронхов также были отечными, инфильтрированными многочисленными лимфоцитами. ВГЛУ увеличивались в размерах в 3—4 раза по сравнению с нормой, фолликулы их были крупными, с широкими реактивными центрами, синусы отечными, расширенными, с обилием лимфоцитов в них, пролиферацией ретикулярных клеток. В селезенке отмечена анало-

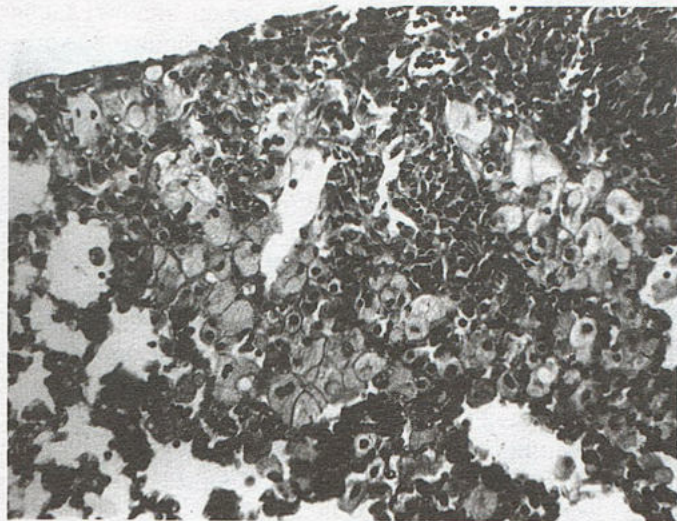
гичная реакция. В печени имелась значительная пролиферация эндотелиоцитов. При наличии таких морфологических реакций в органах было начато лечение животных 2—4-й групп.

Через 6 месяцев естественного течения саркоидоза в печени и селезенке появились преимущественно мелкие макрофагально-эпителиоидноклеточные гранулы, а в легких обнаружены обширные безвоздушные участки с обильной лимфоидно-макрофагальной реакцией, в центре которых определялись моноциты, крупные макрофаги и скопления эпителиоидных клеток (рис. 1, В). Такие же гранулы без четких границ обнаружены в стенках крупных бронхов и ВГЛУ. В окружающей легочной ткани был выражен альвеолит на фоне генерализованной сосудистой реакции. При такой морфологической картине в органах начато лечение морских свинок 5-й группы.

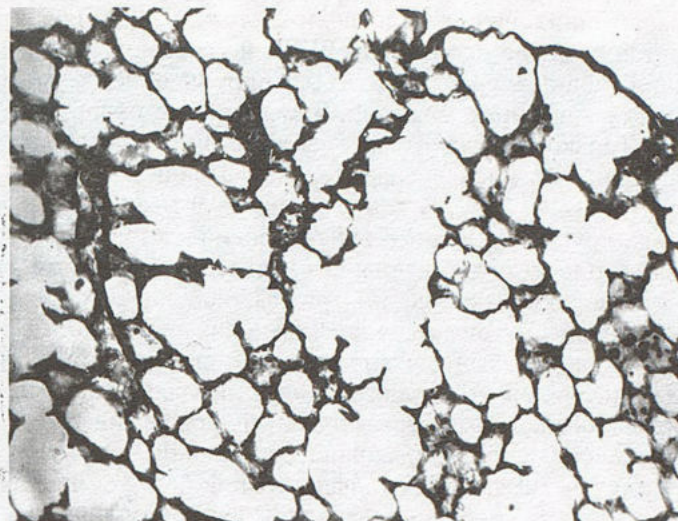
Через 9 месяцев у всех морских свинок контрольной группы эпителиоидно-клеточные очаги в легких, печени, селезенке стали более обширными, имели вид инфильтратов (рис. 1, Б). Лимфоидная реакция в зоне поражения стала более скудной, а очертания очагов более четкими. В очагах появился фиброз, а в центре некоторых из них — небольшие участки фибриноидного некроза. Такая реакция обнаружена преимущественно в печени, в которой имело место нарушение кровообращения вследствие облитерации пораженных сосудов. В этот срок наблюдения обнаруживались крупные эпителиоидноклеточные гранулы и на стенках кровеносных сосудов.

10 морским свинкам (1-я подгруппа 2-й группы) проводили лечение КВЧ, направляя рупор аппарата на шейный отдел позвоночника. 2-я подгруппа — 10 морских свинок получала КВЧ в виде напитка "Милмед". Поскольку морфологические реакции в органах у животных обеих подгрупп оказались почти идентичными, мы при описании результатов лечения объединили их в одну группу.

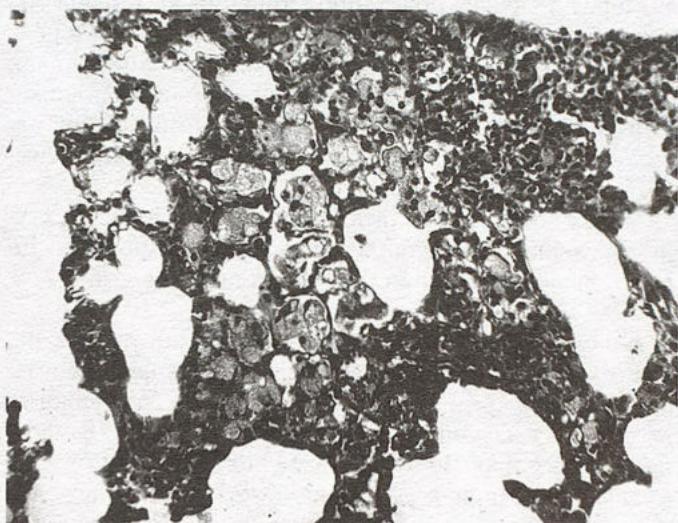
Через 1,5 месяца лечения в легких отмечена значительная лимфоидная и макрофагальная реакция в виде крупных безвоздушных участков с многочисленными крупными альвеолярными макрофагами (рис. 2, А), которые местами объединялись в симпласты с выраженной фагоцитарной функцией (рис. 1, Г). Многие из этих клеток окрашивались в интенсивный синий цвет при постановке реакции Перлса, так как они фагоцитировали неизменные и распадающиеся эритроциты. Инфильтраты в легких, хотя и были крупными, но приобретали рыхлое строение. Группы макрофагов, моноцитов и единичных эпителиоидных клеток чередовались со скоплениями многочисленных лимфоцитов, которые в отличие от контроля не диффузно инфильтрировали ткань, а группировались в виде узелков в участках поражения и по ходу лимфатических путей. Стенки бронхов также более густо инфильтрировались лимфоцитами, просветы их неравномерно расширялись.



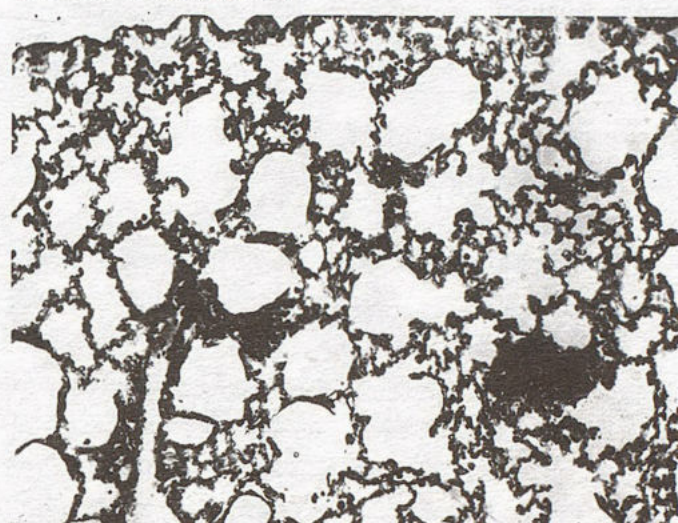
А. 1,5 месяца КВЧ-терапии (3 месяца после заражения). Лимфоидно-макрофагальный инфильтрат с множеством крупных макрофагов, обладающих высокой фагоцитарной активностью. Окраска гематоксилином с эозином. Ув. 280.



В. 6 месяцев КВЧ-терапии (9 месяцев после заражения). Полное рассасывание гранул. Восстановление воздушности ткани. Участки эмфиземы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



Б. 3 месяца КВЧ-терапии (лечение начато через 6 месяцев после заражения). Рассасывающийся лимфоидно-макрофагальный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 280.



Г. 6 месяцев после лечения лейкинфероном (9 месяцев после заражения). Полное рассасывание гранул. Лимфонодулы и незначительная инфильтрация лимфоцитами альвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Рис. 2. Легкие леченых морских свинок, зараженных ЗФ МБ.

У морских свинок, которые получали лечение с помощью КВЧ-аппаратов, более выраженной была реакция микроциркуляторного русла (по сравнению с животными, леченными препаратом "Милмед") в виде полнокровия и расширения просветов сосудов, раскрытия дополнительных капилляров.

У животных обеих подгрупп ВГЛУ и селезенка были с крупными фолликулами, в которых четко определялась лимфоидная пролиферация, преимущественно Т-клеток. Синусы были заполнены многочисленными лимфоцитами и моноцитами, эпителиоидных клеток не обнаружено. В печени отмечена значительная пролиферация эндотелиоцитов,

имелся небольшой отек по ходу крупных сосудов, вокруг которых появлялись не гранулемы (как в контроле), а многочисленные лимфоциты.

Через 3 месяца лечения наблюдалась дальнейшая динамика процесса в виде рассасывания очагов поражения (рис. 2, Б). Они заметно уменьшились в размерах и по количеству. Полностью восстановилась воздушность легочной ткани. Стенки сосудов становились менее отечными. Во ВГЛУ, селезенке и печени очажков не обнаруживалось, т.е. в данный срок наблюдения при КВЧ-терапии уже имелось восстановление структуры ткани.

Через 6 месяцев лечения КВЧ (9 месяцев после

заражения) никаких воспалительных изменений в органах мы не наблюдали. ВГЛУ и селезенка уменьшились в размерах, хотя и были крупнее, чем у здоровых животных, в печени изменений не обнаружено. Только участки эмфиземы в легких свидетельствовали о бывшей воспалительной реакции в интерстиции (рис. 2, В). В контроле через 9 месяцев имелись крупные, сливные эпителиоидно-клеточные поля — плотные гранулемы без четкого отграничения.

У морских свинок 3-й группы, получавших лейкинферон внутримышечно, изменения в органах напоминали предыдущую группу за исключением более интенсивной пролиферации Т-лимфоцитов и макрофагов, которые густо инфильтрировали легкие и околососудистые пространства печени. За счет обильной лимфоидной инфильтрации органов-мишеней через 1,5 месяца от начала лечения воздушность легочной ткани была более сниженной, чем у морских свинок, подвергшихся КВЧ-терапии. Лимфатические узлы и селезенка были крупнее, с массивной пролиферацией клеток в тимусзависимых зонах.

Через 3 месяца терапии лейкинфероном гранулематозная реакция в органах не определялась (как и

у животных 2-й группы), но оставалась значительная пролиферация преимущественно лимфоцитов, которые обнаруживались в легких в виде многочисленных узлов по ходу лимфатических сосудов.

Через 6 месяцев терапии лейкинфероном (9 месяцев после заражения) была полностью восстановлена воздушность легочной ткани, и альвеолярные перегородки приобрели нормальный вид, за исключением небольших лимфоидноклеточных скоплений (рис. 2, Г).

4-я группа — морские свинки, леченные КВЧ — напитком "Милмед" в сочетании с лейкинфероном по вышеуказанным схемам. Эта группа оказалась самой результативной в плане терапии. Так, через 1,5 месяца лечения даже мелких гранулем в органах не обнаружено. Лимфоидная инфильтрация была обильной, но преимущественно не диффузной, а очаговой по ходу лимфатических сосудов, но ВГЛУ оставались значительно увеличенными, а селезенка превышала норму в 5—6 раз.

Через 3 месяца сочетанной терапии ни в одном из органов не обнаружено воспалительных реакций и только умеренная эмфизема и очаговая лимфоидная инфильтрация свидетельствовали о бывшем поражении легких. Печень и селезенка также были без патологии, хотя селезенка по размерам все еще превышала норму.

Через 6 месяцев сочетанного лечения все структуры органов восстановили нормальное строение. До нормальных размеров уменьшились селезенка и ВГЛУ.

5 морских свинок (5-я группа) начали лечить через 6 месяцев после заражения, когда в органах имелись уже сформированные гранулемы. Морфология воспаления изучена через 3 месяца лечения (9 месяцев после заражения). В этот срок наблюдения гранулемы в печени и селезенке уже рассосались, а в легком обнаружены уменьшающиеся в размерах лимфоидно-макрофагальные очаги без эпителиоидных клеток, но с множеством крупных фагоцитирующих альвеолярных макрофагов.

Изучая реакцию альвеолярных макрофагов при СОД у морских свинок с помощью электронного микроскопа, мы смогли отметить преобладание в ткани легких различных субпопуляций: при формировании гранулем и прогрессировании болезни, на начальных фазах рассасывания гранулематозного воспаления и при полном восстановлении структуры легкого.

Необходимо отметить, что, как и у человека при саркоидозе, прогрессирование заболевания характеризовалось повышенным количеством моноцитов, переходных форм и альвеолярных макрофагов с преобладанием секретирующих клеток.

Прослежен четкий параллелизм между реакцией рассасывания воспаления и появлением фагоцитирующих субпопуляций макрофагов, количество которых резко возрастало к 1,5—3 месяцам КВЧ-терапии и лечения лейкинфероном. Дальнейшее лечение

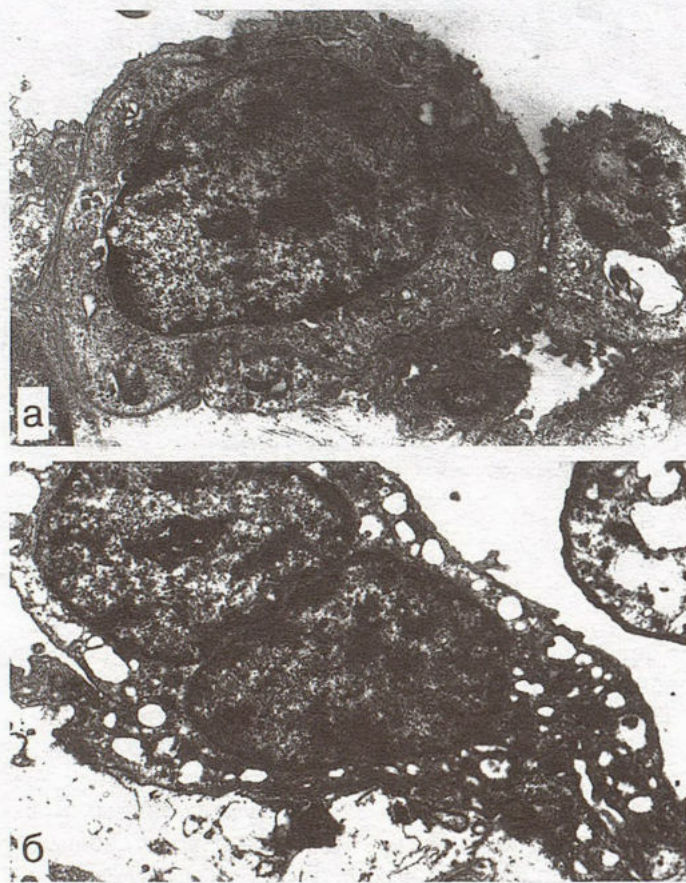


Рис. 3. Ультраструктура альвеолярного эпителия легких морских свинок, зараженных ЗФМБ.

А.— 3 месяца КВЧ-терапии (6 месяцев после заражения). Два рядом расположенных молодых А2. Ув. 15 800. Б.— 1,5 месяца сочетанного лечения КВЧ и лейкинфероном. Гипертрофированный двудерный А1. Ув. 15 800.

(6 месяцев) обусловило полное рассасывание очагов, при этом наблюдалось заметное уменьшение инфильтрации легких, как лимфоцитами, так и макрофагами. Среди последних по-прежнему преобладали фагоцитирующие клетки.

При электронно-микроскопическом исследовании экспериментального материала обнаружено, что при естественном течении саркоидоза у морских свинок имело место характерное постепенно нарастающее развитие деструктивных изменений альвеолярного эпителия, максимально выраженное на поздних сроках наблюдения. Так, через 3 месяца после заражения в отдельных альвеолоцитах 1-го типа (A1) наблюдалось отчетное просветление цитоплазмы, дезорганизация микропиноцитоза везикул. Через 6 и, особенно, через 9 месяцев такие клетки составляли 55—63%. Появлялись A1 с полностью разрушенной структурой цитоплазмы, сильно выбухающей в просвет альвеолы. Через 9 месяцев в альвеолах определялись отдельные слущенные клетки этого типа.

Деструктивные изменения альвеолоцитов 2-го типа (A2) при естественном течении саркоидоза были выражены в меньшей степени, чем A1. В полной мере они проявлялись только через 6 месяцев. В это время в составе альвеолярного эпителия обнаруживались A2 с вакуолизированной структурой секреторных гранул (осmioфильных пластинчатых телец — ОПТ), расширенными профилями цитоплазматической сети, набухшими митохондриями. Через 9 месяцев такие клетки составляли не менее 22%. В это же время в популяции появилось значительное количество молодых A2, содержащих единичные ОПТ. Они могут располагаться группами, формируя почки роста, что отражает активацию пролиферативной активности A2 — единственного клеточного источника регенерации респираторного эпителия. В отдельных случаях можно было наблюдать клетки переходного типа, непосредственно отражающие процесс трансформации молодых A2 в A1.

Более заметное, чем у морских свинок 4-й группы, влияние патогенетических средств на состояние альвеолярного эпителия и регенерацию его клеточных элементов наблюдали у животных, получавших KBЧ или лейкинферон. В обеих группах уже через 3 месяца воздействия число деструктивно измененных A1 заметно снижалось (32 и 36% соответственно). Появилось множество попарно расположенных молодых A2 (рис. 3, А), что косвенно отражает высокую пролиферативную и регенерационную активность этих клеток по сравнению с контролем.

После 6 месяцев воздействия KBЧ и лейкинфероном наблюдали значительную пролиферацию ультраструктуры альвеолярного эпителия. Лишь отдельные A1 сохраняли признаки внутриклеточного отека. Большинство A2 имели хорошо развитую ультраструктуру, отражающую секреторную активность этих клеток, продуцирующих сурфактант. При этом реге-

нерационная активность альвеолоцитов снижалась, приближаясь к уровню интактного контроля.

Еще более выраженное влияние патогенетической терапии на состояние альвеолярного эпителия наблюдали у морских свинок, получавших одновременно KBЧ и лейкинферон. Уже через 1,5 месяца у этих животных отмечено положительное влияние лечения на ультраструктуру A1. Большинство клеток этого типа имели нормальную структуру цитоплазмы, содержали значительное число микропиноцитозных везикул.

В популяции A2, наряду с крупными клетками с характерной секреторной активностью, имелось значительное количество молодых альвеолоцитов, в том числе формирующих почки роста. В их составе определялись альвеолоциты переходного типа, отражавшие трансформацию A2 в A1. Значительная часть A1 имела признаки гипертрофии; среди таких клеток можно было видеть двуядерные (рис. 3, Б), что не характерно для нормы. Через 3 и, особенно, 6 месяцев лечения наблюдалась нормализация ультраструктуры альвеолярного эпителия.

Таким образом, изучая данные эксперимента, мы пришли к выводу, что более результативным в лечении оказалось сочетание KBЧ и лейкинферона, затем следует монотерапия KBЧ (с помощью аппарата или напитка "Милмед"), а затем уже лейкинферон.

Эксперимент также показал, что более раннее применение использованных нами средств и препаратов (в стадии альвеолита и формирования первых гранул — 3 месяца после заражения) предотвратило в дальнейшем появление в органах типичных саркоидных гранул. В то же время у контрольных животных мы наблюдали множественные гранулемы к 6—9 месяцам после заражения. Если же лечение KBЧ или лейкинфероном начинали позднее — через 6 месяцев после заражения, то темпы репаративных реакций в легких отставали от таковых у животных 2—4 групп. Поэтому через 3 месяца лечения у морских свинок 5-й группы в легких все еще наблюдались крупные очаги, но отражающие смену клеточных реакций.

В результате эксперимента было установлено, что развитие прогрессирующего гранулематоза в контроле было связано с нарушенной фагоцитарной функцией макрофагов, среди альвеолярных макрофагов преобладала субпопуляция секретирующих клеток.

Воздействие же на организм зараженных животных как KBЧ, так и лейкинфероном приводило к изменению клеточных реакций в легких и иммунокомпетентных органах. Лейкинферон — иммунокорректор широкого спектра, содержащий комплекс цитокинов (альфа- и гамма-интерферон, фактор некроза опухоли, фактор миграции нейтрофилов и макрофагов) стимулировал пролиферацию клеток лимфоидного и макрофагального ряда, повышал фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, что мы и

наблюдали на световом и ультраструктурном уровнях.

КВЧ-терапия, гармонизируя обменные процессы в различных органах и системах, оказывала аналогичный лейкинферону эффект, который был более значительным при сочетании этих двух воздействий.

Именно с повышения фагоцитарной активности макрофагов начиналось развитие репаративных реакций — рассасывание эпителиоидноклеточных очагов. Они становились рыхлыми, распадались на небольшие макрофагальные скопления с преобладанием крупных, со светлой цитоплазмой клеток, окруженных многочисленными лимфоцитами. В дальнейшем они рассасывались полностью, оставляя после себя поля эмфиземы.

Если же лечение было начато в догранулематозной стадии, то типичные эпителиоидноклеточные гранулемы не успевали формироваться. Вместо них на первых этапах лечения (1,5 месяца) в легких обнаруживались крупные лимфоидно-макрофагальные поля, которые рассасывались через 3—6 месяцев терапии.

Заражение морских свинок ЗФ МБ вызывало не только развитие генерализованного гранулематоза с поражением легких, селезенки, ВГЛУ, печени, но и повреждало паренхиму и строму этих органов вне участков воспаления. Особенно заметные деструктивные изменения наблюдались в А1 (в меньшей степени А2) альвеолярных перегородок при естественном течении болезни.

Лечение лейкинфероном в сочетании с КВЧ-волнами уже через 1,5 и, в большей степени, через 3 месяца оказывало протективное действие на ультраструктуру А1, заметно превышало пролиферативную и регенерационную активность А2, обеспечивая полное восстановление альвеолярного эпителия к концу эксперимента. Таким образом, репаративные реакции в легких при лечении гранулематоза в условиях нашего эксперимента завершались к 6 месяцам терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Бугрова К.М. и др. Электромагнитные волны миллиметрового диапазона в терапии саркоидоза легких и внутригрудных лимфатических узлов // Миллиметр. волны в биол. и мед.—1994.—№4.—С.10—16.
2. Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Хоменко А.Г. и др. Морфология экспериментального саркоидоза // Международный союз ассоциации патологоанатомов. Съезд, 1-й: Сб. тез.—М., 1995.—С.34.
3. Гедымин Л.Е., Голант М.Б., Кузнецов В.И. и др. Лейкинферон и ЭМИ-терапия экспериментального гранулематоза легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й.—Новосибирск, 1996.—№629.—С.168.
4. Голышевская В.И., Сафонова С.Г., Черноусова Л.Г. и др. Микробиологическая диагностика легочной патологии // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й.—М., 1994.—№646.
5. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Николаева Г.М. Особенности макрофагальной реакции при некоторых гранулематозных заболеваниях легких // Пульмонология.—1992.—№4.—С.39—46.
6. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е., Николаева Г.М. Диагностическая оценка гетерогенности альвеолярных макрофагов при некоторых гранулематозных заболеваниях легких // Съезд врачей-фтизиатров, 2-й.—Саратов, 1994.—С.298.
7. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П., Рыбакова Н.П. Структура рецидивов саркоидоза по данным диспансерного учета // Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 3-й (12): Сб.—М.: Медицина, 1997.—С.116, рез. №422.
8. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П. Опыт длительного наблюдения за больными саркоидозом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.—М., 1997.—С.155.
9. Озерова Л.В., Рыбакова Н.П., Михеева Л.П. Диспансерное наблюдение за больными саркоидозом // Пробл. туб.—1998.—№3.—С.24—27.
10. Романов В.В., Степанян И.Э., Фомина Н.М. Экстракорпоральная преднизолоновая гематерапия в комплексном лечении саркоидоза // Московское о-во гематоза. Конф., 4-я: Тез.—М., 1996.—С.47.
11. Сафонова С.Г. Совершенствование микробиологической диагностики при саркоидозе // Научно-практическая конф. фтизиатров г.Москвы, 20-я: Тез. докл.—М., 1996.—С.41.
12. Сафонова С.Г. Роль микробиологических методов диагностики саркоидоза // Всероссийское о-во эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Съезд, 7-й: Тез.—М., 1997.—С.323.
13. Степанян И.Э., Озерова Л.В. Саркоидоз органов дыхания // Русс. мед. журн.—1998.—№4.—С.221—227.
14. Хоменко А.Г., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. и др. К этиологии и патогенезу саркоидоза // Пульмонология.—1996.—Прил.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.—С.574.
15. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения // Пробл. туб.—1996.—№6.—С.64—68.

Поступила 23.03.99

*Л.В. Озерова, С.Г. Сафонова, Н.П. Рыбакова, Л.Г. Гедымин, В.В. Романов,
И.П. Зайцева, О.Н. Шеметун*

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРОВАНИЕМ ЗЕРНИСТЫХ ФОРМ МИКОБАКТЕРИЙ

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва

PECULIARITIES OF SARCOIDOSIS COURSE IN PATIENTS WITH PERSISTENCE OF GRANULAR MYCOBACTERIA

L.V.Ozerova, S.G.Safonova, N.P.Rybakova, L.G.Guedymin, V.V.Romanov, I.P.Zaitseva, O.N.Shemetoun

Summary

The aim of this study was to determine an influence of granular mycobacteria on sarcoidosis course, to develop the most effective treatment schemes and to evaluate treatment delayed results.

Granular mycobacteria were found in blood, sputum and broncho-alveolar washings of 57% of sarcoidosis patients and 65% of tuberculosis ones. Granular mycobacteria were revealed using highly sensitive specific staining by fluorochrome dyes and luminescent microscopy. Those microorganisms were painted like acid-stable *Micobacteria tuberculosis* from small-granular forms to large-granular ones (0.1 to 0.8 mcm in a diameter).

Granular mycobacteria were looked for in 93 sarcoidosis patients. They were revealed in 59 patients and were not revealed in 34 ones. Granular mycobacteria have been detected most often in sarcoidosis patients with widespread forms, extrapulmonary lesions and recurrent course. An analysis of treatment results of sarcoidosis patients in remote period demonstrated that they were significantly worse in patients with presence of granular mycobacteria using both basic therapy (steroids) and combination with plasmapheresis. Granular mycobacteria were considered to be a burden in the disease course and require further improvement in treatment methodics.

Резюме

ЗФМБ были обнаружены в крови, мокроте и БАС у 57% больных саркоидозом и 65% туберкулезом. ЗФМБ обнаруживались при применении высокочувствительной специфической окраски флюорохромными красителями и люминесцентной микроскопии. Указанные микроорганизмы воспринимали красители аналогично кислотоустойчивым микобактериям туберкулеза от мелкозернистых форм до крупнозернистых (от 0,1 до 0,8 мкм в диаметре).

Поиск ЗФМБ был проведен у 93 больных саркоидозом. У 59 больных были обнаружены ЗФМБ, у 34 — не были обнаружены. Наиболее часто ЗФМБ обнаруживаются у больных саркоидозом с распространенными формами, с внелегочным поражением и рецидивирующим течением. Анализ результатов лечения больных саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения показал, что как при базисной терапии (гормоны), так и при комбинированной с использованием плазмафереза они значительно ниже у больных с обнаружением ЗФМБ. ЗФМБ у больных саркоидозом являются отягощающим фактором течения болезни и требуют продолжать совершенствовать методы лечения.

У больных саркоидозом в диагностическом материале — в крови, мокроте и БАС часто выявляются измененные зернистые формы микобактерий.

Всего был исследован диагностический материал от 314 больных саркоидозом (кровь — 152 больных, мокрота — 28, бронхоальвеолярных смыв — БАС — 137 человек). Морфология измененных форм микобактерий характеризуется высокой степенью полиморфизма.

Зернистые формы микобактерий в диагностическом материале от больных саркоидозом обнаруживались при применении высокочувствительной специфической окраски флюорохромными красителями люминесцентной микроскопии. Указанные микроорганизмы воспринимали красители аналогично кислотоустойчивым микобактериям туберкулеза, имели округлую форму различных размеров: от мелкозернистых форм (0,1—0,2 микрона в диаметре) до круп-

Сравнительная частота обнаружения ЗФМБ по группам диспансерного учета

Таблица 1

Группы больных	Число больных	Группы учета	
		VIII А (первые выявленные)	VIII Б (рецидив)
Больные, выделяющие ЗФМБ	59 63,4%	23 24,7%	36 38,7%
Больные, не выделяющие ЗФМБ	34 36,6%	15 16,2%	19 20,4%
Всего	93 100%	38 40,9%	55 59,1%

ных круглых образований (0,6—08 микрон в диаметре), сходную морфологическую структуру с зернистыми формами микобактерий, выделяемыми из диагностического материала больных туберкулезом [4,5].

При микроскопическом исследовании число положительных находок зернистых форм микобактерий от больных саркоидозом составляет 57%, у больных туберкулезом — 65% и более. Следует отметить, что использование крови для лабораторного исследования является предпочтительным, поскольку мокрота у больных саркоидозом выделяется крайне редко.

Получение реверсии зернистых форм микобактерий (ЗФМБ) на плотных питательных средах не всегда возможно. После предварительного "подращивания" на жидкой питательной среде культуры-ревертаны ЗФМБ на плотной питательной среде были получены лишь в 4,8%. Применение биологической пробы на морских свинках позволило увеличить выделение культур-ревертантов до 14%. Дальнейшая идентификация полученных культур позволила 80% штаммов отнести к *M.tuberculosis*; 10% — к атипичным микобактериям, 10% культур отнести к какой-либо определенной группе по классификации не удалось, поскольку они имели свойства как мико-

бактерий туберкулеза, так и атипичных микобактерий [6].

Цель настоящего исследования — выявить влияние ЗФМБ на течение саркоидоза, выявить наиболее эффективные схемы лечения, оценить отдаленные результаты лечения.

Для выполнения работы использовались клинические, рентгенологические, микробиологические, функциональные и радионуклидные методы исследования, а также биологическая проба на морских свинках, позволившая получить саркоидоподобные гранулемы в органах в ответ на введение диагностического материала от больных саркоидозом.

Клинические наблюдения за больными проводились до лечения, после окончания лечения и на протяжении многих лет диспансерного наблюдения. Поиск ЗФМБ был проведен у 93 больных саркоидозом, состоящих на диспансерном учете. У 59 больных были обнаружены ЗФМБ, у 34 — результаты исследования оказались отрицательными. ЗФМБ определяются во всех группах активного саркоидоза: при рецидивирующем течении у 38,7% обследованных больных обнаружены ЗФМБ; с активным впервые выявленным саркоидозом — у 24,7% больных (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что у больных с рецидивирующим течением саркоидоза ЗФМБ обнаруживаются в полтора с лишним раза чаще, чем у больных с впервые выявленным саркоидозом.

Общая характеристика больных саркоидозом с ЗФМБ и без них приведена в табл. 2.

Поскольку саркоидозом чаще заболевают женщины, то в наших наблюдениях в целом преобладали женщины — 52,7%, у них также чаще были выявлены ЗФМБ. Больные в возрасте от 26 до 50 лет составляли 86%. Туберкулиновые пробы были отрицательными у большинства — 82 (88,2%) больных.

Длительность наблюдения за больными в диспансерных условиях — от 2 до 20 лет. Многие больные лечились в клинике неоднократно.

Характеристика больных с обнаружением и без обнаружения ЗФМБ

Таблица 2

Результаты обнаружения ЗФМБ	Пол		Возраст			Туберкулиновые пробы	
	муж.	жен.	до 25 лет	26-50 лет	51 год и старше	положительные	отрицательные
Положительный n=59	25 26,9%	34 36,6 %	— —	50 53,8%	9 9,7%	5 5,4%	54 58,1%
Отрицательный n=34	19 20,4%	15 16,1 %	1 1,1%	30 32,3%	3 3,2%	6 6,4%	28 30,1%
Всего n=93	44 47,3%	49 52,7%	1 1,1%	80 86,0%	12 12,9%	11 11,8%	82 88,2%

Сопутствующие заболевания имели 10 больных (гипертоническая болезнь, ревматоидный артрит, сахарный диабет, посттуберкулезный ограниченный пневмосклероз). Имели контакты с вредными факторами 16 чел. (механизаторы, химики, швеи).

Характеристика клинических форм больных саркоидозом с персистированием ЗФМБ или их отсутствием представлена в табл. 3. ЗФМБ были обнаружены у двух третей больных — 63,3%.

Выделялись по частоте обнаружения ЗФМБ больные с внелегочной локализацией саркоидоза — 72,7%.

Таким образом, частота выделения ЗФМБ зависит и от клинической формы саркоидоза, и от варианта течения заболевания: при рецидивирующем течении процесса ЗФМБ обнаруживаются в 1,5 чаще (см. табл.1)

Методы лечения больных саркоидозом с персистированием ЗФМБ были разнообразны и проводились с учетом клинической формы, варианта течения, сопутствующих заболеваний. Наличие ЗФМБ являлось показанием для осуществления экстракорпорального метода терапии — плазмафереза (ПА).

Первое место по частоте занимала гормональная терапия — 71 чел.; затем по убывающей степени: КВЧ — 41 чел., ПА — 41 чел., некортикостероидные противовоспалительные препараты — 60 чел., антиоксиданты — 40 чел., Т-активин — 6 чел., противотуберкулезные препараты — 8 чел. [1].

В работе проведен сравнительный анализ результатов лечения у больных саркоидозом двух методов: базисной терапии и комбинированной — с использованием ПА.

Базисная терапия включала кортикостероидные гормоны (таблетированные или в аэрозолях). В показанных случаях она сочеталась с физиотерапевтическими методами, противовоспалительными нестероидными препаратами (делагил, плаквенил, индометацин), антиоксидантами.

Ближайшие результаты лечения, как при базисной, так и комбинированной терапии характеризовались улучшением самочувствия, умеренной положительной динамикой рентгенологической картины, улучшением показателей радионуклидного исследования с цитратом галлия—67.

Длительное диспансерное наблюдение за результатами лечения дало возможность более правильно оценить сравниваемые методы терапии и определить влияние ЗФМБ на течение болезни [7].

Отдаленные результаты расценивались как благоприятные при отсутствии рецидивов после лечения на протяжении 2 и более лет наблюдения. У таких больных продолжалось рассасывание интерстициальных и гранулематозных изменений в легких, уменьшение ВГЛУ, формировался умеренно выраженный пневмосклероз. Положительная динамика и длительная стабилизация процесса могут привести к полной

Таблица 3
Частота обнаружения ЗФМБ при различных клинических формах саркоидоза

Формы саркоидоза	Число больных	Из них ЗФМБ	
		обнаружены	не обнаружены
ВГЛУ	18 — 100% (19,3%)	12 — 66,7%	6 — 33,3%
ВГЛУ и легкие	47 — 100 % (50,5%)	27 — 57,5%	20 — 42,5%
Легкие	6 — 100% (6,5%)	4 — 66,7%	2 — 33,3%
С комбинированным поражением других органов	22 — 100% (23,7%)	16 — 72,7%	3 — 27,3%
Всего	93 (100%)	59 (63,3%)	34 (36,7%)

Примечание. В скобках указаны процентные соотношения от общего числа больных.

потере активности процесса и излечению. Больные с благоприятным течением после 2 и более лет наблюдения переводятся в группу неактивного саркоидоза (VIII В группа). При возникновении после лечения рецидивов (даже редких) результаты оцениваются как неблагоприятные и больные продолжают оставаться на учете в группе рецидивирующего саркоидоза (VIII Б группа) согласно "Диспансерной методике наблюдения". Длительность заболевания в этой группе достигала иногда 8—18 лет.

Периодически возникающие рецидивы указывали на активность воспалительного процесса.

Эффективность базисной терапии больных рецидивирующим саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения отражена в табл. 4.

Таблица 4
Эффективность базисной терапии больных с рецидивирующим саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения

Результат лечения	Число больных	В том числе	
		без ЗФМБ	с ЗФМБ
Благоприятный результат	10 38,5%	6	4
Неблагоприятный результат	16 61,5%	3	13
Итого...	26 100%	9 34,6%	17 65,4%

Таблица 5

Эффективность комбинированной терапии больных с рецидивирующим саркоидозом в отдаленные сроки наблюдения

Результат лечения	Число больных	В том числе	
		без ЗФМБ	с ЗФМБ
Благоприятный	4 26,7%	1	3
Неблагоприятный	11 73,3%	3	8
Итого	15 100%	4 26,7%	11 73,3%

Из табл. 4 видно, что отдаленные благоприятные результаты базисной терапии при рецидивирующих формах саркоидоза были достигнуты только у 10 (38,5%) из 26 больных. При этом у больных без ЗФМБ благоприятный эффект базисной терапии наблюдался в 1,5 раза чаще, чем у тех больных, у которых они были обнаружены. Соответственно среди 16 больных рецидивирующей формой саркоидоза с неблагоприятным итогом базисной терапии лиц с обнаруженными ЗФМБ оказалось 13 чел. (81,2%), что в 4 раза больше, чем без них — 3 чел. (18,8%).

Это лишний раз подчеркивает, что наличие ЗФМБ является отягощающим фактором в течении заболевания. Учитывая значительное влияние на течение саркоидоза ЗФМБ, следует более настойчиво продолжать их поиск в мокроте, крови, БАС [4].

Показаниями для проведения ПА являлись распространенные процессы с поражением других органов и систем, наличие ЗФМБ, большое количество ЦИК при низкой эффективности базисной терапии, плохая переносимость гормонов или противопоказания для их применения (диабет, гипертоническая болезнь) и др.

Из этого становится ясно, что комбинированная терапия назначалась более тяжелым больным. У 5 больных ПА назначался в виде монотерапии, но чаще он сочетался с применением небольших доз гормонов, которые без осложнений возможно было применять в течение длительного времени.

Количество процедур составляло от 2 до 6. Интервал между ними был 5—6 дней. Шести больным курс проводился повторно [2,3].

Результаты комбинированной с ПА терапии отражены в табл. 5.

Отдаленные благоприятные результаты комбинированной с ПА терапии при рецидивирующем саркоидозе были получены у 4 (26,7%) из 15 больных, не-

сколько меньше, чем при лечении больных базисной (гормональной) терапией. Однако, учитывая особую тяжесть патологического процесса данной группы больных, делать какой-либо вывод об эффективности ПА при саркоидозе на основании результатов нельзя. Не обнаружено также различия в эффективности комбинированной терапии у больных рецидивирующим саркоидозом с выделенными и не обнаруженными ЗФМБ. Определяющими оказались характер процесса и особенно сроки назначения лечения, комбинированного с ПА, что послужило основанием для изменения показаний назначения указанной терапии.

В настоящее время прежняя тактика считается неправильной, и комбинированная терапия назначается рано, особенно у больных саркоидозом с персистированием ЗФМБ.

Что касается влияния ЗФМБ на течение саркоидоза, то полученные нами данные доказывают несомненную отягощающую роль этого фактора.

Именно поэтому необходим настойчивый их поиск у больных саркоидозом, а при обнаружении возможно более раннее включение всего комплекса терапевтических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугрова К.М., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. КВЧ—терапия в лечении больных саркоидозом // Диагностика, клиника и лечение саркоидоза: Тез. докл. науч.-практ. конф.—М., 1995.—С.8.
2. Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П., Рыбакова Н.П. Структура рецидивов саркоидоза по данным диспансерного учета // Съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров, 3-й (12): Сб.—М.: Медицина, 1997.—С.116, рез.№422.
3. Романов В.В., Степанян И.Э., Фомина Н.М. Экстракорпоральная преднизолоновая гематерапия в комплексном лечении саркоидоза // Московское о—во гемафереза. Конф., 4-я: Тез.—М., 1996.—С.47.
4. Сафонова С.Г. Совершенствование микробиологической диагностики при саркоидозе // Научно-практическая конф. фтизиатров г.Москвы, 20-я: Тез. докл.—М., 1996.—С.41.
5. Сафонова С.Г. Роль микробиологических методов диагностики саркоидоза // Всероссийское о—во эпидемиологов, микро-биологов и паразитологов. Съезд, 7-й: Тез.—М., 1997.—С.323.
6. Хоменко А.Г., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. и др. К этиологии и патогенезу саркоидоза // Пульмонология.—1996.—Прил.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.—С.574.
7. Хоменко А.Г., Озерова Л.В., Романов В.В. и др. Саркоидоз: 25-летний опыт клинического наблюдения // Пробл. туб.—1996.—№6.—С.64—68.

Поступила 01.06.1999

*А.Л. Раков, Д.Н. Панфилов, Б.И. Гельцер**

**ЦИЛИАРНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
(ПНЕВМОНИЕЙ И ОСТРЫМ БРОНХИТОМ)**

Кафедра терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва;

*Владивостокский государственный медицинский университет

**CILIARY ACTIVITY OF CILIATED EPITHELIUM CELLS IN PATIENTS WITH LOWER AIRWAY INFECTION
(PNEUMONIA AND ACUTE BRONCHITIS)**

A.L.Rakov, D.N.Panfilov, B.I.Gueltsar

Summary

Ciliary activity of airway epithelium (CE) is investigated in different clinical and etiological forms of pneumonia and acute bronchitis. The study was carried out using a computed analyzer for biological objects' mobility Cilia-03-08. The registration of ciliary mobility was performed by the method of transilluminate microscopy of mobile objects. Mathematical analysis of ciliar activity parameters was made by modulus programmes kit for ECM. Ciliary dysfunction is developed in patients with pneumonia and acute bronchitis and is accompanied by diminishing of ciliary beating frequency, change of phases duration ratio of ciliary motion cycle, decrease in synchronism of ciliary vibration in neighbouring epithelium areas. A correlation of ciliary motion parameters with kind of pathology, its etiology and course was found. The greatest inhibition of ciliary activity was observed in patients with pneumonia and acute bronchitis caused by *Staphylococcus*. Lingering pneumonia and acute bronchitis were accompanied by slower ciliary beating frequency. Ciliary dysfunction in pneumonia and acute bronchitis mainly due not to decrease in ciliary beating frequency but disorders of ciliary vibration synchronism in neighbouring epithelium areas. In recovery period the ciliary activity parameters do not return to normal independently pneumonia and acute bronchitis nosology. The mathematical method for ciliary motion analysis which has been described allows to evaluate quantitatively the ciliary function of respiratory epithelium and enables to detect its disorders in early stages using the criteria suggested.

Резюме

Исследована цилиарная активность мерцательного эпителия (МЭ) дыхательных путей при различных клинико-этиологических вариантах пневмонии и острого бронхита (ОБ) в динамике. исследование проводили в биоптатах на компьютерном анализаторе подвижности биообъектов — Cilia-03-08. регистрация цилиарного движения МЭ осуществлялась методом трансиллюминационной микроскопии подвижного объекта. Математический анализ показателей цилиарной активности проводили с помощью модульного пакета программ для ЭВМ. У больных пневмонией и ОБ развивается цилиарная дисфункция, характеризующаяся уменьшением частоты биения ресничек, изменением соотношения длительности фаз цикла движения ресничек МЭ, падением степени синхронности колебаний ресничек на соседних участках эпителиального пласта. Обнаружена зависимость показателей цилиарного движения от формы заболевания, его этиологии и типа течения. Наиболее выраженное угнетение цилиарной активности наблюдалось у больных с пневмонией и ОБ стафилококковой этиологии. При затяжном течении пневмонии и ОБ сохранялась более низкая частота биения ресничек. Развитие цилиарной дисфункции при пневмонии и ОБ в большей степени обусловлено не снижением частоты биения ресничек МЭ, а нарушением синхронности колебаний на соседних участках. На этапе реконвалесценции показатели цилиарной активности не возвращаются к параметрам физиологической нормы независимо от нозологической принадлежности пневмонии и ОБ. Предложенный метод математического анализа цилиарного движения позволяет количественно оценивать состояние цилиарной функции мерцательного эпителия дыхательных путей и дает возможность с помощью предложенных критериев осуществлять раннюю диагностику его нарушений.

Нарушения цилиарной активности мерцательного эпителия (МЭ) дыхательных путей в системе местной защиты легких являются важным звеном развития бронхолегочной патологии, влияют на течение и

исходы заболевания [1—10]. Несмотря на активные исследования в этой области, остаются недостаточно ясными механизмы развития цилиарной дисфункции при пневмонии и остром бронхите (ОБ).

Нами проведено исследование цилиарной активности МЭ дыхательных путей при различных клинико-этиологических вариантах пневмонии и ОБ в динамике развития патологического процесса.

Исследование цилиарной активности МЭ дыхательных путей проводилось в биоптатах на компьютерном анализаторе подвижности биообъектов — Cilia-03-08. Для определения функционального состояния цилиарного аппарата биоптаты сохранялись в культуральных контейнерах со стерильной безбелковой средой 199 при $pH=7,2-7,4$ и температуре $4-5^{\circ}C$. Перед исследованием температура питательной среды в контейнере поднималась до $23^{\circ}C$ и поддерживалась на данном уровне в течение 3 часов. Затем с помощью микропипетки биоптат помещался в проточную камеру микроскопа, соединенную с системой жизнеобеспечения. Регистрация цилиарного движения МЭ осуществлялась методом трансиллюминационной микроскопии подвижного объекта, позволяющим фокусировать на экран телевизионного монитора изображение с последующим электронным прицелом для записи колебательного движения на магнитный диск ЭВМ.

Математический анализ показателей цилиарной активности МЭ проводили с помощью разработанного на базе Института автоматики процессов управления ДВО РАН модульного пакета программ для ЭВМ. В программе-анализаторе осуществлялась обработка дискретных числовых значений колебательного движения, полученных с аналогово-цифрового преобразователя анализатора подвижности биообъектов Cilia-03-08.

Определяясь частота биения ресничек, длительность фаз цикла движения, значение амплитуды колебаний ресничек. Устанавливались корреляционные взаимоотношения между колебаниями ресничек на соседних участках эпителиального пласта, попарно анализировались сигналы, поступающие по параллельным каналам записи, определялась степень синхронности работы ресничек, оценивались взаимодействия между движениями ресничек на отдельных клетках в соседних метакриальных полях и отслеживались нарушения структуры метакриальной волны. Для определения спектра частот колебаний ресничек МЭ при различных формах пневмонии и ОБ использовалось построение спектра на основе метода быстрого преобразования Фурье.

Обследовано 150 человек, из них 100 больных пневмонией, 28 больных ОБ и 22 здоровых испытуемых (контрольная группа). Изучение цилиарной активности включало исследование частоты биения, длительности фаз замаха и удара (в процентах от времени полного цикла движения), степени синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних участках, определение минимальных и максимальных величин этих показателей, их средней и разброса крайних значений. Были выделены группы с обыч-

ным и затяжным течением пневмонии и ОБ, а также в зависимости от этиологии заболевания, исследование проводилось в разгар болезни и в период реконвалесценции.

У здоровых лиц частота биения ресничек МЭ составила в среднем $7,97 \pm 0,7$ Гц, разброс частот достигал 3,7 Гц. Длительность фазы замаха ресничек до 6%. Длительность фазы удара ресничек МЭ была почти в два раза меньше и составила $34,0 \pm 5,4\%$, с таким же, равным 6%, разбросом крайних значений величин. Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках в среднем ограничивалась $27,8 \pm 0,6\%$, но ее крайние величины находились в диапазоне от 2,16 до 83,2%, что приводило к резкому увеличению разброса показателей до 81,04% (табл. 1).

Движение ресничек у больных пневмонией характеризовалось рядом особенностей, которые в значительной мере определялись этиологией, вариантом клинического течения и стадией заболевания.

В период разгара пневмонии отмечалось снижение частоты биения ресничек МЭ. Степень этого снижения коррелировала с характером течения патологического процесса (табл. 2).

У больных с острым течением пневмонии снижение частоты биения ресничек оказалось меньше, чем при затяжном. Вместе с тем разброс крайних значений в обеих группах оказался больше, чем у здоровых (в 2,4 и в 2 раза, соответственно). При анализе фаз цикла движения ресничек МЭ прослеживалось уменьшение времени фазы замаха и увеличение фазы удара. Различия в показателях у больных обеих групп носили количественный характер, что находило отражение в величинах их разброса. Последние свидетельствовали о максимуме разброса у больных с острым течением пневмонии, что превышало величину подобных параметров у больных с затяжным течением пневмонии.

Степень синхронности работы ресничек МЭ на соседних участках заметно уменьшалась (в 3,5 раза у больных с острым течением пневмонии и в 3,9 раза у больных с затяжным), при этом у больных с острым течением пневмонии разброс показателей увеличился на 12,8% по сравнению с показателями у здоровых испытуемых, а у больных с затяжным течением — на 2,6%.

Наиболее выраженные изменения цилиарной активности подобного характера отмечены у больных с острым течением стафилококковой пневмонии.

Период реконвалесценции характеризовался восстановлением частоты биения ресничек МЭ до 7,85 Гц при остром и 7,6 Гц при затяжном течении пневмонии (табл.3), что незначительно меньше частоты биения ресничек у здоровых испытуемых. Разброс их крайних значений также уменьшался, хотя продолжал превышать уровень у здоровых испытуемых (в 1,8 раза с острым и в 1,7 раза с затяжным течением пневмонии).

Таблица 1

Показатели активности цилиарного аппарата у здоровых лиц

Показатели	Величины			
	Минимальная	Максимальная	Средняя	Разброс значений
Частота биения ресничек, Гц	6,25	9,77	7,97±0,7	3,7
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	60,0	71,0	66,0±5,4	6,0
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	29,0	40,0	34,0±5,4	6,0
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	2,16	83,2	27,8±0,6	81,04

Таблица 2

Показатели активности цилиарного аппарата МЭ у больных пневмонией в период разгара (в числителе при остром течении, в знаменателе — затяжном)

Показатели	Величины			
	Минимальная	Максимальная	Средняя	Разброс значений
Частота биения ресничек, Гц	1,83 / 2,1	10,83 / 9,6	6,46±0,3 / 6,29±0,6	9,0 / 7,5
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	50,0 / 45,2	64,0 / 56,7	55,3±3,0 / 53,6±2,1	14,0 / 11,5
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	36,0 / 43,3	50,0 / 54,8	44,7±3,0 / 46,4±2,1	14,0 / 11,5
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	0 / 0	93,8 / 83,7	7,84±0,2 / 7,2±0,3	93,8 / 83,7
p	**	**	***	*

Примечание. ***— $p < 0,001$, **— $p < 0,01$, *— $p < 0,05$, где p — достоверность различий между больными пневмонией и здоровыми лицами.

Таблица 3

Показатели активности цилиарного аппарата МЭ у больных пневмонией в период реконвалесценции (в числителе при остром течении, в знаменателе — затяжном)

Показатели	Величины			
	Минимальная	Максимальная	Средняя	Разброс значений
Частота биения ресничек, Гц	3,17 / 3,1	9,75 / 9,3	7,85±0,1 / 7,6±0,2	6,6 / 6,2
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	47,4 / 49,2	72,7 / 74,4	58,8±4,1 / 58,7±5,2	25,3 / 25,2
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	27,3 / 25,6	52,6 / 50,8	41,2±4,1 / 41,3±5,2	25,3 / 25,2
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	0,1 / 0,3	31,1 / 33,7	7,7±0,2 / 7,6±0,4	31,01 / 33,4
p	**	***	*	**

Примечание. ***— $p < 0,001$, **— $p < 0,01$, *— $p < 0,05$, где p — достоверность различий между больными пневмонией и здоровыми лицами

Таблица 4

Показатели активности цилиарного аппарата МЭ у больных ОБ в период разгара и в период реконвалесценции (в числителе показатели при остром течении ОБ, в знаменателе — при затяжном)

Показатели	Цилиарная активность МЭ у больных ОБ	
	Период разгара	Период реконвалесценции
Частота биения ресничек, Гц	6,7±0,1 / 7,21±0,1	7,7±0,1 / 7,6±0,1
Длительность фазы замаха (% от времени полного цикла движения)	61,0±2,3 / 58,77±1,1	69,6±4,1 / 64,1±5,1
Длительность фазы удара (% от времени полного цикла движения)	43,9±2,3 / 42,23±2,1	35,4±4,1 / 35,9±5,1
Степень синхронности колебаний ресничек МЭ на соседних клетках, %	7,2±0,1 / 7,2±0,2	7,7±0,2 / 7,6±0,4
<i>p</i>	*	*

Примечание. * — $p < 0,01$, где p — достоверность различий между больными ОБ и здоровыми лицами

В период реконвалесценции у больных с острым и затяжным течением пневмонии отмечалось увеличение фазы замаха, при уменьшении длительности фазы удара на 3,5 и 5,1% соответственно. Однако эти величины не достигали уровня здоровых лиц (ниже контроля на 7,2%). При этом разброс их крайних значений увеличивался (до 25,2 и 25,3% соответственно при остром и затяжном течении заболевания), превышая таковые у здоровых лиц в 4,2 раза. Степень синхронности работы ресничек МЭ на соседних клетках при остром и затяжном течении пневмонии не достигала уровня здоровых испытуемых (ниже контроля в 3,6 раза). Разброс численных значений этих показателей не имел существенных различий и был более выражен у больных с затяжным течением заболевания (на 2,4%). В среднем эти величины в 2,6 раза уступали подобным показателям у здоровых лиц.

Таким образом, в период разгара пневмонии у больных с острым течением не столько падает частота колебаний ресничек МЭ (на 1,5 Гц), сколько возрастают показатели разброса их крайних значений (в 2,43 раза). В соотношениях длительности фаз цикла движений разброс показателей крайних значений увеличивается в 2,3 раза. Синхронность колебаний ресничек на соседних участках МЭ резко падает (в 3,46 раза).

У больных с затяжным течением в разгар заболевания частота колебаний ресничек снижается больше, хотя показатели разброса их значений только в 2 раза превышают нормальные величины, а разброс показателей крайних величин колебаний фаз цикла движений увеличивается более чем в 1,9 раза, что также уступает подобным показателям у больных с острым течением пневмонии в период разгара. Падение синхронности колебаний ресничек на соседних

участках эпителиального пласта достигает максимума (в 3,8 раза меньше, чем у здоровых).

Следовательно, в период разгара у больных с затяжным течением пневмонии не возникает грубых изменений цилиарной активности МЭ и цилиарную дисфункцию максимально отражают не частотные характеристики биений ресничек МЭ, а изменения синхронности их колебаний на соседних участках эпителиального пласта.

На этапах реконвалесценции у больных с острым течением заболевания частота биения ресничек МЭ не достигает нормальных значений, и показатели разброса продолжают превышать в 1,7 раза уровень подобных у здоровых испытуемых. В соотношениях фаз цикла движений намечается нормализация, однако величины их разброса еще велики (в 4,2 раза превышают нормальные значения). Сохраняется и падение синхронности колебаний ресничек на соседних участках (в 3,6 раза меньше, чем у здоровых испытуемых) при снижении величины их разброса в 2,6 раза.

В период реконвалесценции у больных с затяжным течением пневмонии частота биения ресничек остается низкой, хотя разброс ее крайних значений уменьшается (в 1,2 раза по сравнению с периодом разгара пневмонии). Вместе с тем разброс крайних значений фаз цикла движений, подобно показателям у больных с острым течением пневмонии, продолжает оставаться высоким (в 4,2 раза превышает нормальные значения), а синхронность колебаний ресничек на соседних участках МЭ остается на низком уровне (в 3,6 раза ниже нормальных показателей) при одновременном снижении величины разброса (в 2,4 раза меньше, чем у здоровых, и в 2,48 раза меньше, чем в период разгара заболевания). Эти изменения, с одной стороны, практически соответствуют

подобным у больных с острым течением пневмонии на этапе реконвалесценции; с другой — еще раз подчеркивают, что максимум изменений в движении ресничек связан не с частотными характеристиками, а с показателями соотношения длительности фаз их движения и с нарушениями синхронности колебаний на соседних участках эпителиального пласта.

При ОБ с острым и затяжным течением в период разгара заболевания, по сравнению с контролем, частота биения ресничек снижалась, падала синхронность колебаний на соседних участках эпителиального пласта (табл.4). Нарушения соотношения фаз цикла движений ресничек характеризовались тем, что фаза замаха уменьшалась, а фаза удара увеличивалась.

Разброс крайних значений всех показателей превышал таковые у здоровых испытуемых. Различия в показателях величин у больных ОБ с обычным и затяжным течением носили количественных характер и свидетельствовали о более выраженной цилиарной дисфункции МЭ в случаях с остротекущим течением патологического процесса.

Период реконвалесценции характеризовался восстановлением частоты биения ресничек МЭ при острым и затяжном течении ОБ (см. табл. 4). Разброс крайних значений этих величин продолжал превышать уровень таковых у здоровых в 1,8 и 1,7 раза соответственно.

Соотношение длительности фаз цикла движения ресничек МЭ в период реконвалесценции также свидетельствовало о нормализации процесса. Это находило отражение в увеличении длительности фазы замаха при остром и затяжном течении ОБ, при уменьшении фазы удара.

Степень синхронности работы ресничек МЭ на соседних участках в период реконвалесценции продолжала уступать показателям в контрольной группе в 3,6 раза, но не имела значительных различий у больных с острым и затяжным течением ОБ. Разброс численных значений ее показателей удерживался на высоком уровне, оказываясь меньше подобных показателей у здоровых испытуемых в 2,5 раза.

В результате изучения активности цилиарного аппарата дыхательных путей у больных пневмонией и ОБ установлены следующие закономерности в развитии цилиарной дисфункции: уменьшение частоты биения ресничек МЭ, изменение соотношения длительности фаз цикла движений ресничек МЭ (за счет сокращения времени фазы замаха при увеличении фазы удара), падение степени синхронности колебаний ресничек на соседних участках эпителиального пласта. Более демонстративными оказались различия между минимальными и максимальными значениями показателей всех составных компонентов, характеризующих цилиарную дисфункцию МЭ, то есть величины их разброса. Сопоставление их характеристик у больных пневмонией и ОБ на различ-

ных этапах развития патологического процесса обнаружило зависимость величин показателей цилиарного движения от характера течения заболевания и его этиологии. Наиболее выраженное угнетение цилиарной активности наблюдалось у больных со стафилококковой пневмонией и ОБ.

При анализе показателей цилиарного движения в динамике патологического процесса у больных пневмонией и ОБ с обычным и затяжным течением заболевания было установлено, что при затяжном течении заболевания все компоненты цилиарной дисфункции имеют количественные отличия, характеризующаясь большей торпидностью в проявлениях на всех этапах болезни, что находит максимальное отражение в сохранении у больных с затяжным течением заболевания более низкой частоты биения ресничек. Кроме того, установлено, что независимо от нозологической принадлежности пневмонии и ОБ на этапе реконвалесценции показатели цилиарной активности не возвращаются к параметрам физиологической нормы. Это косвенным образом свидетельствует о том, что пневмония и ОБ оставляют после себя цилиарную дисфункцию МЭ и сроки ее восстановления отстают по времени от регресса клинических и рентгенологических показателей. Обнаружено отсутствие четких корреляций между характером цилиарной дисфункции МЭ и природой пневмонии и ОБ.

Вместе с тем проведенные исследования показали, что обнаруженные изменения частотных характеристик движения ресничек являются, по-видимому, лишь отражением сложных качественных перестроек в их деятельности, ведущей из которых оказывается рассогласованность в колебаниях ресничек на соседних участках эпителиального пласта. Вероятно, изменение частоты биения ресничек, выявляющееся при визуальном анализе, отражает более сложные патологические процессы, возникающие в клетках МЭ при пневмонии и ОБ, что подтверждается изменениями показателей величин разброса между минимальными и максимальными значениями каждого из трех компонентов, характеризующих цилиарную дисфункцию. Поэтому именно этот показатель был использован как дополнительный критерий оценки цилиарного движения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при пневмонии и ОБ развивается цилиарная дисфункция, обусловленная определенным спектром нарушений движения ресничек.

Выводы

1. У больных пневмонией и ОБ развивается цилиарная дисфункция, характеризующаяся уменьшением частоты биения ресничек МЭ, изменением соотношения длительности фаз цикла движения ресничек МЭ (за счет сокращения времени фазы замаха при увеличении фазы удара), падением степени син-

хронности колебаний ресничек на соседних участках эпителиального пласта.

2. Обнаружена зависимость показателей цилиарного движения от формы заболевания, его этиологии и типа течения. Наиболее выраженное угнетение цилиарной активности наблюдалось у больных пневмонией и ОБ стафилококковой этиологии. При затяжном течении пневмонии и ОБ сохраняется более низкая частота биения ресничек при обзорном анализе.

3. Развитие цилиарной дисфункции при пневмонии и ОБ в большей степени обусловлено не снижением частоты биения ресничек МЭ, а нарушением синхронности колебаний на соседних участках.

4. На этапе реконвалесценции показатели цилиарной активности не возвращаются к параметрам физиологической нормы, независимо от нозологической принадлежности пневмонии и ОБ. Это косвенным образом свидетельствует о том, что пневмония и ОБ оставляют после себя цилиарную дисфункцию МЭ и сроки ее восстановления отстают по времени от регресса клинических и рентгенологических показателей.

5. Полученные данные свидетельствуют о многофакторности развития цилиарной дисфункции при пневмонии и ОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельцер Б.И., Карпенко А.А. Оценка функционального состояния цилиарного аппарата дыхательных путей при патологии органов дыхания // Пробл. туб.—1990.—№11.—С.55—58.
2. Гельцер Б.И., Печатников Л.М. Цилиарная активность мерцательного эпителия дыхательных путей у больных острой пневмонией // Клин. мед.—1991.—№12.—С.35—37.
3. Гельцер Б.И. Механизмы развития цилиарной дисфункции дыхательных путей при неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх.—1994.—№11.—С.56—59.
4. Гельцер Б.И., Гуляев С.А. Применение ЭВМ для анализа мерцательного эпителия // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Сб. рез.—М., 1994.—№501.
5. Гуляев С.А., Гельцер Б.И. Анализ структуры ресничного движения // Там же.—№ 985.
6. Гуляев С.А., Гельцер Б.И., Панфилов Д.Н. Нарушения цилиарной активности мерцательного эпителия трахеи и бронхов при воздействии радиационного и термического факторов // Международный симпозиум фонда медицинского обмена Японии, России и стран Северо-Восточной Азии, 2-й.—Владивосток, 1994.—С.240.
7. Гуляев С.А., Гельцер Б.И., Панфилов Д.Н. Значение метода Быстрого Преобразования Фурье (БПФ) для диагностики патологии мукоцилиарного транспорта (МЦТ) // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сб. рез.—М., 1995.—№797.
8. Гуляев С.А., Гельцер Б.И., Фрисман Е.Я. Использование методов математического анализа для изучения патогенеза нарушений местной защиты легких // Там же.—№ 798.
9. Гуляев С.А., Панфилов Д.Н., Фрисман Е.Я., Трущенков В.Г. Диагностика нарушений функции мерцательного эпителия дыхательных путей при заболеваниях органов дыхания: Метод. рекомендации / Под редакцией Б.И.Гельцера.—Владивосток, 1995.

Поступила 08.12.1999

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 612.248-085.234

С.В. Лапик, В.А. Жмуров, Т.В. Попова

ЭМОКСИПИН В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Тюменская медицинская академия

EMOXYPYNE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

S.V.Lapik, V.A.Zhmurov, T.V.Popova

Summary

The aim of this study was to examine the functional metabolic processes in the alveolar macrophages (AM) in patients with infection-dependent bronchial asthma (BA) depending on the disease phase and of a possibility of their correction with antioxidants. Infection-dependent BA patients who received antioxidant "Emoxypyne" in addition to the conventional therapy demonstrated a more pronounced lowering lipid peroxi-

dation, increase antioxidant abilities and normalisation phospholipid fraction in AM than those given the conventional therapy alone. The data obtained attest to the activation lipoperoxidation processes and to inhibition of antioxidant defense system in AM from the patients with BA, providing evidence in favour of including antioxidants in combined therapy of BA.

Резюме

Целью нашей работы было исследование механизмов дестабилизации клеточных мембран альвеолярных макрофагов (АМ) у больных бронхиальной астмой (БА) для оценки их клинического значения и разработки эффективных схем коррекции этих нарушений. Бронхиальная астма характеризуется дисбалансом в системе "перекисное окисление липидов—антиоксиданты", изменениями в липидной фазе мембран альвеолярных макрофагов с накоплением в структуре мембран продуктов деградации фосфолипидов и холестерина на фоне активации фосфолипазы А2. Выраженность и характер данных изменений зависят от клинко-патогенетического варианта и периода заболевания. Включение в состав комплексной терапии инфекционно-зависимой формы бронхиальной астмы водорастворимого антиоксиданта эмоксипина способствует повышению активности антиоксидантной защитной системы, уменьшает интенсивность процессов перекисного окисления липидов, приводит к восстановлению липидной фазы мембран альвеолярных макрофагов и активности фосфолипазы А2, что является основой положительного клинического эффекта данного препарата.

Принимая во внимание результаты собственных исследований патогенеза бронхиальной астмы (БА), которые показали явления дестабилизации клеточных мембран альвеолярных макрофагов (АМ), связанные с дисбалансом в системе ПОЛ—антиоксиданты, становится очевидной необходимость разработки новых способов патогенетической коррекции выявленных нарушений.

В этой части работы приведены данные, отражающие эффективность применения нового отечественного синтетического антиоксидантного препарата эмоксипина в составе комбинированной терапии инфекционно-зависимой формы БА (ИЗБА), которая характеризуется более выраженными изменениями окислительного метаболизма АМ по сравнению с атопической формой БА.

Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридин) является соединением биогенного типа [8] и обладает широким спектром фармакологических свойств. Он эффективно предотвращает свободнорадикальное окисление, активно реагирует с перекисными радикалами фосфолипидов в биомембранах, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, изменяя содержание простагландинов и лейкотриенов, оказывает влияние на клеточные мембраны, которое приводит к перестройке энергетического обмена клетки на фоне дефицита кислорода [6].

Являясь мощным антиоксидантом и мембраностабилизатором, эмоксипин находит применение в кардиологической [1,2,5,7], неврологической [3], ревматологической [9], эндокринологической [4] практике.

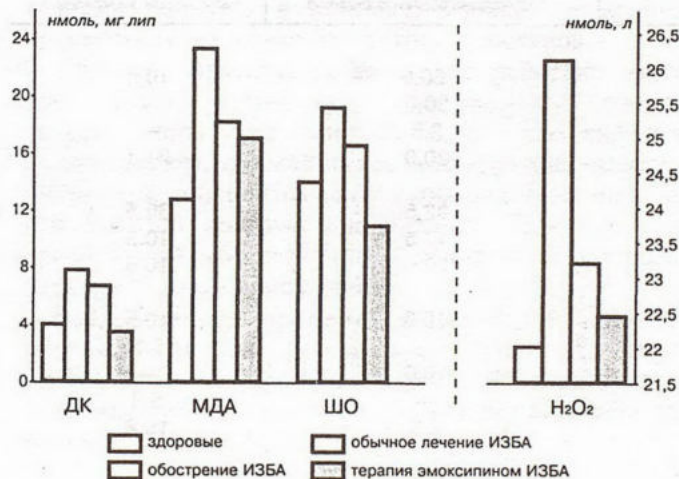


Рис. 1 Содержание продуктов ПОЛ и H₂O₂ в АМ у больных ИЗБА на фоне терапии эмоксипином.

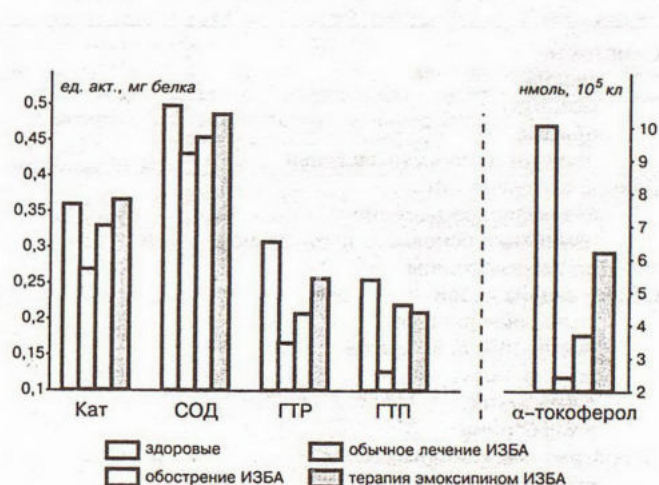


Рис. 2 Показатели антиоксидантной системы в АМ у больных ИЗБА на фоне терапии эмоксипином

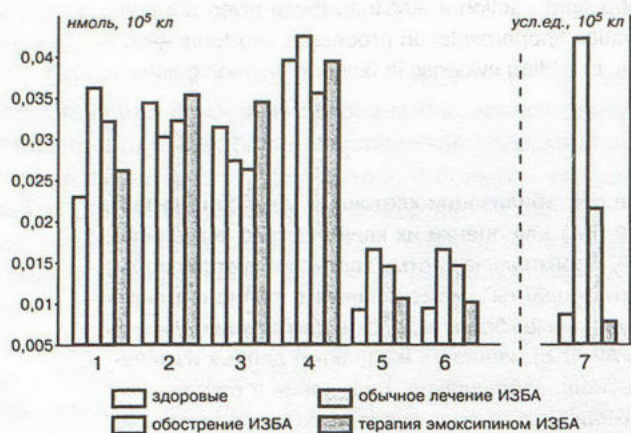


Рис. 3. Содержание фосфолипидов в мембранах АМ и активность фосфолипазы A_2 у больных ИЗБА на фоне терапии эмоксипином. 1 — лизофосфатидилхолин, 2 — фосфатидилсерин, 3 — сфингомиелин, 4 — фосфатидилхолин, 5 — фосфатидилэтанолламин, 6 — фосфатидные кислоты, 7 — фосфолипаза.

Эмоксипин назначали в дозе 0,3 мг/кг массы тела в виде внутримышечных инъекций 1% водного раствора один раз в сутки в комбинации с основными бронходилатирующими, муколитическими и отхаркивающими препаратами в течение 10 дней 19 больным ИЗБА.

Эффективность лечения с применением антиоксиданта эмоксипина оценивали по динамике клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей, а также по результатам специальных

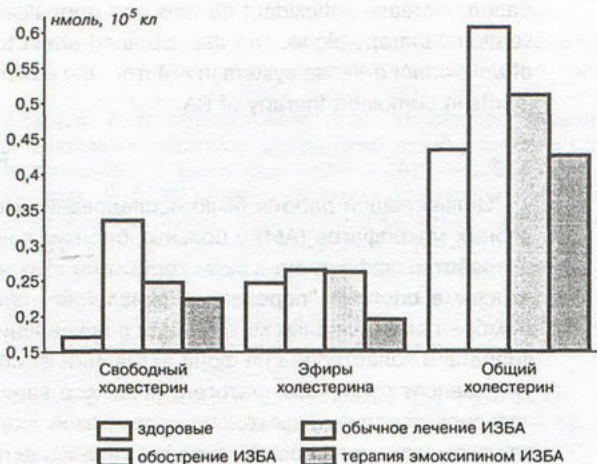


Рис. 4. Содержание холестерина и его эфиров в мембранах АМ у больных ИЗБА на фоне терапии эмоксипином.

исследований, характеризующих метаболическую активность АМ у этой группы больных.

В качестве группы сравнения использовали группу больных ИЗБА (40 чел.), которая получала обычную комплексную противоастматическую терапию. По длительности заболевания, тяжести, характеру осложнений, сопутствующих и перенесенных заболеваний, результатам клинко-лабораторных и инструментальных исследований значительных различий между группой сравнения и груп-

Таблица
Основные клинко-лабораторные и инструментальные показатели у больных ИЗБА, получивших обычную терапию и эмоксипин (% от числа больных в группе)

Анализируемые показатели	Больные ИЗБА	
	получившие обычную терапию	получившие эмоксипин
Симптомы		
кашель	60,0	10,5
мокрота	30,0	—
одышка	2,5	—
единичные приступы удушья	20,0	21,1
Данные аускультации		
везикулярное дыхание	82,5	89,5
изменения основного дыхательного шума	17,5	10,5
единичные хрипы	30,0	10,5
Общий анализ крови		
умеренная анемия	12,5	10,5
умеренный лейкоцитоз	—	5,3
эозинофилия	10,0	—
лимфоцитоз	—	5,3
лимфопения	2,5	15,8
Спирографические показатели		
снижение ЖЕЛ	7,5	—
бронхиальная обструкция	42,5	15,8
Бронхоскопические изменения	67,5	26,3
Средняя длительность пребывания больного на стационарном лечении, дни	25,1±0,6	19,1±1,1

пой больных ИЗБА, получавших эмоксипин, не было.

Как показали проведенные исследования, назначение антиоксиданта эмоксипина больным ИЗБА приводило к снижению интенсивности процессов ПОЛ в АМ (рис. 1): уменьшалось содержание диеновых конъюгатов — ДК ($p < 0,001$) по сравнению с периодом обострения и терапией без эмоксипина, а также отмечалось более выраженное снижение уровней перекиси водорода (H_2O_2) и малонового диальдегида (МДА) по сравнению с обычной терапией.

Кроме этого эмоксипин оказывал положительное действие на функцию ферментативного и особенно неферментативного звена антиоксидантной защитной системы в АМ (рис. 2), повышая активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГТР), каталазы (Кат) и α -токоферола ($p < 0,001$) и способствуя этим устранению дисбаланса в системе ПОЛ—антиоксиданты.

Анализируя биохимическую эффективность эмоксипина, необходимо отметить, что в мембранах АМ больных ИЗБА, получавших этот препарат в составе комбинированной терапии, достоверно снижался уровень лизофосфатидилхолина ($p < 0,01$), нормализовалось содержание фосфатидилсерина, фосфатидилхолина и фосфатидных кислот (рис. 3); снижалось содержание холестерина и его фракций по сравнению с периодом обострения и терапией без эмоксипина (рис. 4). Активность эндогенной фосфолипазы A_2 в АМ под действием эмоксипина практически нормализовалась.

В дополнение к позитивным биохимическим эффектам, использование эмоксипина в комплексной противоастматической терапии у больных ИЗБА позволило получить положительную динамику ряда клинико-лабораторных и инструментальных показателей (таблица), уменьшая субъективные и объективные проявления бронхиальной обструкции, бронхоскопические изменения и, соответственно, длительность лечения больного в клинике. Однако эмоксипин практически не влиял на частоту приступов.

Следует обратить внимание на действие этого препарата на клетки крови: он оказывал положительное влияние на красную кровь, возможно, как антигипоксикант, снижал число эозинофилов, вызывал умеренный лейкоцитоз за счет лимфоцитоза, но у части больных вызывал лимфопению. Поэтому этот препарат следует назначать с осторожностью больным с исходной лимфопенией.

Следовательно, принимая во внимание клинико-биохимические показатели эффективности эмоксипина у больных ИЗБА, этот препарат можно рекомендовать для включения в состав комплексной терапии у больных ИЗБА.

Выводы

1. Включение эмоксипина в состав комплексного противоастматического лечения у больных ИЗБА способствует устранению дисбаланса в системе ПОЛ—антиоксиданты, оказывая положительное действие на функцию как ферментативного, так и, особенно, неферментативного звена антиоксидантной защитной системы АМ.

2. Эмоксипин у больных ИЗБА стимулирует восстановление липидной структуры мембран АМ и нормализует активность фосфолипазы A_2 .

3. Учитывая позитивные клинико-биохимические эффекты эмоксипина, больным ИЗБА показано включение этого препарата в состав комплексной противоастматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарганеева А.А., Тепляков А.Т., Цимбалист С.Э. и др. Влияние антиоксиданта эмоксипина на микроциркуляцию у больных инфарктом миокарда // Вопросы кардиологии: Тез. докл. — Алма-Ата, 1991. — Т.2. — С. 167.
2. Голиков А.П., Рябинин П.П., Голиков П.П. и др. Эффективность эмоксипина и неотона при нестабильной стенокардии // Тер. арх. — 1996. — № 1. — С. 31—33.
3. Лебедева Н.В., Храпова Е.В., Федорова Т.Н. Влияние нового отечественного антиоксиданта эмоксипина на состояние процессов перекисного окисления липидов при лечении больных с преходящими нарушениями кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией // Журн. невропатол. и психиатр. — 1991. — № 7. — С. 79—82.
4. Нелаева А.А. Структурно-функциональные нарушения клеточных мембран лимфоцитов у больных инсулинозависимым сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1990.
5. Пашин Е.Н., Шведова А.А. Влияние синтетического антиоксиданта эмоксипина на тонус коронарных сосудов // Фармакол. и токсикол. — 1989. — № 1. — С. 17—19.
6. Полянский М.Б., Смирнов Л.Д., Шведова В.Е. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами // Вopr. мед. химии. — 1983. — № 1. — С. 123—127.
7. Рудык Б.И., Сабадышин Р.А. Влияние эмоксипина на состояние перекисного окисления липидов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 1991. — № 11. — С. 52—54.
8. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.Н. β -Оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов, синтез, ингибирующая активность и биологические свойства (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 1982. — № 4. — С. 28—44.
9. Швед Н.И., Белозецкая-Смиян С.И. Коррекция эмоксипином нарушений перекисного окисления липидов у больных деформирующим остеоартрозом // Врач. дело. — 1991. — № 10. — С. 101—103.

Поступила 01.10.97.

Е.В. Бабарсков, А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов

**ОКСИД УГЛЕРОДА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ,
МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ГЕНЕРАЦИИ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

NITRIC OXIDE IN THE EXHALED AIR

E.V. Babarskov, A.G. Chuchalin, Z.R. Aisanov

Resume

Theoretical way of calculation of endogenous carbon dioxide in the exhaled air in the case of its generation by bronchial epithelium or diffusion through alveolus proposed in the present study. It has been shown that mechanism of diffusion output through alveolus more adequately explains experimental data. It is supposed that experimental calculation of endogenous carbon dioxide could be improved by above mentioned way of calculation, that is important for differential diagnosis of asthma and interstitial lung diseases.

Резюме

Проведен расчет эндогенного оксида углерода в выдыхаемом воздухе в случае его генерации клетками бронхиального эпителия или диффузионного выделения в альвеолах. Показано, что механизм диффузионного выделения в альвеолах более адекватно описывает имеющиеся экспериментальные данные. Предполагается усовершенствовать способ экспериментального определения эндогенного оксида углерода с целью дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и интерстициальных заболеваний легких.

Возрастающий интерес к разработке новых методов неинвазивной диагностики заболеваний легких обусловил проведение дальнейших исследований по определению различных биохимических маркеров в выдыхаемом воздухе. Установлено, что одним из таких маркеров, наряду с известным оксидом азота, является оксид углерода (СО), концентрация которого оказалась повышенной у больных бронхиальной астмой, саркоидозом, муковисцидозом и другими заболеваниями. Существующее представление о механизме образования СО в легких, по аналогии с оксидом азота, основано на гипотезе его ферментативного выделения клетками бронхиального эпителия под действием оксидантов в результате возникновения хронического воспаления.

Не углубляясь в биохимическую сущность процесса образования СО, установим место его выделения в легких: бронхи или альвеолы? Для этого проведем анализ зависимостей концентрации СО от объемной скорости выдоха и времени задержки дыхания, полученных в работе [3].

Очевидно, что в случае генерации СО в бронхах при условии постоянной интенсивности источника q_0 , концентрация С в выдыхаемом воздухе будет обратно пропорционально зависеть от объемной ско-

рости воздуха Q и прямо пропорционально от времени задержки дыхания T. Уравнение, связывающее эти величины, легко получается из условия баланса генерируемого и выдыхаемого количества СО и имеет вид:

$$c = q_0 \cdot \left(\frac{1}{Q} + \frac{T}{V_1 - V_0} \right), \quad (1)$$

где V_1 и V_0 — начальный и конечный объемы легких, соответственно.

Однако приведенные в работе [3] экспериментальные значения концентрации существенно отличаются от рассчитанных по уравнению (1). Так, при $T=0$ и увеличении скорости выдоха в эксперименте концентрация падает приблизительно вдвое медленнее расчетной.

Данное обстоятельство позволяет предположить, что выдыхаемый воздух насыщается СО не в бронхах, а уже в альвеолах. Анализ экспериментальной зависимости концентрации от времени задержки дыхания указывает на диффузионный механизм генерации СО, при котором интенсивность источника q_0 определяется известным законом Фика:

$$q = K \cdot (C_0 - C), \quad (2)$$

где K — коэффициент переноса;
 C_0 — равновесная (предельная) концентрация.

Для проверки принятого допущения произведем расчет концентрации СО в изменяющемся альвеолярном объеме путем решения уравнения динамического баланса:

$$\frac{dM}{dt} = K \cdot (C_0 - C) \quad (3)$$

где $M = C \cdot V$ — масса СО в текущем альвеолярном объеме V ($V_0 \leq V \leq V_1$).

Точное аналитическое решение этого уравнения относительно концентрации C в выдыхаемом воздухе было получено при следующих упрощающих условиях:

- вдох происходит с постоянной объемной скоростью Q_0 ;
- поступающий в альвеолярный объем атмосферный воздух мгновенно перемешивается, так что концентрация C равномерна по всему объему;
- выдох во время измерения происходит с постоянной объемной скоростью Q ;
- до проведения измерения дыхание было строго периодическим с постоянными объемными скоростями вдоха Q_0 и выдоха Q .

Концентрация как функция текущего альвеолярного объема V и объемной скорости выдоха Q имеет вид:

$$\frac{C}{C_0} = 1 - \alpha \cdot \left(\frac{V}{V_1} \right)^{\frac{K}{Q}} \quad (4)$$

где

$$\alpha = \frac{1}{1 + \frac{K}{Q_0}} \cdot \frac{1 - \delta^{1 + \frac{K}{Q_0}}}{1 - \delta^{1 + \frac{K}{Q_0} + \frac{K}{Q}}} \cdot e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T} \quad (5)$$

$$\delta = \frac{V_0}{V_1}$$

Функция α учитывает предысторию дыхания, влияющую на концентрацию через остаточный объем V_0 , и определяет ее зависимость от времени задержки T . Для проведения конкретных расчетов по формулам (4), (5) необходимо знать параметры K и C_0 , которые можно вычислить, если известны экспериментальные значения концентрации при определенных значениях времени задержки. Например, при

$T = T_1, C = C_1$; $T = T_2, C = C_2$; $T = T_3, C = C_3$; тогда, используя формулы (4), (5), получаем соотношение:

$$\frac{C_3 - C_1}{C_2 - C_1} = \frac{e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_3} - e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_1}}{e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_2} - e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_1}}, \quad (6)$$

В работе [1] определены значения концентрации при $T_1 = 0$ с, $T_2 = 10$ с, $T_3 = 30$ с, что позволяет после несложных преобразований из уравнения (6) получить:

$$\begin{cases} \frac{K}{V_1} = -\frac{\ln X}{T_2} \\ C_0 = \frac{C_2 - C_1 \cdot X}{1 - X} \end{cases}, \quad (7)$$

где

$$X = -0,5 + \sqrt{0,25 + \frac{C_3 - C_2}{C_2 - C_1}}$$

Подставляя конкретные значения концентрации, находим

$$\frac{K}{V_1} = 1,06$$

$C_0 = 4,36$ ppm — в норме и $C_0 = 11,0$ ppm при бронхальной астме.

Как следует из формулы (4), концентрация СО в выдыхаемом воздухе является монотонно возрастающей функцией выдыхаемого объема, поэтому при экспериментальных исследованиях с целью повышения воспроизводимости результатов измерений целесообразно определять интегральное, т.е. усредненное по всему объему, значение концентрации:

$$\bar{C} = \frac{\int_{V_0}^{V_1} C dV}{V_1 - V_0}, \quad (8)$$

Производя интегрирование находим:

$$\frac{\bar{C}}{C_0} = 1 - \frac{\alpha}{1 - \delta} \cdot \frac{1 - \delta^{1 + \frac{K}{Q}}}{1 + \frac{K}{Q}}, \quad (9)$$

Используя полученные соотношения, были выполнены расчеты относительных концентраций СО в выдыхаемом воздухе при следующих значениях основных определяющих параметров:

- минимальный объем легких, $V_0 = 2$ л;

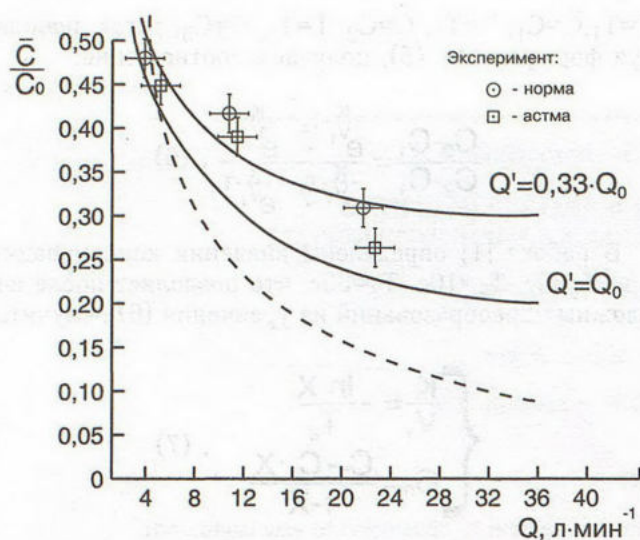


Рис. 1. Зависимость относительной концентрации СО от объемной скорости выдоха.

- максимальный объем легких, $V_1 = 6$ л;
- объемная скорость вдоха, $Q_0 = 60$ л·мин⁻¹;
- объемная скорость выдоха до начала измерений, $Q' = Q_0$ и $Q' = 0,33 Q_0$.

На рис. 1 представлена зависимость относительной интегральной концентрации от объемной скорости выдоха (сплошные линии). На этом же рисунке представлены расчетные значения концентрации по формуле (1) (пунктирные линии) и экспериментальные значения концентрации в норме и при бронхиальной астме, нормированные на соответствующие значения равновесной концентрации C_0 . Как видно, нормированные экспериментальные значения концентрации в норме и при бронхиальной астме практически совпадают между собой в пределах допустимых ошибок измерения, а их зависимость от объемной скорости выдоха достаточно хорошо описывается принятой нами диффузионной моделью выделения СО в альвеолах (относительные отклонения не превышают 20%). При этом расхождение между расчетными и экспериментальными данными могло быть и меньше, если строго регламентировать дыхательный маневр не только при проведении измерений, но и за несколько дыхательных циклов до этого. Чего нельзя сказать о модели бронхиального выделения СО, в рамках которой расчетные и экспериментальные значения концентрации различаются в 2—2,5 раза.

На рис. 2 представлены зависимости относительной поточной концентрации как функции относительного выдыхаемого объема

$$\bar{V} = \frac{V_1 - V}{V_1 - V_0}$$

построенные по формулам (4), (5) при различных объемных скоростях выдоха (сплошные линии). Вид-

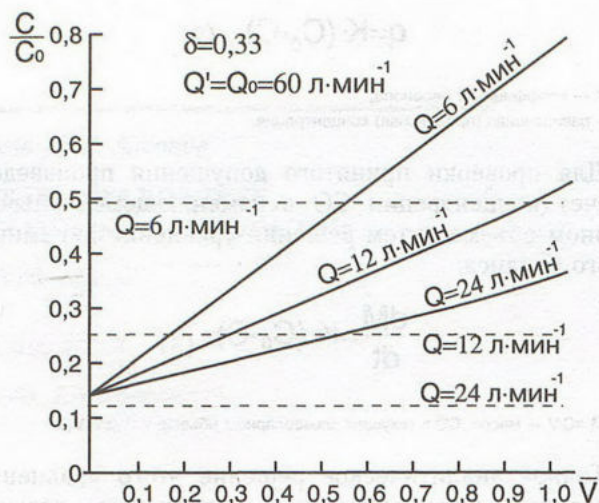


Рис. 2. Зависимость относительной поточной концентрации СО от величины относительного выдыхаемого объема.

но, что концентрация приблизительно линейно возрастает с увеличением выдыхаемого объема, причем скорость роста концентрации находится в обратной зависимости от объемной скорости выдоха, так при скорости выдоха $Q = 24$ л·мин⁻¹ концентрация в конце выдоха превышает начальную примерно в 2,5 раза, а при скорости выдоха $Q = 6$ л·мин⁻¹ это превышение является уже 5-кратным. Иная картина наблюдается в результате расчета концентрации по формуле (1) при $T = 0$, описывающей выделение СО в бронхах с постоянной интенсивностью источника (пунктирные линии). В случае постоянной объемной скорости выдоха концентрация оказывается не зависящей от величины выдыхаемого объема.

Отмеченные закономерности могут быть положены в основу экспериментального обоснования механизма генерации СО в легких, для этого достаточно разделить выдыхаемый с постоянностью скоростью объем на две равные части, допустим, отбирая его в две разные емкости, и отдельно измерить среднюю концентрацию в каждой из них. Если в результате измерений, выполненных, допустим, при объемной скорости выдоха $Q = 6$ л·мин⁻¹, концентрация во второй части выдыхаемого объема будет приблизительно вдвое превышать концентрацию в первой части, то это явится свидетельством диффузионного механизма выделения СО в альвеолах, так как при выделении в бронхах измеренные концентрации должны быть приблизительно одинаковы.

На рис. 3 представлены зависимости относительной интегральной концентрации от времени задержки дыхания, рассчитанные по формулам (4) — (9) (сплошные линии), по формуле (1) (пунктирные линии) и экспериментальные значения, приведенные в работе [3], нормированные на соответствующие значения равновесных концентраций. Как видим, экспериментальные данные, полученные на здоровых лю-

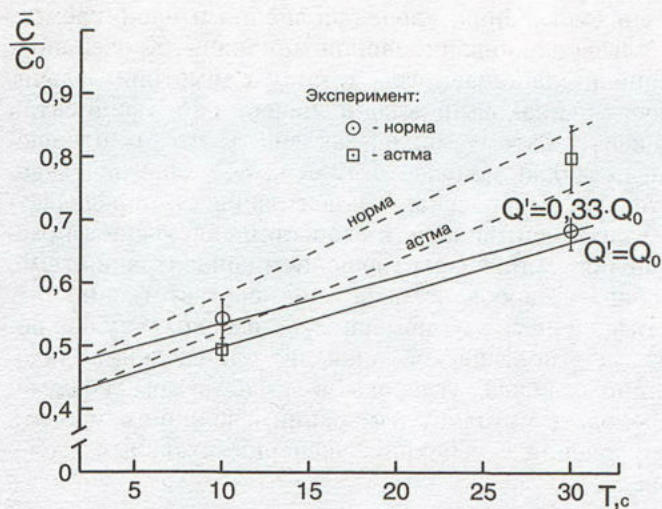


Рис. 3 Зависимость относительной концентрации CO от времени задержки дыхания.

дых, идеально описываются моделью диффузионного выделения CO в альвеолах. В случае бронхиальной астмы подобного соответствия не наблюдается из-за существенного превышения экспериментального значения концентрации над расчетным при большом времени задержки, что может объясняться неадекватностью условий эксперимента и принятых при проведении расчетов.

Действительно, расчеты были выполнены при величине объемной скорости выдоха $Q=6$ л·мин⁻¹ и величине выдыхаемого объема $V_1-V_0=4$ л. Следовательно, время измерения концентрации должно составлять 40 с и если прибавить к нему максимальное время задержки дыхания $T=30$ с, то полное время дыхательного маневра должно равняться 70 с, что вряд ли могло быть реализовано в эксперименте. Скорее всего в эксперименте анализировалась лишь часть выдыхаемого воздуха, а как показано выше, результаты измерений зависят от того, было это сделано в начале или в конце выдоха, что в работе [3] не оговаривается.

Модель бронхиального выделения CO дает результаты, не столь сильно отклоняющиеся от эксперимента, как в случае потоковой зависимости концентрации, однако при большом времени задержки дыхания расчетное значение концентрации в норме заметно превышает ее экспериментальное значение (приблизительно на 20%) с тенденцией увеличения расхождения по мере роста времени задержки.

Проведенный математический анализ показывает, что наилучшую теоретическую интерпретацию экспериментальных данных дает модель диффузионного выделения CO в альвеолах, представленная соотношениями (4) — (9). К тому же заметим, что явление диффузии CO в легких широко используется на практике для экспериментального определения так называемой "диффузионной способности легких"

или "трансфер-фактора" T_L . Суть этого метода заключается в измерении относительной величины падения концентраций CO в модельной газовой смеси, вводимой в легкие пациента, в результате задержки дыхания на определенный промежуток времени. Оксид углерода выбран в качестве маркерного газа из-за его высокой степени сродства к гемоглобину, и при начальных концентрациях порядка 0,1% или 10³ ppm, значительно превышающих предельный уровень эндогенного CO, в период измерения имеет место стабильный односторонний поток маркерного газа через альвеолярно-капиллярную мембрану из воздуха в кровь с образованием достаточно устойчивого соединения — карбоксигемоглобина.

Установим связь между используемым нами коэффициентом переноса K и общепринятым трансфер-фактором T_L . Как следует из уравнения (3), на этапе задержки дыхания, концентрация определяется формулой:

$$\frac{C}{C_0} = 1 - \left(1 - \frac{C_1}{C_0}\right) \cdot e^{-\frac{K}{V_1} \cdot t}, \quad (10)$$

где C_1 — начальное значение концентрации при $t=0$.

При экспериментальном определении трансфер-фактора имеет место условие:

$$C_1 > C \gg C_0$$

и формула (10) может быть преобразована к виду:

$$\frac{C}{C_1} \approx e^{-\frac{K}{V_1} \cdot t}, \quad (11)$$

С другой стороны, международные рекомендации по измерению трансфер-фактора [1] основаны на следующем соотношении между измеряемыми величинами:

$$\frac{C}{C_1} \approx e^{-\frac{T_L}{3,5 V_A} \cdot t}, \quad (12)$$

где V_A — альвеолярный объем.

В результате, после сопоставления выражений (11) и (12) получаем:

$$\frac{T_L}{V_A} \approx 3,5 \cdot \frac{K}{V_1}, \quad (13)$$

при этом приведенные величины имеют следующие размерности:

$[T_L] = \text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мм рт. ст.}^{-1}$, $[K] = \text{л} \cdot \text{мин}^{-1}$, $[V_A] = [V_1] = \text{л}$.

Подставляя в соотношение (13), вычисленное ранее на основе экспериментальных данных работы [1], значение $K/V_1=1,06$, находим, что в

норме $T_L/V_A=3,7$, и если $V_A=6$ л, то $T_L=22,2$ мл·мин⁻¹·мм рт.ст.⁻¹. Полученное значение трансфер-фактора находится в хорошем соответствии с его экспериментальными значениями, измеряемыми с помощью современного оборудования [2].

Установленная аналогия между коэффициентом переноса K и трансфер-фактором T_L свидетельствует об общности определяющих их механизмов на молекулярно-кинетическом уровне, в частности, равновесное значение концентрации эндогенного СО определяется условием баланса потоков из кровеносных капилляров в альвеолы и из альвеолярного воздуха в кровь за счет связывания с гемоглобином. Следовательно, коэффициент переноса должен быть пропорционален концентрации гемоглобина C_H :

$$K=K_0 \cdot C_H \quad , (14)$$

Коэффициент пропорциональности K_0 зависит от проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, кровенаполнения и скорости связывания СО с гемоглобином. Если предположить, что обратный поток эндогенного СО из капилляров в альвеолы определяется диссоциацией или ферментативным разрушением карбоксигемоглобина, содержание которого в норме у некурящих людей может достигать приблизительно 2% [4], то с учетом (14) равновесная концентрация C_0 , должна определяться выражением:

$$C_0 = \frac{K_1 C_{CH}}{K_0 C_H} \quad , (15)$$

где C_{CH} — концентрация карбоксигемоглобина.

Коэффициент K_1 зависит от скорости распада карбоксигемоглобина, кровенаполнения и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Кровенаполнение и проницаемость, в силу симметрии задачи, вносят одинаковый вклад в значения коэффициентов K_0 и K_1 , поэтому можно заключить, что их отношение не должно зависеть от этих факторов и, следовательно, равновесная концентрация C_0 определяется только соотношением скоростей связывания и разрушения, а также соотношением концентраций гемоглобина и карбоксигемоглобина, соответственно.

Выявленные закономерности позволяют лучше понять диагностическое значение определения эндогенного оксида углерода в выдыхаемом воздухе, обосновать методику измерений и конкретизировать направления дальнейших экспериментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коутс Д., Чинн Д., Кваньер Ф. и др. Стандартизация измерения трансфер-фактора (диффузионной емкости) // Пульмонология. — 1993. — Прил. — с. 46—58.
2. Cherniak A., Avdeeva O., Chuchalin A. The comparison single breath transfer factor to intra breath transfer factor in patients with interstitial lung diseases // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol. 10. — Suppl. 25. — P. 180.
3. Kharitonov S.A., Paredi P., Barnes P.J. Methodological aspects of exhaled carbon monoxide measurements as a possible non-invasive marker of oxidative stress: influence of exhalation flow, breath holding and ambient air // Ibid. — 1998. — Vol. 12. Suppl. 28. — P. 128.
4. Puente-Maestu L., Bazonza N., Perez M.C. et al. Consequences of carbon monoxide from tobacco smoke on hemoglobin // Ibid. — 1997. — Vol. 10. Suppl. 25. — P. 63.

Поступила 15.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.2-002.5-036.21-07

В.И. Репик, В.И. Чуканов

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации,
Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

ACTUAL PROBLEMS OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, CLINICAL FEATURES, TREATMENT

V.I.Repik, V.I.Chukhanov

Summary

Statistic data of respiratory tuberculosis epidemiology in Russian Federation and in Moscow are shown in the article. A special attention is given to early detection of tuberculosis in general practice including a minimal obligatory diagnostic set with direct microscopy of sputum smear and its staining by Zihl-Nilsen method, chest X-ray examination, tuberculin testing of children and adolescents.

Diagnostic methods are indicated which prove tuberculosis activity in patients with radiological changes in lungs and negative result of sputum microscopic examination.

An important role of modern imaging methods, such as computed tomography and ultrasonic examination, for complex tuberculosis diagnostics is emphasized.

Three patients' groups were selected according to clinical peculiarities of respiratory tuberculosis.

A great attention is paid for treatment of tuberculosis patients, especially when drug resistance of micobacteria and concomitant diseases take place.

WHO recommendations concerning selection of different patients' categories for chemotherapy are given.

Резюме

В статье приводятся статистические данные по эпидемиологии туберкулеза органов дыхания в Российской Федерации и в г. Москве. Особое внимание уделено вопросу раннего выявления туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети с выполнением обязательного диагностического минимума (исследование мокроты методом прямой микроскопии мазка при окраске его по Цилю—Нильсену, рентгенофлюорографическое исследование органов грудной клетки, проведение туберкулинодиагностики среди детей и подростков).

Указаны методы диагностики, подтверждающие активность туберкулеза у лиц с рентгенологическими изменениями в легких при отрицательной микроскопии мазка мокроты.

Отмечена важная роль современных методов визуализации в комплексной диагностике туберкулеза, в частности, компьютерной томографии и ультразвукового исследования.

Выделены 3 группы больных по характеру клинических проявлений туберкулеза органов дыхания.

Важное место отводится вопросу лечения больных туберкулезом, особенно в случаях лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и наличия сопутствующих заболеваний.

Приведены рекомендации ВОЗ по выделению различных категорий больных при проведении химиотерапии.

Прогноз экспертов Всемирной организации здравоохранения, высказанный в 1960 году, о возможности полного искоренения туберкулеза в ближайшем будущем, к сожалению, не оправдался. Уже в 1991 году Генеральная Ассамблея ВОЗ объявила туберкулез проблемой всемирной опасности на нашей планете.

В настоящее время отмечается рост заболеваемости туберкулезом во всем мире, в том числе в таких развитых странах, как Дания, Италия, Нидерланды, Норвегия, Швейцария, США и др. [10].

До недавнего времени Россия не принадлежала к тем странам, где заболеваемость туберкулезом была велика. Так, в 1991 году этот показатель составлял 34,0 на 100 000 населения. Однако в последнее 10-летие, начиная с 1991 года, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в нашей стране резко ухудшилась и приобретает в настоящее время угрожающий характер, близкий к эпидемии [18].

Более чем в половине административных территорий Российской Федерации, в том числе в городе Москве, отмечен значительный рост заболеваемости всеми формами туберкулеза легких и внелегочной локализации. Интенсивный показатель заболеваемости туберкулезом составил в 1997 году 73,9 на 100 000 населения. Смертность населения от туберкулеза за последние 10 лет достигла самого высокого уровня среди причин смерти от инфекционных заболеваний и составляла на конец 1997 года 16,7 на 100 000 населения [5] (рис. 1, 2, 3).

Значительно повысилось число больных с распространенными, запущенными и осложненными формами туберкулезного процесса в легких и других органах.

Характерной особенностью современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу является резкое сокращение охвата населения профилактическими осмотрами на туберкулез. В связи с этим увеличилось число случаев туберкулеза, выявляемых по обращению за медицинской помощью в общесоматические лечебные учреждения с жалобами бронхолегочного характера, т.е. в таком состоянии, когда болезнь имеет уже далеко зашедшую стадию развития [2] (рис. 4).

Так, с 1988 по 1998 год в городе Москве удельный вес больных туберкулезом, выявленных при профилактическом обследовании, снизился с 60 до 10%, в то же время удельный вес больных в поликлиниках возрос с 30 до 60%, а в больницах — с 9 до 30%. В значительной степени это объясняется тем обстоятельством, что больные с остро прогрессирующими формами туберкулеза стали чаще поступать в общесоматические стационары с диагнозом острой пневмонии [3].

Многолетний клинический опыт показывает, что врачи общей медицинской сети нередко мало знакомы с многообразием клинических форм и "масок" туберкулеза, а также с вопросами дифференциальной диагностики заболевания, не используют обязательный диагностический минимум обследования на

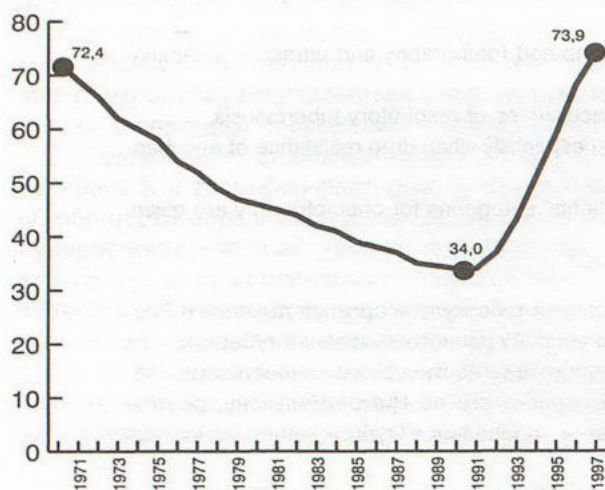


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом населения России.

Здесь и на рис. 2 и 3 по оси абсцисс — годы, по оси ординат — показатель на 100 000 населения.

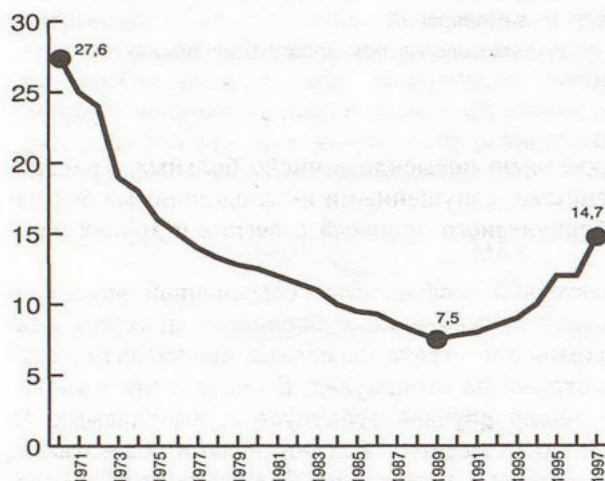


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом детей в России.

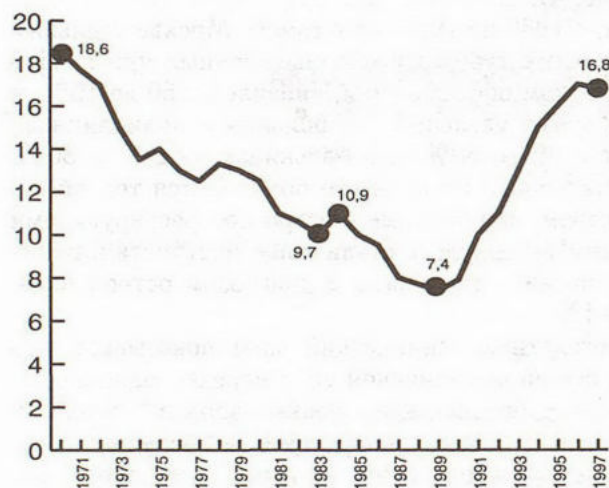


Рис. 3. Смертность от туберкулеза населения России.

туберкулез, поэтому не всегда могут своевременно установить диагноз заболевания, особенно при отсутствии в мокроте микобактерий туберкулеза. Это обстоятельство приводит, как правило, к запоздалой диагностике и выявлению уже запущенных форм туберкулеза, трудно поддающихся лечению.

По данным различных авторов [8], средняя продолжительность от момента первого обращения больного к врачу до установления окончательного диагноза туберкулеза составляет в 3,5—4 месяца. При этом более 1/3 больных, обратившихся за медицинской помощью, длительно наблюдаются в поликлиниках и стационарах общего профиля по поводу различных бронхолегочных заболеваний (ОРВИ, ХНЗЛ и др.).

Необходимо помнить, что кроме эндогенного развития туберкулеза в результате реактивации остаточных постпервичных изменений в легких, плевре, внутригрудных лимфатических узлах средостения, которое происходит при ослаблении защитных сил организма, особенно в группах высокого риска развития туберкулеза, в последние годы все чаще встречаются случаи заболевания туберкулезом в результате экзогенного механизма, т.е. суперинфекции. Доказательством этому является заражение людей, находившихся в контакте с больным туберкулезом, лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий. Поэтому чем раньше будет выявлен больной туберкулезом в поликлиниках и стационарах общего профиля, тем меньше он заразит окружающих.

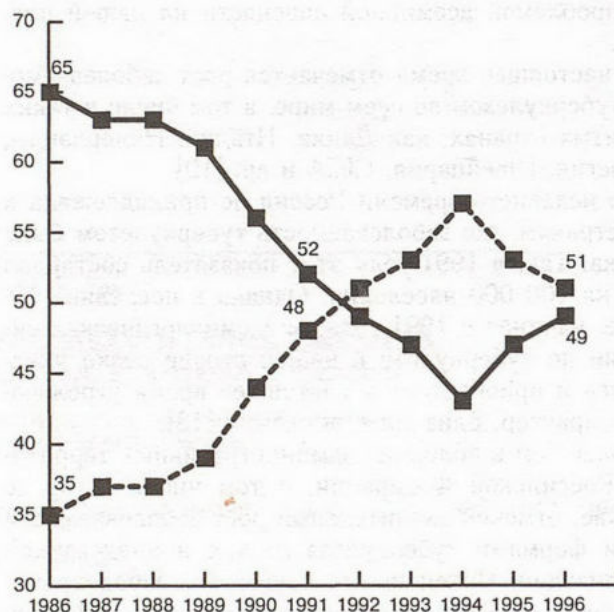


Рис. 4. Выявление больных при профосмотрах и обращаемости в России

Сплошная линия — выявление при профосмотрах, пунктирная — выявление при обращаемости

Основной резервуар туберкулезной инфекции составляют больные туберкулезом легких, выделяющие микобактерии туберкулеза в большом количестве, поэтому их сравнительно легко можно обнаружить в мокроте методом прямой микроскопии мазка при окраске его по Цилю—Нильсену, а также путем люминесцентной микроскопии [14, 15].

Расширение в результате различных медико-биологических и социально-экономических причин резервуара туберкулезной инфекции в стране вызывает настоятельную необходимость своевременного выявления больных туберкулезом органов дыхания. Это особенно важно среди лиц, обратившихся за медицинской помощью в учреждения общего медицинского профиля.

Основными методами активного (раннего) выявления больных туберкулезом являются исследование мокроты у всех больных с "грудными" жалобами (кашель с мокротой, кровохарканье) методом микроскопии мазка, рентгенофлюорографическое исследование органов грудной клетки, а также туберкулинодиагностика среди детей и подростков.

При использовании этих обязательных диагностических методов удается выявить:

- больных активным туберкулезом органов дыхания и других систем;

- лиц с сомнительной активностью обнаруженных изменений;

- лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями;

- лиц с положительной туберкулиновой реакцией, в том числе "виражом";

- больных с выявленными рентгенологическими изменениями, обусловленными нетуберкулезными заболеваниями, и требующих проведения дифференциальной диагностики с туберкулезом.

Наибольшие диагностические трудности возникают в случаях, когда у больных микобактерии туберкулеза в мокроте не обнаружены, а при рентгенологическом исследовании имеются характерные для туберкулеза изменения в легких, плевре, лимфатических узлах средостения, т.е. абациллярный туберкулез.

Абациллярный туберкулез, который благодаря настойчивым усилиям академика РАМН А.Г.Хоменко в настоящее время признан во всем мире, представляет значительные трудности для диагностики и дифференциальной диагностики с другими нетуберкулезными заболеваниями легких. До настоящего времени допускается много диагностических ошибок, так как диагноз устанавливается методом проб и ошибок с использованием диагностики *ex juvantibus*, которая занимает много времени. Гиподиагностика абациллярного туберкулеза при отсутствии контроля может привести к обострению процесса в легких, его прогрессированию и переходу в заразную форму.

Для подтверждения активного туберкулеза у лиц с рентгенологическими изменениями в легких при отрицательной микроскопии мазка может быть использован ряд диагностических методов.

1. Посев мокроты на плотные и жидкие питательные среды на микобактерии туберкулеза.

2. Микроскопия и посев бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ), полученной при бронхоскопии.

3. Обнаружение микобактерий в мокроте, БАЛЖ, крови и другом патологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

4. Определение в сыворотке крови антигенов микобактерий и титра противотуберкулезных антител.

5. Цитологическое изучение патологического материала и патоморфологическое исследование биоптатов. Выявление клеток специфической гранулемы, в частности, клеток Пирогова—Лангханса, и казеоза позволяет подтвердить туберкулезную природу заболевания.

6. Инволюция рентгенологических изменений в легких под влиянием противотуберкулезной терапии.

С целью уточнения рентгенологических изменений в легких необходимо, по возможности, использовать современные высокоинформативные методы медицинской визуализации, в частности, компьютерную томографию легких и органов средостения в режиме спирального сканирования (СКТ) и высокого разрешения (КТВР), эхотомографию (УЗИ) плевры, плевральных полостей и субплевральных отделов легких, сцинтиграфию и др. [7]. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

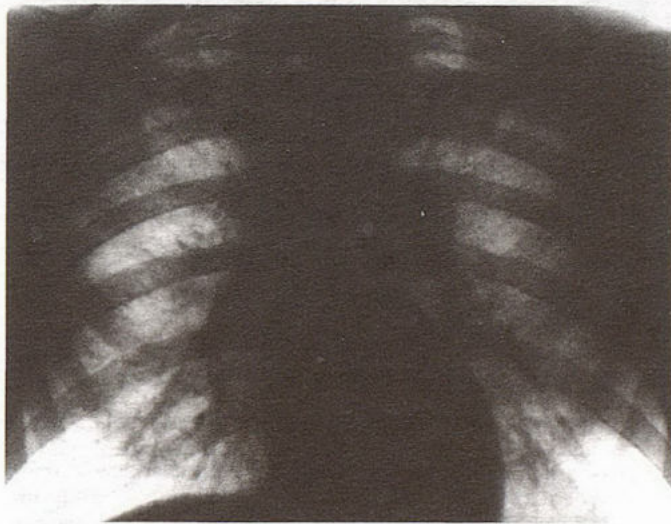


Рис. 5 Обзорная рентгенограмма грудной клетки

В верхних отделах обоих легких (1, 2 сегменты) определяются фиброзно-очаговые изменения. Выражен фон двусторонней базальной эмфиземы.



Рис. 6. Прицельная томограмма верхнего отдела правого легкого.

В 1 и 2 сегментах верхней доли отчетливо контурируются сгруппированные очаговые тени различной величины и интенсивности, часть из которых без четких наружных контуров. На этом фоне имеется подозрение на полость распада.

Больной Д., 73 лет, поступил в клинику в октябре 1995 года из загородного Реабилитационного центра с жалобами на ухудшение общего самочувствия, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, преимущественно в вечерние часы, слабость, потливость, кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты. Госпитализирован в ЦКБ для уточнения диагноза. В анамнезе из перенесенных заболеваний — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

При поступлении: состояние удовлетворительное, пониженно-го питания. Кожа и видимые слизистые оболочки бледной окраски. Тургор кожи снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. Над легкими дыхательные жесткое, ослабленное с наличием рассеянных сухих хрипов. ЧД 16—18 в 1 минуту. Границы сердца в пределах нормы. Тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 60 в минуту, АД 120/70 мм рт.ст.

Живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги. Селезенка не определяется. Симптом Пастернацкого отрицательный. Сознание ясное. Неврологической симптоматики не выявлено. Кости, суставы и мышцы внешне не изменены.

При клинико-лабораторном исследовании анализ мокроты: количество среднее, характер гнойный, эозинофильные лейкоциты, спирали Куршмана, кристаллы Шарко—Лейдена не обнаружены.

Признаки обструктивного компонента — 1. Микобактерии туберкулеза не найдены. Определяется рост зеленеющего стрептококка, чувствительного ко всем антибиотикам. Получен рост дрожжеподобного гриба рода Кандида 10^4 .

Анализ мочи: удельный вес 1010, белка, сахара, кетонов не обнаружено. Лейкоциты 1—3 в поле зрения.

Анализ крови: лейкоциты $6,1 \cdot 10^9$ /л, эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 13,8 г/л, гематокрит 42,6, цветной показатель 0,98, тромбоциты $180 \cdot 10^9$ /л, ретикулоциты 5%, нейтрофилы 65%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 60%, эозинофилы 2%, лимфоциты 24%, моноциты 9%, СОЭ 9 мм в час. Сахар, холестерин, триглицериды, белок, мочевины, креатинин, мочевая кислота, калий, натрий, билирубин, КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ в пределах нормы.

Иммунологическое исследование — иммуноглобулин М и G в пределах нормы, иммуноглобулин A повышен до 6,28. Лимфоциты увеличены до 3869 за счет T-лимфоцитов, абсолютное количество которых составляет 2824.

Туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ отрицательная.

ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 67 в минуту. Вертикальное положение ЭОС. Изменение миокарда гипертрофированного ЛЖ с нарушением внутрижелудочковой проводимости. По сравнению с предыдущим исследованием видимой динамики со стороны кровоснабжения миокарда не отмечено.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (обзорная рентгенограмма) — в верхних отделах обоих легких, преимущественно в 1 и 2-м сегментах справа, выявляются фиброзно-очаговые изменения. На остальном протяжении легких с двух сторон выражен фон диффузного пневмосклероза и базальной эмфиземы. Корни легких фиброзно деформированы, в правом имеются обызвествленные лимфатические узлы. Плевральные синусы с двух сторон не дифференцируются. Органы средостения расположены обычно (рис. 5).

На прицельной томограмме верхнего отдела правого легкого на фоне указанных изменений имеется подозрение на наличие полости распада. В окружающей легочной ткани контурируются очаговые тени слабой и средней интенсивности без четких наружных контуров вследствие перифокального воспаления вокруг (рис. 6).

Для уточнения характера рентгенологических изменений и исключения полости распада выполнена спиральная компьютерная томография грудной клетки. При этом в 1—2 сегментах верхних долей обоих легких визуализируются полиморфные очаговые образования различной величины и плотности. В проекции 1 и 2-го сегментов правого легкого отчетливо визуализируется деформированная полость распада размерами $3,0 \times 4,0$ см, стенки которой неравномерно утолщены с наличием в ней кальцинатов и плевропюльмональных тяжей в окружающей легочной ткани (рис. 7). С целью исключения небольшого плеврального выпота выполнено целенаправленное ультразвуковое сканирование грудной клетки. На эхограммах в правом кардиодиафрагмальном синусе, а также в полости перикарда удалось визуализировать небольшое скопление выпота, объем которого составил 5 см^3 (рис. 8).

На основании комплексного клинико-лучевого исследования было сформулировано следующее заключение: деструктивная форма туберкулеза органов дыхания с локализацией полости распада в 1 и 2-ом сегментах верхней доли правого легкого, БК(—). Рецидив туберкулеза. Посттуберкулезный плевропневмосклероз 1—2 сегментов верхних долей обоих легких.

Заболевание обсуждалось на консилиуме с участием академика А.Г.Хоменко. Больному назначена химиотерапия противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пипразинамид) в терапевтических дозах. рекомендовано продолжить лечение под наблюдением врача-фтизиатра в условиях специализированного санатория "Перedelкино".

Диагноз активного абациллярного туберкулеза подтвержден инволюцией рентгенологических изменений в легких под влиянием проводимой терапии, в результате чего отмечена выраженная положительная динамика клинических и рентгенологических изменений в виде снижения симптомов интоксикации, нормализации температуры, улучшения общего самочувствия, а также рассасывания очаговых и инфильтративных изменений в легких и уменьшения размеров полости распада в верхней доле правого легкого.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность применения лучевых методов исследования. Использование современных методов медицинской визуализации, в частности

компьютерной томографии и экотомографии, в комплексной диагностике позволило уточнить характер рентгенологических изменений в легких.

Особенность приведенного случая состоит в том, что рецидив туберкулеза легких был выявлен у больного с наличием факторов риска (остаточные посттуберкулезные изменения в легких и внутригрудных лимфатических узлах, а также язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки).

По характеру клинических проявлений туберкулеза органов дыхания больные могут быть условно разделены на три группы.

Первую группу составляют больные с малосимптомным началом и течением болезни, которое характеризуется слабовыраженными симптомами интоксикации (субфебрильная температура, преимущественно во второй половине дня, потливость, слабость, снижение работоспособности, небольшой кашель, сухой или с незначительным объемом мокроты). Нередко такое клиническое состояние расценивается как "простудное", и лабораторное обследование таких больных не проводится, хотя указанное течение болезни характерно для начальных этапов туберкулеза.

У больных второй группы отмечаются уже более выраженные симптомы: постоянное или периодическое повышение температуры тела, снижение аппетита, потеря массы тела, выраженная потливость, особенно в ночное время суток, кашель с выделением мокроты, кровохарканье, иногда одышка при физической нагрузке, могут появиться болевые ощущения в области грудной клетки. Если в этот период исследовать мокроту, то уже можно обнаружить в ней микобактерии туберкулеза, а при рентгенологическом исследовании выявить изменения в легких.

Третья группа больных характеризуется острым началом и прогрессирующим течением заболевания. У таких больных отмечается фебрильная температура тела, резкая слабость, выраженная потливость, тахикардия, одышка, кашель с отделением мокроты, кровохарканье. Ввиду тяжести состояния больных с указанной клинической картиной болезни обычно госпитализируют в стационар общего профиля. Таким больным всегда необходимо исследовать мокроту на микобактерии туберкулеза, провести детальное рентгенологическое исследование и при наличии изменений в легких, несмотря на отрицательную микроскопию мазка, провести дифференциальную диагностику с использованием дополнительных методов исследования. Целенаправленное клинико-лабораторное и рентгенологическое обследование больных с признаками туберкулеза позволит своевременно выявить это заболевание и направить больных для дальнейшего лечения в противотуберкулезное учреждение.

Уменьшение резервуара туберкулезной инфекции путем излечения заразных больных, представляющих эпидемиологическую опасность, возможно лишь

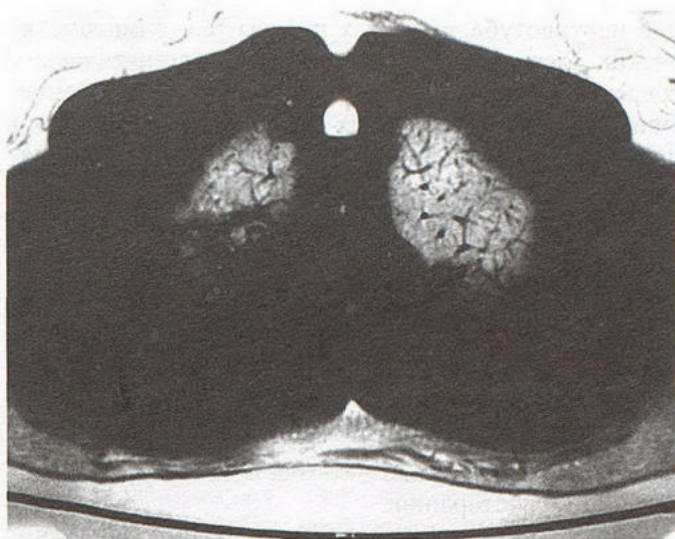


Рис. 7. Спиральная компьютерная томограмма верхних отделов легких (режим легочного рисунка).

В 1, 2 сегментах верхней доли правого легкого визуализируется деформированная полость распада размерами 3,0х4,0см. Стенки полости неравномерно утолщены, содержат кальцинаты и плевропульмональные тяжи вокруг. В 1-2 сегментах левого легкого очаговое образование высокой плотности.

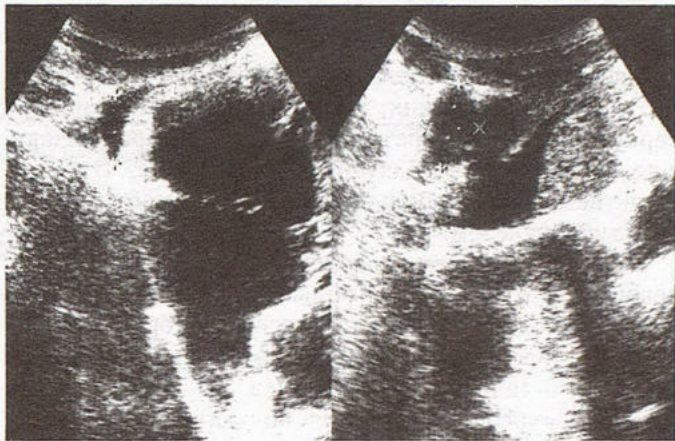


Рис. 8. Эхотомограмма правой половины грудной клетки.

В правом кардиодиафрагмальном синусе и в полости перикарда визуализируется небольшое количество осумкованной жидкости. Объем выпота в пределах 5 см³.

при четкой организации лечебного процесса. Поэтому повышение эффективности противотуберкулезной химиотерапии остается одной из наиболее актуальных проблем фтизиатрии [15].

Лечение больных туберкулезом может решить две важные задачи: восстановление здоровья больного и прекращение распространения туберкулезной инфекции среди окружающего населения.

В настоящее время в нашей стране признан принцип комплексного лечения, включающий приме-

ние противотуберкулезных препаратов, симптоматических (дезинтоксикационных) и патогенетических средств и методов, использование коллапсотерапевтических и хирургических методов лечения. Само лечение может осуществляться в условиях стационара, дневного стационара, амбулаторно и в санатории.

Основным и первостепенным методом лечения больных является химиотерапия (этиотропная терапия). Применение противотуберкулезных препаратов приводит к резкому уменьшению микобактериальной популяции в организме больного, подавляет репликацию микобактерий и обуславливает их разрушение [12, 17].

В настоящее время, по рекомендации ВОЗ, принято различать несколько категорий больных при проведении химиотерапии:

1-я категория — впервые выявленные бациллярные больные, а также больные с распространенными формами туберкулеза, не выделяющие микобактерии туберкулеза;

2-я категория — больные с рецидивом болезни или с безуспешным лечением на первом этапе химиотерапии и продолжающие выделять микобактерии туберкулеза;

3-я категория — впервые выявленные больные, преимущественно с ограниченными формами туберкулеза без бактериовыделения;

4-я категория — больные с хроническими формами туберкулеза легких, уже лечившиеся противотуберкулезными препаратами, в том числе продолжающие выделять микобактерии туберкулеза. В большинстве своем это больные с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

В настоящее время научно обосновано, что терапевтического эффекта у больных со впервые выявленным специфическим процессом, которым применяются современные режимы химиотерапии, можно добиться в течение 6—8 месяцев. Более продолжительного курса лечения для большинства впервые выявленных больных не требуется.

Химиотерапия должна быть обязательно контролируемой и проводиться по двухэтапному принципу:

1-й этап — интенсивная химиотерапия с использованием наиболее активных 4 или 5 противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пирозинамид, стрептомицин, этамбутол) продолжительностью 2 или 3 месяца. За это время, как правило, наступает клиническое улучшение, прекращение бактериовыделения и значительная динамика рентгенологических изменений.

2-й этап — поддерживающая терапия с применением двух химиопрепаратов (изониазид в сочетании с рифампицином или этамбутолом) продолжительностью 4—5 месяцев. За это время происходит дальнейшее развитие репаративных процессов, что наглядно отражается на рентгенограммах. В случаях замедленной регрессии туберкулезного процесса, од-

новременно с применением противотуберкулезных препаратов используются различные патогенетические методы лечения (кортикостероидные препараты, физиотерапевтические методы, ультразвук, лазер и др.). При отсутствии динамики процесса применяется лечебный пневмоторакс или хирургические методы лечения [4, 17].

Такая методика химиотерапии дает высокую эффективность по главным критериям: прекращение бактериовыделения и заживление полостей распада в легких.

Наиболее трудной задачей является лечение больных 2-й и 4-й категорий, в связи с наличием у многих больных лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. До получения результатов лекарственной чувствительности микобактерий химиотерапия проводится стандартными режимами с применением препаратов первого ряда, а после выявления лекарственной резистентности к одному или нескольким химиопрепаратам осуществляется коррекция лечения с использованием препаратов резерва (канамицин, амикацин, капреомицин, протионамид, циклосерин, ПАСК, а также препараты фторхинолонового ряда).

На эффективность лечения больных туберкулезом большое влияние оказывают различные сопутствующие заболевания, такие, как ХНЗЛ, сахарный диабет, патология ЖКТ, печени, почек, сердечно-сосудистой системы и др. Отмечено, что у больных с наличием сопутствующих заболеваний побочные реакции в процессе химиотерапии наблюдаются в 2—3 раза чаще, чем у больных без сопутствующей туберкулезу патологии.

Таким образом, в настоящее время туберкулез остается важной проблемой международного и национального здравоохранения и требует пристального внимания со стороны врачей различных специальностей и медицинской общественности. Становится очевидным, что сложившиеся организационные формы и методы борьбы с туберкулезом не позволяют добиться в ближайшие годы не только искоренения, но и существенного снижения распространенности туберкулеза. В этих условиях значительно возрастает роль дальнейших научных исследований в области туберкулеза как теоретического фундаментального, так и прикладного характера с быстрым внедрением полученных результатов в повседневную практику.

В этом отношении особенно важной представляется необходимость более тесной интеграции фтизиатрической и пульмонологической служб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Как остановить туберкулез в самом источнике — Отчет ВОЗ об эпидемиях туберкулеза.—М., 1995.
2. Капков Л.П. О повышении роли врачей общей практики в выявлении больных туберкулезом // Пробл. туб.—1998.—№3.—С.21—23.

3. Ковалева С.И. Особенности эпидемиологии туберкулеза в Москве и меры по её улучшению // Пробл. туб.—1994.—№5.—С.2—4.
4. Перельман М.И. Хирургия туберкулеза легких // Пробл. туб.—1998.—№3.—С.27—32.
5. Пунга В.В., Капков Л.П. Туберкулез в России // Пробл. туб.—1999.—№1.—С.14—16.
6. Репик В.И., Винокурова А.В., Чуканов В.И. Своевременная диагностика туберкулеза органов дыхания у лиц разных возрастных групп в условиях поликлиники и многопрофильной больницы: Пособие для врачей / Под ред. проф. А.Г.Хоменко.—М., 1993.
7. Репик В.И. Диагностика туберкулеза органов дыхания у лиц старших возрастных групп // Методы лучевой диагностики в клинической практике: Сб. науч. тр. ЛОО при КМ СССР.—М., 1990.—С.6—11.
8. Соколов В.А., Красноборова С.Ю., Савельев А.В., Попов В.А. Организационные и методологические аспекты поздней диагностики туберкулеза и рака легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.—М., 1997.—п.424.
9. Тюрин И.Е., Нейштадт А.С., Черемисин А.С. Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания.—СПб.: Корона принт, 1998.—С.235.
10. Хоменко А.Г. Туберкулез как международная и национальная проблема // Пробл. туб.—1994.—№2.—С.2—4.
11. Хоменко А.Г. Туберкулез сегодня и завтра — проблемы и пути решения // Пробл. туб.—1995.—№1.—С.4—8.
12. Хоменко А.Г. Выявление больных туберкулезом и современные методы химио-терапии // Пробл. туб.—1996.—№5.—С.2—5.
13. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю. Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза // Пробл. туб.—1996.—№5.—С.21—23.
14. Хоменко А.Г. Актуальные проблемы туберкулеза // Клин. мед.—1996.—№7.—С.4—7.
15. Хоменко А.Г. Туберкулез вчера, сегодня, завтра // Пробл. туб.—1997.—№6.—С.9—11.
16. Хоменко А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути уменьшения резервуара инфекции // Пробл. туб.—1997.—№1.—С.4—6.
17. Чуканов В.И. Проблемы лечения больных туберкулезом легких // Пробл. туб.—1997.—№4.—С.17—19.
18. Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в России и значимость различных показателей для её оценки // Пульмонология.—1995.—№4.—С.6—11.

Поступила 31.01.2000

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.2-002.5-036.21-07

Н.А.Колганова, Г.Л.Осипова

КАШЕЛЬ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ ЛЕВОПРОНТОМ — НОВЫМ ПРЕПАРАТОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

НИИ Пульмонологии МЗ РФ

COUGH AND ITS TREATMENT WITH THE NEW PERIPHERALLY-ACTING DRUG LEVOPRONT

N.A. Kolganova, G.L. Osipova

Summary

The efficacy and tolerability of new anti-coughing peripherally-acting drug Levopront (Levodropropizine) were studied in patients with dry cough. Data for 60 patients aged from 18 to 73 years with various respiratory diseases treated in 3 clinics were analyzed. Levopront was applied in a commonly recommended dose during 7-10 days.

The efficacy of Levopront was 90% and good or quite good results embodied in disappearance or significant reduction of cough were found in 80% of the cases. The drug's high efficacy was accompanied by its good tolerability. The adverse events displayed were not great and did not require the treatment abolition.

Thus, the results obtained evidence that Levopront (Levodropropizine) is an effective and safe drug for treatment of dry cough due to various respiratory pathology in patients of different age.

Резюме

Изучена эффективность и переносимость нового противокашлевого препарата периферического типа действия левопронт (леводропропизин) у пациентов с сухим непродуктивным кашлем. Анализ подввергнуты данные из 3 клиник по 60 пациентам в возрасте от 18 до 73 лет с различными заболеваниями органов дыхания. Левопронт назначался в обычной рекомендуемой дозе в течение 7—10 дней.

Эффективность лечения левопронтом составила 90%, отличный или хороший результат, сопровождающийся исчезновением или существенным уменьшением кашля, наблюдался в 80% случаев. При этом высокая эффективность сочеталась с хорошей переносимостью препарата. Выявляемые побочные эффекты были незначительны и не требовали прекращения лечения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что левопронт (леводропропизин) является эффективным и безопасным средством для лечения сухого непродуктивного кашля, возникшего при разных заболеваниях органов дыхания у пациентов различных возрастных групп.

Кашель — один из самых частых симптомов заболеваний органов дыхания. Исследования, проведенные в середине 90-х годов в ряде европейских стран, свидетельствуют о том, что более 25% больных, обращающихся к врачам, имеют патологию органов дыхания [1]. Значительная часть больных переносит острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: острый ларинготрахеит, ринит, фарингит и другие, многие из них нуждаются в назначении противокашлевых препаратов. Большую и разнообразную по своей природе группу составляют хронические легочные заболевания, такие как бронхиты, бронхиальная астма, пневмосклероз, эмфизема легких и др. В ряде случаев при этих заболеваниях мучительный непродуктивный кашель может усилить проявление обструкции и дыхательной недостаточности, как это имеет место при кашлевом варианте бронхиальной астмы. Гетерогенна по своей природе и группа интерстициальных заболеваний легких, характеризующаяся развитием воспаления, дезорганизации и фиброза структурных единиц легочной ткани [5]. К ним относится идиопатический фиброзирующий альвеолит, который в период необратимых изменений паренхимы легких, в фазе фиброза, требует не столько назначения отхаркивающих препаратов, сколько средств, подавляющих кашель.

За последние годы возросло число случаев рака и туберкулеза легких [3]. Синдром кровохарканья, часто осложняющий течение онкологических заболеваний легких и туберкулеза, также требует назначения препаратов, успокаивающих и подавляющих кашель. Противокашлевые препараты необходимы также пациентам с функциональными нарушениями в органах дыхания, при дискинезии трахеи и рефлюксной болезни. Таким образом, спектр заболеваний, при которых необходимы эффективные противокашлевые средства, весьма разнообразен.

Физиология кашля в настоящее время изучена достаточно хорошо. Кашлевые рецепторы расположены между клетками эпителия, преимущественно в задней стенке глотки, гортани, трахее, области корня и разделения главных и долевых бронхов.

Различают два типа кашлевых рецепторов: ирритативные, реагирующие быстро на механические, химические и термические раздражители (со скоростью проведения импульса до 25 м/с) и С-рецепторы (со скоростью проведения 2 м/с), которые возбуждаются под влиянием преимущественно эндогенных раздражителей, таких как медиаторы воспаления:

простагландины, брадикинин, субстанция Р и др; но могут реагировать и на внешние раздражители. Импульсы поступают в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге, откуда через п. vagus, диафрагмальный нерв и спинальные эффекторные волокна переходят на мышцы гортани, диафрагмы, мускулатуру бронхиальной стенки и тазового дна. В первую фазу кашлевого акта происходит спазм голосовой щели и сокращение вышеуказанных групп мышц. Резко повышается внутригрудное давление. Во вторую фазу голосовая щель открывается, воздух выходит из дыхательных путей, изгоняя индукторы кашлевого рефлекса [2].

Для подавления или уменьшения кашля могут быть применены препараты как центрального, так и периферического действия. Препараты первой группы, обладая высокой активностью, к сожалению, имеют существенные побочные эффекты (прежде всего возможность развития толерантности и лекарственной зависимости), а имеющиеся на рынке лекарственные средства из второй группы отличаются малой эффективностью.

Поэтому разработка и внедрение в медицинскую практику новых противокашлевых препаратов, характеризующихся высокой эффективностью и при этом хорошей переносимостью, без существенных побочных эффектов, весьма актуальны.

Высокоэффективным противокашлевым средством периферического действия является левопронт (действующее вещество леводропропизин) — неопиатное соединение, впервые появившееся на рынке некоторых западных стран в 1988 году. Противокашлевая активность его сопоставима с дропропизином, но действие на ЦНС значительно менее выражено.

В исследованиях на животных было показано, что левопронт обладает периферическим действием, по видимому, включающим сенсорные нейропептиды, такие как, например, субстанция Р. Предполагается, что левопронт действует на уровне нервных окончаний, подавляя высвобождение нейропептидов путем ингибирования проведения нервных импульсов по С-волокам, а не предотвращая их действие на уровне рецепторов. Периферический характер действия левопронта подтверждается отсутствием влияния на дыхательный центр мозга у пациентов, у которых имелась гиперкапния и гипоксемия. У этих пациентов левопронт не оказывал влияния на содержание двуокси углерода и кислорода в крови.

Способность левопронта модулировать активацию С-волокон позволила предположить, что это соединение может способствовать не только предотвращению кашля, но и обладает мощной бронхолитической активностью. Так в клинических исследованиях, в которых участвовали пациенты, страдающие астмой и аллергией, левопронт частично подавлял бронхоспазм, вызванный аэрозольным воздействием на слизистую бронхов дистиллированной воды и специфических аллергенов. Однако он не оказывал влияния на бронхоспазм, индуцированный метахолином. Эти результаты свидетельствуют о том, что для левопронта характерна способность частично подавлять высвобождение гистамина и нейропептидов и что он не обладает антихолинергическим действием. В ряде исследований показано, что левопронт не влияет на дыхательные движения и сердечно-сосудистую систему.

В период с 1988 по 1995 год в Италии были проведены обследования более 1300 пациентов в возрасте от одного года до 90 лет, получавших лечение левопронтом [4]. В исследовании принимали участие 57 клиник из разных городов. Было показано, что у пациентов с сухим непродуктивным кашлем эффективность нового соединения леводропропизина составляет 98%. Выявляемые побочные эффекты были незначительны и только в 13 случаях лечение было прекращено, что соответствует 1% всех наблюдений. Отмечались следующие нежелательные реакции: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, сонливость, головная боль, головокружение. Однако все эти симптомы были временными, в основном легкими и проходили самостоятельно без дополнительного лечения.

В России в трех центрах было проведено открытое несравнительное клиническое изучение эффективности и переносимости левопронта на 60 больных с заболеваниями легких, нуждавшихся в подавлении кашлевого рефлекса. В исследование включались больные хроническим обструктивным бронхитом — 22 пациента (12 из которых имели вторичную бронхиальную астму); с трахеобронхиальной дискинезией — 18; пневмонией — 12; с опухолью легких — 7; с раком правой почки с метастазами в легкие и правосторонним метастатическим плевритом — 1 пациент. Возраст больных был от 18 до 73 лет; 27 мужчин и 33 женщины.

Левопронт назначался внутрь по 1 мерному стаканчику (10 мл) сиропа, что эквивалентно 60 мг леводропропизина, три раза в день с промежутками не менее 6 часов. Продолжительность лечения составляла 7—10 дней. В задачи исследования входили: изучение действия препарата на симптомы кашля и оценка его безопасности путем мониторингирования и сбора информации обо всех неблагоприятных явлениях у пациентов во время лечения левопронтом, а также путем физикального осмотра, рутинных гема-

тологических и биохимических лабораторных исследований, проводимых в динамике. В исследование не были включены больные с терминальным состоянием или с заболеваниями, которые могли препятствовать оценке терапевтического ответа, с наличием в анамнезе невосприимчивости или гиперчувствительности к составным компонентам препарата, в случае, если была необходимость лечения муколитическими или отхаркивающими препаратами во время периода исследования, а также при наличии у больного тяжелых сопутствующих заболеваний.

В динамике оценивались следующие клинические симптомы: кашель (эпизодический, беспокоит только по утрам, постоянный, отсутствует), одышка, частота дыхательных движений в минуту, аускультативная картина в легких. Эффективность левопронта, представленная в табл. 1, оценивалась по следующей шкале:

отлично — нет симптомов;

хорошо — остаются слабые симптомы, но они не беспокоят больного;

удовлетворительно — симптомы умеренные, в какой-то степени беспокоят, но не влияют на нормальную деятельность больного;

неудовлетворительно — симптомы остаются, беспокоят больного и ограничивают его деятельность.

Как видно из табл. 1, средняя по трем центрам эффективность лечения левопронтом составила 90%; отличный и хороший результат достигнут в 80% случаев.

У большинства больных уменьшение кашля было отмечено уже на 3—4-е сутки, к 7-му дню у 42% больных кашель прошел. Это были больные преимущественно с респираторно-вирусными заболеваниями и бронхитами. У 38% пациентов, в том числе и с пневмонией, отмечалось заметное улучшение общего состояния и почти перестал беспокоить сухой

Таблица 1
Оценка эффективности левопронта (данные трех центров)

Организация	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
НИИ Пульмонологии МЗ РФ	9	4	4	3
ЦКБ МЦ УДП РФ	11	7	2	0
НИИ иммунологии	5	12	0	3
ВСЕГО:				
абс.	25	23	6	6
%	42	38	10	10

Таблица 2
Побочные действия левопронта (данные трех центров)
n=60

Побочные эффекты	Количество пациентов с нежелательными реакциями	
	абс.	%
Диспепсические явления	4	6,7
Головокружения	1	1,7
Тахикардия	2	3,3

непродуктивный кашель. У 6 больных с более тяжелыми заболеваниями, в частности хроническим рецидивирующим бронхитом, осложненным эмфиземой и пневмосклерозом, отмечали незначительное облегчение кашля и одышки. У 6 других пациентов улучшения не наблюдалось. Это были больные с раком легких и множественными метастазами, а также с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Побочное действие левопронта выражалось в появлении диспепсических явлений, головокружения, тахикардии, что отражено в табл. 2.

Во всех случаях нежелательные реакции левопронта были легкими, не требовали отмены препарата и дополнительного лечения.

Показатели общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ до и после лечения не менялись. В исследованиях ФВД не отмечено достоверного изменения показателей после курса лечения левопронтом.

В качестве примера эффективного применения левопронта при кашле рефлексорного характера приводим историю болезни.

Больная Т., 71 год, находилась в аллергологическом отделении ГКБ с диагнозом ХОБЛ: хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма тяжелого течения, эмфизема легких, пневмосклероз, дыхательная недостаточность II ст., а также заболевания других органов и систем, в том числе гастроэзофагеальный рефлюкс. Пациентка поступила с жалобами на выраженный непродуктивный, приступообразный кашель, приступы удушья и одышку. Из анамнеза: страдает бронхиальной астмой с 1994 года. В по-

следнее время находилась на поддерживающей дозе фликотида (500 мкг в сутки) и серевента (100 мкг в сутки). Настоящее ухудшение связано с перенесенной ОРВИ.

На фоне проводимой терапии самочувствие улучшилось, бронхоспазм уменьшился, приступы удушья почти исчезли. Однако по-прежнему сохранялся приступообразный кашель, в основном в ночное время, который плохо купировался противоастматическими препаратами.

Больной был назначен левопронт, на фоне которого сухой кашель исчез, самочувствие улучшилось, затрудненное дыхание и бронхоспазм перестали беспокоить больную. В легких при аускультации выслушивались лишь единичные сухие хрипы на выдохе, у больной восстановился сон.

Данный клинический случай свидетельствует об эффективности применения левопронта при гастроэзофагеальном рефлюксе.

Таким образом, новый препарат периферического действия левопронт является высокоэффективным средством, купирующим кашель как при заболеваниях легких, так и при ряде внелегочных болезней, в частности при рефлюкс-эзофагите. Эффект по данным мультицентровых исследований наступает в 90% случаев. Все больные отмечают хорошую переносимость препарата и приятный вкус, удобную упаковку с наличием мерного стаканчика. Отсутствие серьезных побочных действий при высокой эффективности позволяет рекомендовать левопронт для более широкого применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов В.В., Пашкова Т.Л. Тусография—метод мониторинга кашля // Пульмонология.— 1998. — № 2.— С. 28—30.
2. Провоторов В.М., Ромашов Б.Б., Кравец Б.Б. Исследование влияния радиоактивных аэрозолей, связанных с Чернобыльской аварией, на заболеваемость раком легких у жителей Воронежской области // Там же.— № 4.— С. 31—36.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Там же.— С. 6—22
4. Corryn B. Pathology of interstitial lung diseases //— Seimin. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol. 15, N 61.— P. 76.

Поступила 14.03.2000

А.Г.Чучалин, Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов, О.Ю.Стулова, М.В.Беда

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ β_2 -АГОНИСТОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

НИИ пульмонологии МЗ РФ; Глаксо Вэлком, Москва

В последние годы взгляды на то, какой должна быть современная терапия бронхиальной астмы претерпели существенные изменения. Целью противоастматической терапии стало не облегчение симптомов, а эффективный контроль заболевания. Эта цель чаще всего достигается применением препаратов, которые входят в категорию так называемых "контролеров".

Теоретическими предпосылками создания фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов были данные о том, что ингаляционные кортикостероиды, такие как флутиказона пропионат, и длительно действующие β_2 -агонисты являются наиболее рациональным и эффективным сочетанием, что нашло отражение в большинстве международных рекомендаций, включая Глобальную Инициативу по астме. Преимущества комбинирования длительно действующих β_2 -агонистов с ингаляционными стероидами были продемонстрированы во многих исследованиях, где было показано, что эти препараты при сочетанном назначении обладают взаимодополняющим и взаимоусиливающим эффектами. С помощью комбинированной терапии большая часть пациентов с выраженной симптоматикой достигает того, что в литературе называется "идеальным контролем" заболевания. Другим важным фактором, обосновывающим широкое использование комбинации, является то, что эти классы препаратов действуют на разные физиологические механизмы, участвующие в развитии болезни. Таким образом, создание и появление на рынке комбинированных препаратов, включающих ингаляционные глюкокортикоиды и длительно действующие β_2 -агонисты в одной лекарственной форме, было ожидаемым и логически новым шагом в развитии противоастматической терапии.

Первым в этом ряду фиксированных комбинаций на фармацевтическом рынке появился препарат Серетид™. Он представляет собой комбинацию из дли-

тельно действующего β_2 -агониста — сальметерола (С) и ингаляционного стероида — флутиказона пропионата (ФП), где компоненты представлены в различных соотношениях: соответственно 50/100 мкг, 50/250 мкг, 50/500 мкг. В качестве средства доставки для всех трех форм порошкового ингалятора применяются Дискус™ или Аккухалер™.

Предполагалось, что основными потенциальными преимуществами комбинированного препарата будут: улучшение комплаентности (или комплаенса, т.е. готовности выполнять врачебные рекомендации), поскольку пациент использует одно вместо двух ингаляционных устройств, снижение стоимости (комбинация всегда стоит дешевле, чем отдельные препараты), а также простота и удобство. Было показано, что комплаенс при двукратном суточном применении препарата составляет 71%, при трехкратном — 34%, а при четырехкратном — 18% [6]. Таким образом, чем более сложный режим дозирования, тем меньшей комплаентности можно ожидать от пациента.

Дополнительным преимуществом применения фиксированных комбинаций является и то, что пациент не может самостоятельно произвольно прекратить прием ингаляционного стероида и продолжить ингаляцию только пролонгированного β_2 -агониста. Потенциальное неудобство любого комбинированного препарата — это снижение возможности варьирования доз составных компонентов. Однако этот потенциальный недостаток полностью устраняется наличием трех фиксированных форм с разным содержанием ФП.

Еще одним интересным наблюдением в нескольких проведенных исследованиях явилось достижение (хотя и статистически недостоверное) более высоких показателей легочной функции при применении комбинированного препарата, чем при раздельном использовании составляющих компонентов. Это наблюдение даст дополнительный толчок к проведению

исследований механизмов лекарственного взаимодействия препаратов, входящих в состав данной лекарственной формы.

В исследованиях, где монотерапия ингаляционными стероидами не обеспечивала достаточный контроль за симптомами астмы, включение сальметерола обеспечивало более эффективное уменьшение симптомов, чем двукратное увеличение дозы стероидов [12, 15, 28]. Применение подобной комбинации рекомендовано большинством современных руководств по лечению астмы для пациентов, у которых применение низких или средних доз стероидов (эквивалентных ≤ 500 мкг беклометазона дипропионата) плюс коротко действующих β_2 -агонистов не обеспечивает удовлетворительного контроля симптоматики [21, 26].

Фармакодинамические свойства обоих препаратов были изучены в некоторых ранее проведенных исследованиях [1, 3, 12, 16]. Как С, так и ФП обладают высокой липофильностью и высокой продолжительностью действия непосредственно в точке приложения в легких [7, 18]. Бронходилатационный эффект С длится примерно в течение 12 часов и является результатом высокой аффинности связывания с экзосайтом, локализованным внутри β_2 -адренорецептора [1, 7, 13, 18]. В свою очередь ФП обладает высоким аффинитетом к глюкокортикоидным рецепторам, а период полураспада стероидно-рецепторного комплекса составляет более 10 часов [18].

С и ФП воздействуют на различные аспекты патологического процесса, и существуют данные, подтверждающие их взаимодополняющее действие при лечении астмы. Хотя окончательно механизмы их сочетанного положительного воздействия на функцию бронхиального дерева не установлены, тем не менее уже можно считать установленными некоторые из них:

- уменьшение остаточной бронхоконстрикции под влиянием стероидной терапии;
- ингибирование С сокращения эндотелиальных клеток, а следовательно, и степени выхода плазменных протеинов в околососудистые пространства;
- протективный эффект кортикостероидов против возможного снижения чувствительности адренорецепторов [5, 7, 10, 16].

С оказывает протективное влияние при гистамин-, метахолин- и SO_2 -индуцированной бронхоконстрикции, а также астме физического усилия. Хотя и нет достоверных свидетельств о выработке толерантности к бронходилатационным эффектам С, тем не менее в ряде исследований была отмечена тахифилаксия к бронхопротективному эффекту препарата. С обладает, кроме того, некоторыми противовоспалительными свойствами и способен снижать гиперреактивность у астматиков [1].

ФП в свою очередь ингибирует эозинофильную активацию и последующее высвобождение воспали-

тельных медиаторов. Он так же, как и С, снижает бронхиальную гиперреактивность у больных бронхиальной астмой. Однако, как и все кортикостероиды, ФП имеет потенциальную способность угнетать функцию коры надпочечников и вызывать нарушение роста [13].

При назначении в фиксированной комбинации системные фармакодинамические эффекты как С, так и ФП остаются неизменными по сравнению с воздействием при совместном или раздельном применении этих препаратов [25]. Нет свидетельств о неблагоприятном воздействии Серетид[™] при применении одной или нескольких доз (в любой из трех стандартно фиксированных комбинаций) на суточное содержание кортизола в моче по сравнению с монотерапевтическим назначением ФП. Кроме того, Серетид[™] 50/100 мкг достоверно не изменяет суточную экскрецию кортизола с мочой по сравнению с плацебо [25].

При проведении кумулятивного сравнительного исследования 8 доз Серетид[™] 50/500 мкг с изолированным назначением С (50 мкг) большинство известных фармакодинамических эффектов С (повышение ЧСС, изменения ЭКГ, снижение уровня калия в плазме, повышение уровня глюкозы) сохранялось и в присутствии ФП. Однако наклон кривой ответа изменения тремора пальцев на каждые 100 мкг С был круче при назначении препарата в комбинации с ФП, чем при изолированном приеме С. Однако конечные показатели уровня тремора были одинаковы в обеих группах [1].

Поскольку оба ингаляционных препарата действуют локально и их концентрации в плазме очень низки или вообще не определяемы, имеющиеся сегодня фармакокинетические данные по ним очень ограничены. Что касается фармакокинетики фиксированной комбинации препаратов, то на сегодняшний день нет публикаций на эту тему.

После ингаляции С в терапевтических дозах препарат в плазме не определяется даже через 30 мин. Тем не менее в исследованиях с применением единичных или множественных доз С не было подтверждений, что одновременное назначение ФП вызывает изменение системной биодоступности препарата по сравнению с монотерапией [25].

Приблизительно так же системная биодоступность ФП после ингаляции очень низка и сравнительные исследования ФП с каждой из фиксированных комбинаций препарата показали отсутствие повышения системной биодоступности ФП в присутствии С [25].

Как С, так и ФП метаболизируются при участии цитохрома P450 — CYP3A4 (полностью — в случае с ФП и частично — в случае с С). В связи с вышеизложенным можно утверждать, что на сегодняшний день нет свидетельств какого-либо фармакокинетического взаимодействия между двумя препаратами в том случае, если они назначаются совместно [25].

При проведении 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого сравнительного исследования Серетид[™] (50/100 мкг 2 раза в сутки) с двукратным суточным назначением С (50 мкг) или 100 мкг ФП у 356 астматиков было показано достоверно большее ($p < 0,013$) повышение функциональных легочных параметров (площадь под кривой зависимости ОФВ₁ по отношению ко времени). Это исследование проводилось у пациентов с различной степенью тяжести заболевания (исходные показатели ОФВ₁ составляли от 40 до 85% от должного) [11, 29]. Начало действия наступало раньше при назначении фиксированной комбинации, чем при монотерапии ФП ($p < 0,001$). Около 85% пациентов, принимавших комбинированный препарат, достигали более чем 15% повышения ОФВ₁ в первый же день. Среднее время наступления эффекта составляло 28 мин, а средняя продолжительность действия — 11 часов при проведении комбинированной терапии*. Необходимо отметить, что значительно меньшее число пациентов прекратили лечение при назначении комбинированного препарата, чем при назначении монотерапии каким-либо препаратом или плацебо (5 и 24%, 12 и 44%, соответственно) [11].

Близкие результаты были получены в 12-недельном рандомизированном плацебоконтролируемом сравнительном исследовании Серетид[™] 50/250 мкг с отдельным назначением С (50 мкг), ФП (250 мкг) и плацебо у 349 больных бронхиальной астмой легкой средней и тяжелой степени [27]. Все препараты назначались два раза в сутки. Наибольшее повышение показателей респираторной функции (ОФВ₁) в течение 12 часов достигалось при применении фиксированной комбинации препаратов ($p < 0,03$ по сравнению с другими лекарственными формами). У пациентов с подъемом ОФВ₁ > 15% в течение первых 4 часов было показано, что начало бронходилатационного эффекта при применении комбинированного препарата наступает достоверно быстрее, чем при приеме его компонентов по отдельности [20]. Частота симптомов, ночных пробуждений, использования бронходилататоров и отказов от терапии вследствие отсутствия эффективности была существенно ниже при применении комбинированного препарата по сравнению с применением каждого компонента*.

Результаты сравнительного рандомизированного двойного слепого исследования двукратного суточного назначения комбинированного препарата С/ФП (50/500 мкг) по сравнению с принимаемым 2 раза в сутки ФП (500 мкг) у 332 стероидозависимых астматиков (ОФВ₁ > 50% от должных величин) также показали, что комбинированный препарат достоверно более эффективен в повышении как утренних, так и вечерних показателей пикового экспираторного потока (PEFR) в течение 12 недель [27]. В этом

исследовании дополнительно участвовал 171 пациент, которым отдельно были назначены С и ФП. Отмечались достоверно более высокие показатели общего количества дней без симптоматики и дополнительного приема медикаментозной терапии в тех случаях, когда назначался комбинированный препарат по сравнению с ФП.

При проведении двойного слепого рандомизированного 12-недельного исследования у 244 астматиков, получавших ингаляционные стероиды в течение 4 недель и более (средняя ОФВ₁ = 75% от должных величин), фиксированная комбинация С/ФП (50/100 мкг 2 раза в день) вызывала незначительно больший подъем показателя ОФВ₁ и суточных пиковых экспираторных потоков (PEFR) по сравнению с С (50 мкг) плюс ФП (100 мкг), назначаемых дважды в день. Однако различия в результатах между двумя лечебными режимами были статистически недостоверны [2]. Средние изменения утренних показателей пикового экспираторного потока от 1-й до 12-й недели были 42 и 33 л/мин соответственно для фиксированной комбинации и отдельной терапии. Процентный же рост составлял соответственно с 83 до 92% и с 85 до 93% от должных величин. Отмечалось также увеличение удельного веса пациентов с отсутствием дневных симптомов и минимальной потребностью в медикаментозной терапии в каждой из вышеприведенных групп.

Близкие результаты были получены в двух других исследованиях, в которых использовался похожий дизайн. В первом из них [4] применение фиксированной комбинации С/ФП (50/250 мкг 2 раза в день, $n = 180$) сравнивалось с отдельным назначением препаратов 2 раза в день в тех же дозировках ($n = 191$) у астматиков, принимавших ингаляционные стероиды в течение не менее 4 недель (средний ОФВ₁ = 76% от должных величин). Оба режима показали одинаковую эффективность в улучшении утренних показателей PEFR (прирост составлял в среднем соответственно 48 и 36 л/мин). Вторичные критерии, включающие показатели ОФВ₁, количество дней, свободных от симптомов, и использование бронходилататоров короткого действия были примерно одинаковы в обеих исследуемых группах. Показатели комплаенса были близки в обеих исследуемых группах (96 и 95%, соответственно).

В другом исследовании [22] прием Серетид[™] (50/500 мкг 2 раза в день) сравнивался с отдельным приемом С и ФП в эквивалентных дозировках 2 раза в день. В это исследование были включены в общей сложности 503 пациента с бронхиальной астмой (ОФВ₁ > 50% от должного), как получавшие, так и не получавшие ранее терапию ингаляционными стероидами. Обе лечебные программы вызвали одинаковые подъемы утренних и вечерних показателей

* Presented at the American Thoracic Society Meeting; 1999 Apr 23-28; San Diego (CA)

PEFR в течение 12-недельного периода [22]. Достоверной разницы между группами по средним показателям прироста ОФВ₁, количества дней и ночей, свободных от симптоматики и приема экстренной бронхолитической терапии, и проценту комплаентности отмечено не было.

Фиксированная комбинация С/ФП 50/100 мкг оказывала достоверно большее влияние по сравнению с будесонидом (400 мкг) на показатели пиковых экспираторных потоков в утренние и вечерние часы у 349 больных бронхиальной астмой (средние исходные показатели ОФВ₁=76% от должного) при проведении 12-недельного исследования*. При этом исследователи отмечали более быстрое наступление эффекта при назначении комбинированной терапии.

В другом подобном исследовании, проведенном с пациентами, страдающими бронхиальной астмой среднетяжелого течения, было также продемонстрировано преимущество двукратного применения Серетид[™] 50/250 мкг перед будесонидом в дозе 800 мкг 2 раза в день*. Это преимущество проявлялось главным образом в достоверно более высоком ($p<0,01$) проценте дней, свободных от симптоматики, за 6-месячный период наблюдения.

Положительное влияние на качество жизни фиксированной комбинации у больных астмой, постоянно получающих ингаляционные глюкокортикоиды, было продемонстрировано в плацебоконтролируемых исследованиях с использованием вопросника по качеству жизни для астматиков (Asthma Quality of life Questionnaire — AQLQ) [23, 24]. Было выявлено достоверно большее влияние комбинированного препарата на показатели качества жизни по сравнению с раздельным использованием С и ФП. Клинически значимые различия по 4 шкалам AQLQ были также отмечены при сравнении Серетид[™] с С и 3 шкалам при сравнении с ФП.

Хотя применение ингаляционных стероидов остается наиболее эффективной противовоспалительной терапией, тем не менее кривая доза—ответ для этой категории препаратов довольно уплощена. При среднетяжелой или тяжелой астме добавление других препаратов (длительно действующих β_2 -агонистов, теофиллинов или антагонистов лейкотриенов) к низкой или средней дозе ингаляционного кортикостероида оказывается более эффективным, чем простое удвоение первоначальной дозы стероида. Причина этого явления до конца неясна, но, по всей видимости, β_2 -агонисты действуют на компоненты астмы, которые не подвержены влиянию кортикостероидов (например, гипервосприимчивость гладкой мускулатуры бронхов или освобождение лейкотриенов из воспалительных клеток).

Единственно важным исключением являются тяжелые обострения астмы [22]. Повышение дозы ин-

галяционных глюкокортикоидов более эффективно для снижения числа тяжелых обострений астмы, чем добавление длительно действующих β_2 -агонистов. Тем не менее сравнительные исследования показали, что комбинация С с ингаляционными глюкокортикоидами более эффективна и лучше переносится, чем добавление к нему теофиллина [8] или зафирлукаста [19].

Представляется, что в будущем необходимо проведение исследований для того, чтобы определить минимальную дозу ФП, которая может быть использована в фиксированной комбинации. Это нужно для возможно более оптимального контроля течения заболевания у каждого конкретного пациента и снижения риска возникновения системных побочных эффектов у тех лиц, которые не нуждаются в таких высоких дозах.

Несколько меньшая эффективность комбинированного применения С и ФП была отмечена у детей [27]. Это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что более высокая эффективность комбинации по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами обусловлена большим влиянием длительно действующего β_2 -агониста на проводимость дыхательных путей, чем на само воспаление. Возможно, в будущем появятся масштабные исследования по определению эффективности комбинированной терапии, с одной стороны, и высоких доз ингаляционных стероидов, с другой, в зависимости от продолжительности заболевания. Это позволило бы выявить, существуют ли какие-либо преимущества одной из лечебных программ в их воздействии на процессы ремоделирования дыхательных путей.

Таким образом, результаты проведенных на сегодняшний день исследований показывают, что препараты, представляющие собой фиксированную комбинацию длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных стероидов, по меньшей мере, так же эффективны, как и раздельное назначение этих же препаратов в эквивалентных дозах, а в некоторых случаях демонстрирует и более высокую эффективность. Внедрение в широкую клиническую практику новых комбинированных лекарственных форм ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих β_2 -агонистов (подобных Серетиду[™]), несомненно, является революционным шагом в совершенствовании противовоспалительной терапии бронхиальной астмы и, видимо, окажет влияние на стандартизацию тактики ведения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adkins J.C., McTavish D. Salmeterol: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in management of children with asthma // *Drugs*.— 1997.— Vol.54.— P. 331—354.
2. Bateman E.D., Britton M., Carrillo J., et al. Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated

* Presented at the American Thoracic Society Meeting; 1999 Apr 23-28; San Diego (CA)

- treatment for asthma//Clin. Drug Invest.— 1998.— Vol.16.— P.193—201.
3. *Brogden R.N., Faulds D.* Salmeterol xinafoate: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease//Drugs.— 1991.—Vol.42P. 895—912.
 4. *Chapman K.R., Ringdal N., Backer V., et al.* Salmeterol and fluticasone propionate (50/250mcg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers//Can. Respir. J.— 1999.—Vol.6, N.1.— P.45—51.
 5. *Chung K.F.* The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting β_2 -adrenergic agonists// Allergy.— 1998.— Vol. 53, Suppl.42.—P.7—13.
 6. *Coutts J.A.P., Gibson N.A., Paton J.Y.* Measuring compliance with inhaled medication in asthma//Arch. Dis. Child.— 1992.— Vol.67.— P.332—333.
 7. *Dahl R.* Salmeterol and fluticasone propionate in the treatment of asthma symptoms//Eur. Resp. Rev.— 1997.—№7.—Vol.P. 338—343.
 8. *Davies B., Brooks G., Devoy M.* The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine control studies//Respir. Med.— 1998.— Vol.92.— P.256—263.
 9. *Edwards T., Gross G., Mitchell D., et al.* The salmeterol xinafoate/fluticasone propionate dry powder combination product via Diskus inhaler improves asthma control compared to salmeterol xinafoate or fluticasone propionate alone [abstract]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.—Vol.157, (Pt2) Suppl., P.A414.
 10. *Eickelberg O., Roth M., Lox R., et al.* Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells//J. Biol. Chem.— 1999.—Vol.274, N.2.— P. 1005—1010.
 11. *Green S.A., Spasoff A.P., Coleman R.A., et al.* Sustained activation of a G protein-coupled receptor via 'anchored' agonist binding. Molecular localization of the salmeterol exosite within the β_2 -adrenergic receptor//J. Biol. Chem. 1996.— P. 2429—2435.
 12. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Allen&Hanburys Limited UK Study Group, et al.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid//Lancet.— 1994.— Vol.344, №8917.— P. 219—224.
 13. *Holliday S.M., Faulds D., Sorkin L.M.* Inhaled fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma//Drugs.— 1994.— Vol.47.— P.318—331.
 14. *Ind P.W., Dal Negro R., Colman N., et al.* Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma II: exacerbations [abstract]// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157 (Pt2), Suppl.— P. A415.
 15. *Ind P.W., Dal Negro R., Colman N., et al.* Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma I: lung function and symptoms [abstract]// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157, (Pt2), Suppl.— P.A416.
 16. *Jack D.* The use of inhaled β_2 adrenergic bronchodilators and anti-inflammatory steroids in asthma// J. Pharmaceut. Med.— 1996.— Vol.6, №1—2.— P.5—16.
 17. *Jarvis B., Faulds D.* Inhaled fluticasone propionate: a review of its therapeutic efficacy at dosages <500 mcg/day in adults and adolescents with mild to moderate asthma// Drugs.— 1999.— Vol.57.— P.769—803.
 18. *Johnson M.* Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids// J. Allergy Clin. Immunol.— 1998.— Vol.101, (Part 2) Suppl.—P. 434—439.
 19. *Kalberg J.C., Yancey S., Emmett A.H., et al.* A comparison of salmeterol versus zafirlucast in patients using inhaled corticosteroids [abstract]// J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol.103.— P.S229.
 20. *Lumry W., Windom H., Mendelson L., et al.* The salmeterol/fluticasone propionate (50/250mcg) dry powder combination Diskus has a faster onset of effect compared with salmeterol or fluticasone propionate in patients with asthma// J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol. 103, Pt2.— P.132.
 21. National Institutes of Health. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLB/ WHO workshop report [online]. Global Initiative for Asthma and National Heart, Lung and Blood Institute; 1995 Jan. Available from: URL: <http://www.ginasthma.com/workshop/default.html> [Accessed 1999 May 5].
 22. *Pieters W.R., Steinmetz K.O., Aubier M., et al.* Effectiveness of a new salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mcg) combination inhaler in patients with reversible airways obstruction [abstract]// Eur. Respir. J.— 1998.—Vol.12, Suppl. 28.— P. 35s.
 23. *Reese P.R., Mahajan P., Woodring A.* Salmeterol/fluticasone propionate combination product improves quality of life in asthma patients [abstract]// Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.12, Suppl. 28.— P.35s.
 24. *Reese P.R., Mather D.B., Mahajan P., et al.* Combination of salmeterol/fluticasone propionate via Diskus improves quality of life in asthma patients [abstract]// J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol.103, Pt2.— P.69.
 25. Seretide. Monograph. Glaxo Wellcome UK. 1998.
 26. *Sly R.M.* New guidelines for diagnosis and management of asthma// Ann. Allergy Asthma Immunol.— 1997.— Vol.78.— P.427—437.
 27. *Verberne A.A.P.H., Frost C., Duiverman E.J., et al.* Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998 Vol.158.— P.213—219.\5p
 28. *Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., et al.* Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153, N.5.— P.1481—1488.
 29. *Zimmerman B., Gold M., Wherrett D., et al.* Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate// J. Allergy Clin. Immunol.— 1998.— Vol.101.— P.425—426.

Поступила 21.02.2000

О.А. Тишкевич, В.И. Шахгильдян, Е.В. Иванников

КАВЕРНОЗНАЯ ФОРМА ЛЕГОЧНОЙ ЦИТОМЕГАЛИИ У БОЛЬНОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Российский научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом;
Клиническая инфекционная больница № 2, Москва

С точки зрения этиологии и патогенеза кавернозные процессы в легких характеризуются достаточным разнообразием [6,7]. Спектр патологических состояний, приводящих к деструкции легочной ткани, существенно расширился за счет ряда оппортунистических заболеваний, имеющих место у больных с ВИЧ-инфекцией [10]. В этой связи на роль цитомегаловирусной инфекции в развитии хронических воспалительных процессов в легких указывают многие авторы, отмечая, что в большинстве случаев цитомегаловирус (ЦМВ), находящийся в стадии активной репликации, является не только этиологическим агентом воспалительного процесса, но и фактором его пролонгирования [1,11].

Легочная патология, обусловленная ЦМВ, представителем семейства *Herpesviridae*, часто имеет место у новорожденных детей и первого года жизни, нередко являясь причиной их гибели [3]. Предполагается этиологическая роль ЦМВ в развитии систем-

ных васкулитов и фиброзирующего альвеолита [4]. Цитомегаловирусная пневмония — ведущая причина раннего летального исхода у больных, перенесших трансплантацию органа, основная клиническая форма цитомегалии у пациентов с гемобластозами [1,9]. Наконец, около 30—35% ВИЧ-инфицированных больных на стадии СПИДа страдают манифестной генерализованной ЦМВ-инфекцией, треть из которых имеют тяжелую патологию легких [8,10,11].

Цитомегаловирусное поражение легких нередко сочетается с пневмониями иной этиологии и опухолями [1,8,11]. Клинико-морфологические сопоставления легочной цитомегалии показывают, что хронизация воспалительного процесса у ВИЧ-инфицированных больных отличается коротким периодом, быстрым прогрессированием в пневмофиброз и деформацию легочной ткани. Вопрос же об участии ЦМВ в патогенезе кавернозных процессов в легких остается открытым. Проводим собственное наблюдение.

Больному С., 1953 г.р., жителю Москвы, военнослужащему, наблюдавшемуся в МГЦ СПИД на базе КИБ № 2, диагноз ВИЧ-инфекции был поставлен в 1988 г. До выявления ВИЧ-инфекции страдал хроническим бронхитом. В феврале 1994 г. больной перенес интерстициальную пневмонию неуточненной этиологии.

В январе 1997 г. у больного появились кашель, периодическое повышение температуры тела до 38°C, отмечалось умеренное снижение массы тела. На рентгенограмме органов грудной клетки (20.02.97) на фоне усиленного легочного рисунка (более выраженного справа в верхнем поясе) были определены мелкие очаги слева в проекции хряща 1-го ребра и в нижнем поясе, расширение корней, а также тени кальцинатов в проекции левого корня. По результатам лабораторных исследований были выявлены анемия и тромбоцитопения умеренной степени, снижение качества CD4-лимфоцитов (основного иммунологического показателя, определяющего возможность развития оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов) до 60 кл/мм³ (норма 600—1900 кл/мм³). Больному проводилась симптоматическая терапия, в результате которой его состояние нормализовалось и оставалось удовлетворительным до октября 1997 г.

С середины октября 1997 г. состояние пациента вновь ухудшилось: беспокоили кашель со скудной слизистой мокротой, подъемы температуры до 38—39°C, существенное снижение аппетита, выраженная слабость. Одышки не было. Несмотря на самостоятельный прием ампициллина и таривада, улучшения не наступало.

При осмотре больного 04.12.97 его состояние расценено как средней тяжести. При аускультации дыхание было жестким, хрипы не выслушивались. В начале января, несмотря на проводимую

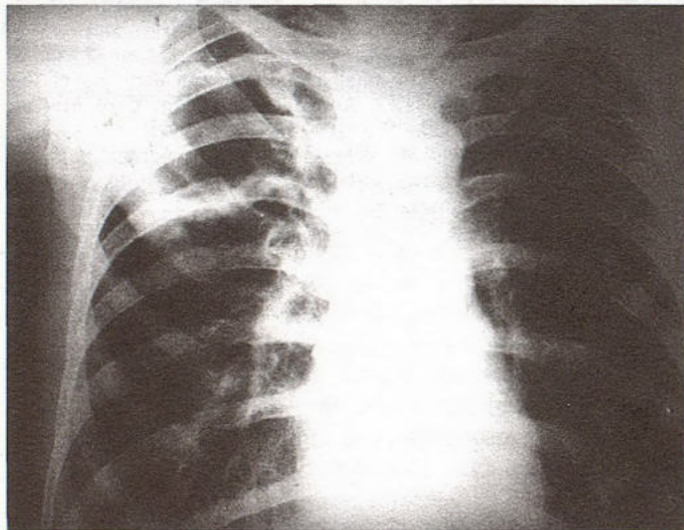


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки (прямая проекция).

В верхней доле правого легкого - округлое полостное образование с утолщенными инфильтрированными стенками

терапию максаквином, бисептолом в сочетании с приемом тавегила, бронхолитина, бромгексина, было отмечено дальнейшее усиление кашля с выделением обильной слизистой мокроты, появление одышки при незначительной физической нагрузке, наличие выраженной слабости, анорексии, снижение массы тела. При проведении прямой офтальмоскопии на сетчатке правого глаза выявлены многочисленные ватообразные очаги, васкулит. При осмотре 13.01.98 — состояние больного тяжелое, отмечается кахексия. Грудная клетка нормальной конфигурации, число дыхательных движений в покое — 22 в 1 мин. При перкуссии грудной клетки справа ниже середины лопатки определяли укорочение легочного звука. При аускультации — жесткое дыхание, ослабленное справа в средних и нижних отделах. В той же области выслушивались крепитирующие хрипы. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 13.01.98 (рис. 1) в верхней доле правого легкого была выявлена неомогенная тень с центрами просветления, имевшая вид округлого полостного образования диаметром 40 мм с утолщенными инфильтрированными стенками; в центре образования неотчетливо прослеживался легочный рисунок. Корни тяжистые, бесструктурные. Диафрагма имела четкие контуры. Срединная тень и крупные сосуды без видимой патологии. Было сделано следующее заключение: правосторонняя верхнедолевая абсцедирующая пневмония, абсцесс правого легкого. Предположена туберкулезная этиология патологического процесса. От проведения бронхофиброскопии больной отказался. Проведенные микроскопическое и микологическое исследования мокроты дали отрицательные ответы. В крови больного методом ПЦР была обнаружена ДНК ЦМВ в высокой концентрации (10^6 копий ДНК ЦМВ в 10^6 лейкоцитов). Помимо патологии легких были выявлены кандидозный эзофагит, умеренное увеличение печени, незначительное увеличение заднешейных, подчелюстных и подмышечных лимфоузлов. В иммунном статусе имело место дальнейшее снижение количества CD4-лимфоцитов до 20 кл./мм³. Диагноз оставался неясным. Продолжена антибактериальная, противогрибковая и симптоматическая терапия.

Несмотря на проводившееся лечение, состояние больного ухудшалось, и 03.02.98 он был госпитализирован в специализированное отделение КИБ №2 с диагнозом: ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, ППВ (СПИД): висцеральный кандидоз, правосторонняя верхнедолевая пневмония, дыхательная недостаточность II ст. При поступлении состояние больного тяжелое. Им предъявлялись жалобы на длительную лихорадку ремиттирующего типа с повышением температуры тела до 38,5—39°C, сильный приступообразный сухой кашель, крайне выраженную слабость, анорексию, отеки нижних конечностей, стойкое снижение веса, дефицит которого достиг 20 кг. У пациента сохранялись укорочение перкуторного легочного звука и ослабление дыхания справа ниже середины лопатки, хрипы отсутствовали. Частота дыхательных движений была равна 20 в 1 мин, ЧСС — 80 ударов в 1 мин, АД — 100/60 мм рт.ст.

Для уточнения природы и распространенности патологического процесса 6.02.98 было выполнено томографическое исследование органов грудной клетки (рис. 2), при котором была определена полость, размером 60 мм в диаметре с наличием включений, утолщенными инфильтрированными стенками; имелась связь образования с отделами корня. На остальном протяжении легочных полей были видны разной формы и величины очаговые тени. В сделанном заключении подтверждено наличие абсцедирующей пневмонии, абсцесса правого легкого, предложено исключить туберкулезное поражение легких.

Результаты лабораторных исследований были следующими. Клинический анализ крови (4.02.98): Hb 56 г/л, эр. $1,7 \cdot 10^{12}$ /л, тромб. $84,0 \cdot 10^9$ /л, л. $5,4 \cdot 10^9$ /л, миел. 5%, метамиел. 3%, п.я. 12%, с.я. 49%, эозин. 1%, лимф. 16%, мон. 14%, СОЭ 67 мм/час. Морфология эритроцитов: значительные анизотрофия, пойкилоцитоз; единичные эритроциты с базофильной зернистостью. Морфология лейкоцитов: значительная гиперсегментация ядер, резко выражена токсогенная зернистость. Биохимический анализ крови (4.02.98): Общ. белок 66 г/л, альбумины 36,2%, креатинин 0,05 ммоль/л, билирубин связ. 0 ммоль/л, своб. 9,6 ммоль/л, АлАТ 112 МЕ/л, АсАТ 45 МЕ/л, КФК 4 МЕ/л, ЛДГ 486 МЕ/л, ГбД 250 МЕ/л, ЩФ 526 ммоль/с л, ГГТ 464 МЕ/л, тимол. проба 30 ед.

Учитывая выявление высокой концентрации ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови, наличие длительной лихорадки ремиттирующего типа, снижения более 20% массы тела, патологических изменений (ватообразных очагов) на сетчатке правого глаза, анемии, тромбоцитопении, наличие в течение длительного времени при-

ступообразного сухого кашля, умеренной одышки, а также определение на рентгенограммах легких, помимо полости, разной формы и величины очаговых теней на фоне усиленного легочного рисунка, был поставлен диагноз манифестной цитомегаловирусной инфекции с преимущественным поражением легких. Природа крупного единичного образования в легких оставалась неясна. 04.02.98 начата этиотропная антицитомегаловирусная терапия препаратом Цимевен (Ганцикловир) в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в/в капельно, которая продолжалась до 22.02.98 (21 день). Больной также получал бисептол (2 таблетки 2 раза в день), дифлюкан в профилактических дозах, диуретики. За время терапии общее состояние больного улучшилось, он стал более активен, значительно уменьшились кашель, одышка, нормализовалась температура тела, исчезли отеки стоп.

14.02.98 проведена консультация фтизиатра. Было сделано заключение, что у больного имеет место клиничко-рентгенологическая картина распадающейся опухоли верхней доли правого легкого. В связи с чем принято решение поддерживать курс Цимевена не проводить. По настоянию больного 23.02.98 он был выписан. Учитывая возможное наличие онкологического заболевания, рекомендована консультация врача-онколога.

В течение последующего месяца больного беспокоили кашель, периодические приступы удушья, выраженная слабость. Прогрессировало снижение массы тела. Проводилась терапия максаквином, дифлюканом, бисептолом. 18.04.98 состояние пациента резко ухудшилось. Имели место сильный сухой кашель, боли в грудной клетке, одышка. Больной был истощен, на вопросы отвечал с трудом. Отмечали резкую бледность кожных покровов с землистым оттенком, акроцианоз. На слизистых ротовой полости — белые творожистые грибовидные налеты. В легких справа в средних и нижних отделах выслушивали ослабленное дыхание и сухие хрипы. Печень и селезенка были увеличены. Уровень АД — 90/60 мм рт. ст. Отмечали нарушение контроля за функциями тазовых органов (мочеиспускание под себя).

21.04.98 больной скончался. **Заключительный клинический диагноз:** ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, ППВ (СПИД): рак легких верхней доли справа, манифестная цитомегаловирусная инфекция с поражением легких, рецидивирующий кандидоз слизистых ротовой полости, кандидозный эзофагит (в анамнезе), энцефалопатия смешанного генеза, кахексия. Осложнения: сердечно-легочная недостаточность.

Протокол вскрытия. Труп резко истощенного мужчины, правильного телосложения. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей тусклая, зернистого вида, с вязкими желтовато-зеленоватыми наложениями. Правое легкое плотно спаяно с париетальной плеврой, особенно нижней долей, сращенной также с диафрагмой. На разрезе верхней доли под утолщенной висцеральной



Рис. 2. Томография органов грудной клетки.

В верхней доле правого легкого — полость с наличием включений, утолщенными инфильтрированными стенками. На остальном протяжении легочных полей видны очаговые тени различной формы и величины.

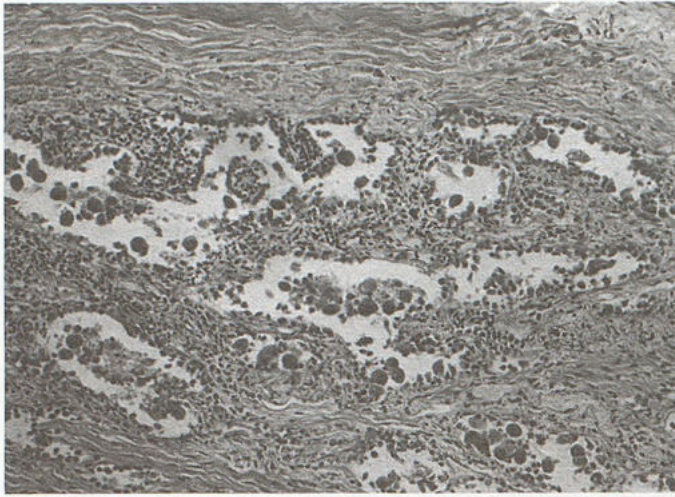


Рис. 3. Стенка каверны с выраженным фиброзом и наличием цитомегалоклеток в просвете и на внутренней выстилке альвеол.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

плевры обнаружена округлая полость, распространяющаяся на область 1 — 3 сегментов. Стенки полости неравномерно плотные, режутся с трудом, местами толщина их достигает 2,5 см, в ряде мест от стенок отходят фиброзные прослойки, резко деформирующие легкое. Внутренняя поверхность полости неровная, шероховатая, с бухтообразными втяжениями. Местами на поверхности имеются полиповидные, желатинообразные наложения серовато-коричневого цвета. Бронхи, дренирующие полость, расширены, их стенки утолщены. В остальных отделах правого легкого ткань выглядит уплотненной, безвоздушной, просветы бронхов расширены. Левая плевральная полость свободна от спаек. Левое легкое с тусклыми плевральными листками, лежит свободно. На разрезе ткань тестоватой консистенции, темно-красного цвета, стенки бронхов утолщены, выступают над поверхностью разреза. Сердце имеет размеры 9х7х6 см, полости расширенные. Толщина стенки л/ж 1,7 см, п/ж 0,4 см. Клапанный и пристеночный эндокард тонкие, полупрозрачные. На разрезе сердечная мышца однородная, темно-коричневого цвета. Оба надпочечника утолщены, подушкообразного вида, рисунок смазан, в капсуле распространенные кровоизлияния. Лимфатические узлы средостения мелкие, до

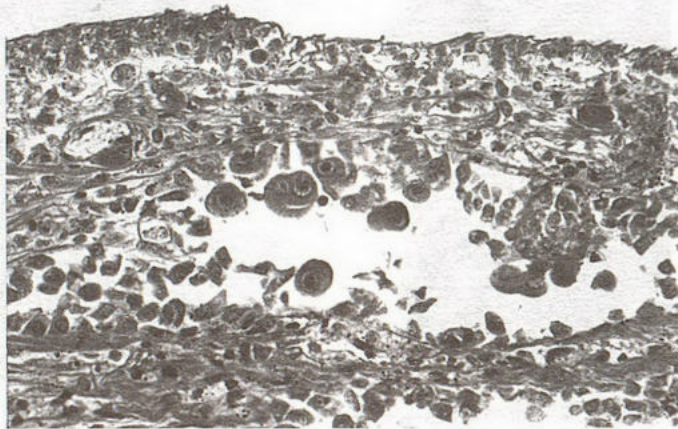


Рис. 4. Скопления цитомегалоклеток в просвете ячеистых образований наружного края стенки каверны.

Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$.

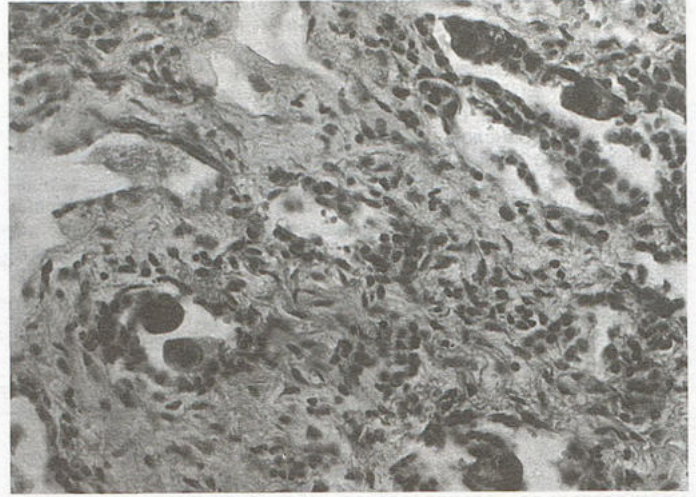


Рис. 5. Цитомегаловирусный васкулит с массивным фиброзом легочной ткани. Цитомегалоклетки в эндотелии легочной артерии.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$.

0,4 см, на разрезе без рубцов и казеоза, представлены сочной бледно-серой тканью.

Гистологически стенка каверны на большом протяжении построена из широкого пласта фиброзной ткани, дающей обширные выросты в межалвеолярную ткань, концентрируясь основной массой вокруг контуров сосудов и бронхов. Среди фиброзной ткани имеются разнообразной формы ячеистые образования, с большим количеством цитомегалоклеток (ЦМК) на внутренней выстилке и в просвете (рис.3). Ближе к наружному краю стенки каверны встречаются резко сдавленные ячейки с единичными ЦМК либо отдельные ЦМК, замурованные в фиброзную ткань (рис.4). На отдельных участках просвет ячеек не различим, на этом месте имеются скопления лимфогистиоцитарных клеток. Прилегающая к фиброзу легочная ткань представлена уменьшенными в размерах альвеолами за счет резко утолщенных стенок, рассеяно инфильтрированных лимфогистиоцитами, местами с примесью плазматических клеток. В просвете альвеол имеются компактные массы фибрина (окраска на фибрин+), прорастающие грануляционной тканью (карнификация) — рис. 5. По внутреннему краю каверны встречаются единичные ЦМК либо их группы. Наиболее интенсивно поражены мелкие хрящевые и бесхрящевые бронхи (меж- и внутридольковые). Определяются бронхи с множественным стенозирующим просветом ЦМК, воспалительно-некротическими изменениями всей стенки и бронхи с расширенным просветом, содержащим скопления полиморфно-ядерных лейкоцитов и остатков некротизированного эпителия. ЦМК нередко имеются среди дистрофически измененных слизистых желез, особенно крупных бронхов. В эндотелии мелких сосудов — обилие ЦМК с тромботическими массами, местами полностью закрывающими их просвет, периваскулярно — выраженная лимфоплазматическая инфильтрация.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание — ВИЧ-инфекция с поражением обоих надпочечников и легких (интерстициальная пневмония с фиброзированием; хроническая каверна верхней доли правого легкого). Правосторонний фиброзный плеврит, диафрагматит. Кахексия. Редукция лимфоидной ткани лимфатических узлов.

Представленный случай позволяет выявить некоторые особенности течения легочной цитомегалии у больного, имеющего глубокую длительную иммуносупрессию. Цитомегаловирусная пневмония в абсолютном большинстве развивается при наличии у больных выраженного иммунодефицита, характеризуется подострым затяжным течением, склонностью к обострениям, поражением как легочной паренхимы

мы, так и бронхов и проявляется сильным приступообразным сухим или со скудной слизистой мокротой кашлем, умеренной одышкой, рассеянными крепитирующими хрипами, существенным повышением температуры тела, а также многочисленными очаговыми тенями на фоне усиленного легочного рисунка на рентгенограмме органов дыхания. Степень поражения легких при ЦМВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных больных варьирует от минимально выраженного пневмонита до тяжелого диффузного поражения мелких бронхов и альвеол с последующим развитием пневмофиброза, представляющих собой последовательные стадии единого процесса. При этом в основе легочного фиброза лежит персистирующий цитомегаловирусный альвеолит, сопровождающийся разрушением нормального строения альвеолы и аномальным развитием соединительной ткани. Нарушение целостности альвеолярного эпителия сопровождается пролиферацией фибробластов, повышенной продукцией коллагена и образованием в легких интерстициальной и интраальвеолярной соединительной ткани.

Собственные наблюдения показывают, что при поражении легких часто процесс активации и прогрессирования ЦМВ-инфекции находится в тесной взаимосвязи с предшествующими или присоединяющимися воспалительными процессами различной этиологии, что может способствовать развитию деструктивных процессов. В описываемом случае начальным этапом развития каверны мог явиться участок абсцедирования в легочной паренхиме. При активизации цитомегалии патологический процесс принял необратимый характер за счет поражения вирусом альвеолярного и бронхиального эпителия, а также эндотелия сосудов. Стержнем патологического процесса служили цитомегаловирусный панбронхит с развитием ателектазов, а также нарушение кровообращения в участках легочной ткани вследствие поражения ЦМВ мелких сосудов, ставшие основой для тромбообразования и развития ишемии ткани. В стенозировании бронхов значительную роль играли воспалительные процессы, с одной стороны, наслаивающиеся на патологию, обусловленную ЦМВ, с другой — сами по себе вызывающие гнойно-некротические изменения бронхов. Патологический легочный процесс

с участием ЦМВ протекает по типу порочного круга, быстро заканчиваясь пневмофиброзом или, как в нашем случае, обширным участком деструкции с последующей кавернизацией. Согласно данным литературы, возникновению инфекционно-некротического процесса в легких способствует снижение проходимости мелких бронхов с нарушением их дренажной функции и развитием ателектаза, а также нарушение кровообращения в легочной ткани [2,5]. В описываемом случае патогенетическое значение в появлении очагов нагноения и последующей деструкции легочной ткани имел не характер микрофлоры, а развившееся нарушение проходимости бронхов и сосудов вследствие цитомегаловирусного поражения легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Лавдовская М.В., Подольский В.М.—М.: Рарогъ, 1986.
2. Заболевания органов дыхания: Библиотека врача общей практики. Т.2 / Под ред. М.М.Ильковича.—СПб: Нордмед—Издат, 1998.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста.—М.: Посад, 1999.
4. Лыскина Г.А. Поражение органов дыхания при системных васкулитах у детей, легочные васкулиты // Рос. вестн. перинатол. и педиат.—1999.—Т.44, №2.—С.19—23.
5. Рыжков Е.В. К вопросу о приобретенных хронических неспецифических легочных процессах // Арх. пат.—1960.—№4.—С.42—49.
6. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях.—М.: Медицина, 1986.
7. Федоров Б.П., Воль-Энштейн Г.Л. Абсцесс легких.—М.: Медицина, 1976.
8. Шахгильдян В.И. Клинико-лабораторная характеристика, диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1999.
9. Enright H., Haake R. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation // Transplantation.—1993.—Vol.118.—P.1139—1146.
10. Murray J.F., Fliegel C.P., Garai S.M. et al. Pulmonary complications of the AIDS // N. Engl. J. Med.—1995.—Vol.310.—P.1682—1688.
11. Rodriguez-Barradas M.C., Stool E., Musher D.M. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS // Clin. Infect. Dis.—1996.—Vol.23.—P.76—81.

Поступила 20.09.1999

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" В 1999 ГОДУ

Передовые статьи

Баранова И.А., Гаджиев К.З., Чучалин А.Г. 3, 6
Гаджиев К.З. см. Баранова И.А.
Чучалин А.Г. 1, 6
Чучалин А.Г. 2, 6
Чучалин А.Г. 4, 6
Чучалин А.Г. см. Баранова И.А.

Оригинальные исследования

Абрамова З.П. см. Озерова Л.В.
Авдеев С.Н., Соколов А.С., Чучалин А.Г. 2, 24
Аликова О.А. см. Петров В.И.
Амелина Е.Л. см. Сенкевич Н.Ю.
Амосов В.И. см. Емельянов А.В.
Апутьцина И.Д., Соколов А.С., Пашкова Т.Л., Черняк А.В., Кисляк Л.В., Чучалин А.Г. 2, 59
Арутюнов Т.Г. см. Горячкина Л.А.
Афанасова Н.В., Дегтярев В.А., Медведев В.Н., Круглова О.В., Борисова Л.С. 4, 76
Баскакова А.Е. 3, 24
Бахирев А.М. см. Лизенко М.В.
Беда М.В. см. Геппе Н.А.
Беда М.В. см. Горячкина Л.А.
Белов А.М. см. Воронин И.М.
Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Середа Е.В., Духанин А.С., Лукина О.Ф., Сахнин В.И. 2, 30
Блинов Н.Н., Варшавский Ю.В., Зеликман М.И. 4, 24
Бойко И.В., Наумова Т.М., Герасимова Л.Б. 3, 62
Болошина Н.А., Черняк А.В., Пашкова Т.Л., Соколов А.С., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. 1, 50
Бондаренко В.Л. см. Евсюкова Е.В.
Борисова Л.С. см. Афанасова Н.В.
Борохов А.И. см. Пунин А.А.
Бримкулов Н.Н., Дуйсенова Ж., Калиева А.Д. 2, 50
Бримкулов Н.Н., Paul W. Jones, Калиева А.Д. 3, 14
Буйнова С.Н. см. Чучалин А.Г.
Бунатян А.Ф. см. Геппе Н.А.
Варшавский Ю.В. см. Блинов Н.Н.
Василевский И.В. см. Жерносек В.Ф.
Викулина И.Н. 2, 65
Вишнякова Л.А., Сологуб Т.С., Желенина Л.А. 1, 59
Воронин И.М., Белов А.М., Корякина Е.В., Чучалин А.Г. 3, 27
Гайнутдинов А.Р., Иваничев Г.А., Чучалин А.Г. 3, 40
Гамова Е.В. см. Котляров П.М.
Гафуров М.С. см. Цой А.Н.
Гембицкая Т.Е. см. Миткина Е.Н.
Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Бунатян А.Ф., Ильин А.Г., Беда М.В., Медникова О.Б. 4, 71
Геппе Н.А. 2, 42
Герасимова Л.Б. см. Бойко И.В.
Гирихиди В.П. см. Свиридов А.А.
Гичкин А.Ю. см. Илькович М.М.
Глаголев Н.А. см. Харченко В.П.
Гладенина Л.А. см. Ребров А.П.
Глазков П.Б. см. Миткина Е.Н.
Голубков М.А. см. Пунин А.А.
Горбачевский С.В. см. Иваницкий А.В.
Горбаченко Ю.Г. см. Цеймах Е.А.
Горбунов Н.А. см. Лаптев В.Я.
Горячкина Л.А., Терехова Е.П., Арутюнов Т.Г., Демборинская А.С., Беда М.В., Медникова О.Б. 3, 65
Дегтярев В.А. 4, 44
Дегтярев В.А. см. Афанасова Н.В.
Демборинская А.С. см. Горячкина Л.А.
Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Сигаев А.Т. 4, 11
Дмитриева Л.И. см. Озерова Л.В.
Добош К.В. см. Илькович М.М.
Домникова Н.П. см. Лаптев В.Я.
Дуйсенова Ж. см. Бримкулов Н.Н.
Дундуков Н.Н. см. Илькович М.М.
Духанин А.С. см. Белоусов Ю.Б.

Евсюкова Е.В., Хавинсон В.Х., Трофимов В.И., Синицина Т.М., Бондаренко В.Л., Катыхова Н.С. 2, 38
Евфимьевский Л.В., Зеликман М.И. 4, 18
Емельянов А.В., Шевелев С.Э., Амосов В.И., Мурзин Б.А., Шубин С.А. 1, 39
Желенина Л.А. см. Вишнякова Л.А.
Жерносек В.Ф., Василевский И.В. 2, 16
Журавлева Т.А., Клячкин Л.М., Орлова Г.Г. 1, 36
Задонченко В.С. см. Свиридов А.А.
Зайцева И.П. см. Озерова Л.В.
Заремба С.В. см. Цеймах Е.А.
Зеликман М.И. см. Блинов Н.Н.
Зеликман М.И. см. Евфимьевский Л.В.
Иваницкий А.В., Крюков В.А., Соболев А.В., Лепихова И.И., Серов Р.А., Горбачевский С.В. 4, 35
Иваничев Г.А. см. Гайнутдинов А.Р.
Ильин А.Г. см. Геппе Н.А.
Илькович М.М., Добош К.В., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Дундуков Н.Н. 3, 71
Калиева А.Д. см. Бримкулов Н.Н.
Карабиненко А.А. см. Утешев Д.Б.
Кароли Н.А. см. Ребров А.П.
Катыхова Н.С. см. Евсюкова Е.В.
Кисляк Л.В. см. Апутьцина И.Д.
Клячкин Л.М. см. Журавлева Т.А.
Ковалева С.В. см. Пунин А.А.
Козырев О.А. см. Пунин А.А.
Кокосов А.Н. см. Селихова Л.Г.
Колосова Н.Г. см. Геппе Н.А.
Корякина Е.В. см. Воронин И.М.
Котляров П.М., Гамова Е.В., Нуднов Н.В., Кошелева Н.В., Мартынова Н.В. 4, 26
Котляров П.М. см. Харченко В.П.
Котляров П.М. см. Черняев В.Н.
Кошелева Н.В. см. Котляров П.М.
Кронина Л.А., Самойленко В.А., Чучалин А.Г. 3, 36
Круглова О.В. см. Афанасова Н.В.
Крюков В.А. см. Иваницкий А.В.
Куприна Е.А. см. Миткина Е.Н.
Лазарева Я.В. 4, 67
Лалаева Т.М. см. Минеев В.Н.
Лаптев В.Я., Домникова Н.П., Горбунов Н.А. 4, 31
Левадная Ю.В. см. Селихова Л.Г.
Лепихова И.И. см. Иваницкий А.В.
Лизенко М.В., Петровский В.И., Бахирев А.М. 1, 24
Лукина О.Ф. см. Белоусов Ю.Б.
Лукьянов С.В. см. Белоусов Ю.Б.
Мазур Е.С. 2, 13
Мартынова Н.В. см. Котляров П.М.
Медведев В.Н. см. Афанасова Н.В.
Медникова О.Б. см. Геппе Н.А.
Медникова О.Б. см. Горячкина Л.А.
Медникова О.Б. см. Петров В.И.
Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Скопичев В.Г. 1, 28
Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Фокина А.А., Куприна Е.А., Орлов А.В., Глазков П.Б. 3, 48
Мурзин Б.А. см. Емельянов А.В.
Наумова Т.М. см. Бойко И.В.
Нечаев В.И. 1, 54
Нуднов Н.В. см. Котляров П.М.
Озерова Л.В., Романов В.В., Рыбакова Н.П., Зайцева И.П., Дмитриева Л.И., Попова Л.А., Абрамова З.П., Шеметун О.Н. 3, 57
Орлов А.В. см. Миткина Е.Н.
Орлова Г.Г. см. Журавлева Т.А.
Пашкова Т.Л. см. Апутьцина И.Д.
Пашкова Т.Л. см. Болошина Н.А.
Перлей В.Е. см. Илькович М.М.
Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А., Смирнов Н.А., Медникова О.Б. 3, 75
Петровский В.И. см. Лизенко М.В.
Попова Л.А. см. Озерова Л.В.
Прокофьев П.С. см. Утешев Д.Б.

Пунин А.А., Старовойтов В.И., Ковалева С.В., Голубков М.А.,
 Борохов А.И., Козырев О.А. 1, 68
 Ребров А.П., Кароли Н.А. 3, 43
 Ребров А.П., Кароли Н.А., Гладенина Л.А., Стешенко Р.Н. 4, 57
 Редчиц И.В. см. Селихова Л.Г.
 Романов В.В. см. Озерова Л.В.
 Рыбакова Н.П. см. Озерова Л.В.
 Самойленко В.А. см. Кронина Л.А.
 Самсонова М.В. см. Болошина Н.А.
 Сахнин В.И. см. Белоусов Ю.Б.
 Свиридов А.А., Гирихиди В.П., Задионченко В.С., Шмелев Е.И.
 2, 9
 Седов В.К. см. Цеймах Е.А.
 Селихова Л.Г., Кокосов А.Н., Редчиц И.В., Левадная Ю.В. 1, 32
 Сенкевич Н.Ю., Амелина Е.Л. 3, 51
 Середа Е.В. см. Белоусов Ю.Б.
 Серов Р.А. см. Иваницкий А.В.
 Сигаев А.Т. см. Дмитриева Л.И.
 Синицина Т.М. см. Евсюкова Е.В.
 Скопичев В.Г. см. Минеев В.Н.
 Смирнов Н.А. см. Петров В.И.
 Смоленов И.В. см. Петров В.И.
 Соколев А.В. см. Иваницкий А.В.
 Соколов А.С. см. Авдеев С.Н.
 Соколов А.С. см. Апульцина И.Д.
 Соколов А.С. см. Болошина Н.А.
 Сологуб Т.С. см. Вишнякова Л.А.
 Старовойтов В.И. см. Пунин А.А.
 Степанян И.Э. см. Дмитриева Л.И.
 Стешенко Р.Н. см. Ребров А.П.
 Сторожаков Г.И. см. Утешев Д.Б.
 Сюрин С.А. 3, 21
 Терехова Е.П. см. Горячкина Л.А.
 Трофимов В.И. см. Евсюкова Е.В.
 Тяренькова С.В. см. Чучалин А.Г.
 Утешев Д.Б., Карабиненко А.А., Прокофьев П.С., Сторожа-
 ков Г.И. 2, 20
 Федоров И.А. 1, 63
 Филимонов Г.П. см. Юдин А.Л.
 Фокина А.А. см. Миткина Е.Н.
 Хавинсон В.Х. см. Евсюкова Е.В.
 Харченко В.П., Котляров П.М. 4, 48
 Харченко В.П., Котляров П.М. 4, 52
 Харченко В.П., Котляров П.М., Глаголев Н.А. 4, 62
 Цеймах Е.А., Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Седов В.К., Горба-
 щенко Ю.Г. 2, 54
 Цой А.Н., Гафуров М.С. 1, 71
 Черняев А.Л., Котляров П.М. 4, 17
 Черняк А.В. см. Апульцина И.Д.
 Черняк А.В. см. Болошина Н.А.
 Черняк Б.А. см. Чучалин А.Г.
 Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренькова С.В. 1, 42
 Чучалин А.Г. см. Авдеев С.Н.
 Чучалин А.Г. см. Апульцина И.Д.
 Чучалин А.Г. см. Болошина Н.А.
 Чучалин А.Г. см. Воронин И.М.
 Чучалин А.Г. см. Гайнутдинов А.Р.
 Чучалин А.Г. см. Кронина Л.А.
 Шевелев С.Э. см. Емельянов А.В.
 Шеметун О.Н. см. Озерова Л.В.
 Шмелев Е.И. см. Дмитриева Л.И.

Шмелев Е.И. см. Свиридов А.А.
 Шойхет Я.Н. см. Цеймах Е.А.
 Шубин С.А. см. Емельянов А.В.
 Щербинин С.Н. см. Юдин А.Л.
 Юдин А.Л., Филимонов Г.П., Щербинин С.Н. 4, 21
 Paul W. Jones см. Бримкулов Н.Н.

Лекции

Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. 2, 91
 Чучалин А.Г. см. Княжеская Н.П.

Обзоры

Аверьянов А.В., Пашкова Т.Л. 3, 83
 Баранова И.А. см. Орлов С.Н.
 Белоусов Ю.Б., Галеева Ж.А., Ефременкова О.В. 2, 85
 Галеева Ж.А. см. Белоусов Ю.Б.
 Голышевская В.И., Черноусова Л.Н., Шашкина Е.Ф.,
 Коваленко О.О., Ларионова Е.Е. 4, 89
 Ефременкова О.В. см. Белоусов Ю.Б.
 Коваленко О.О. см. Голышевская В.И.
 Котляров П.М., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. 4, 81
 Ларионова Е.Е. см. Голышевская В.И.
 Немцов В.И., Федосеев Г.Б. 2, 79
 Огородова Л.М. 1, 84
 Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. 1, 77
 Пашкова Т.Л. см. Аверьянов А.В.
 Свиридов Н.К. см. Котляров П.М.
 Синопальников А.И. 4, 83
 Федосеев Г.Б. см. Немцов В.И.
 Цой А.Н. 2, 73
 Черноусова Л.Н. см. Голышевская В.И.
 Чучалин А.Г. см. Орлов С.Н.
 Шашкина Е.Ф. см. Голышевская В.И.
 Шимановский Н.Л. см. Котляров П.М.

Заметки из практики

Баранова М.В. см. Пермьяков Н.К.
 Гембицкая Т.Е. см. Ковалева Л.Ф.
 Ковалева Л.Ф., Гембицкая Т.Е. 3, 88
 Пермьяков Н.К., Баранова М.В. 3, 92
 Суханова Е.М., Черняев А.Л. 3, 90
 Черняев А.Л. см. Суханова Е.М.

Рецензии

Зонис Я.М. 1, 88
 Клячкин Л.М. 4, 94

Юбилейные даты

Шустов С.Б., Долматов Д.Г. "Н.С. Молчанов и его пульмоноло-
 гическая школа" 1, 92
 К 75-летию Сергея Михайловича Гавалова 2, 94
 К 60-летию А.Г. Чучалина 4, 80

К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Л.М. КЛЯЧКИНА

Исполнилось 75 лет со дня рождения и 55 лет врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности профессора Льва Михайловича Клячкина — одного из видных представителей отечественной терапии, пульмонологии, курортологии и физиотерапии.



Л.М. Клячкин родился 1 апреля 1925 г. в Омске, в семье врачей. Он — представитель врачебной династии, которая теперь вступила уже в пятое поколение. После окончания медицинского института в Ашхабаде он с 1944 года до окончания Великой Отечественной войны и войны с Японией находился в рядах действующей армии. Служил в госпиталях, в том числе в крупном туберкулезном госпитале, работа в котором заложила основы его пульмонологической специализации. В 1960 г. он закончил адъюнктуру Военно-медицинской академии в клинике проф. В.А. Бейера и сформировался как терапевт широкого клинического диапазона. Он занимался проблемами туберкулеза легких, гематологии, изучал патологию внутренних органов при ожоговой болезни. Последней были посвящены его кандидатская и докторская (1964 г) диссертации. В 1967 г. ему было присвоено ученое звание профессора. С 1965 по 1983 год Л.М. Клячкин руководил основанной им кафедрой госпитальной и военно-полевой терапии Саратовского медицинского института. Научное направление руководимой им кафедры включало две основные проблемы — патологию внутренних органов (в том числе легких) при травме и ожогах и реабилитацию пульмонологических больных. На базе кафедры им был создан областной пульмонологический центр, в котором велась большая работа по лечению больных хроническими неспецифическими болезнями легких и острыми заболеваниями дыхательных путей. Была изучена эпидемиология неспецифических заболеваний легких в Поволжье, разработаны принципы диспансеризации пульмонологических

больных в условиях поликлиник и медсанчастей промышленных предприятий, дана оценка ее экономической эффективности. Обоснован метод эндобронхиальной санации с помощью эндобронхиального лаважа, трансназальных промываний бронхов и аэрозольных ингаляций в лечении бронхиальной астмы. Предложена методика циркулярных озокеритовых аппликаций на грудную клетку как метода противовоспалительной терапии. Разработана методика нагрузочных проб в диагностике состояния функции внешнего дыхания. Наряду с этим Л.М. Клячкин разрабатывал проблемы гемокоагулологии, кардиоревматологии, читал факультативный курс лекций по физиотерапии и курортологии при заболеваниях внутренних органов.

Сотрудничая с военными санаториями, Л.М. Клячкин изучал возможности курортной терапии заболеваний легких, обращая особое внимание на климатотерапию, климатоадаптацию этих больных. На основе опыта крупнейшей пульмонологической здравницы "Крым" исследованы вопросы оптимизации курортной терапии больных хроническим бронхитом, зависимость достижения терапевтического эффекта от степени адаптации, от состояния иммунной реактивности.

В 1983 г. профессор Л.М. Клячкин был назначен начальником вновь учрежденной кафедры физиотерапии и курортологии Военно-медицинского факультета при ЦОЛИУВ (ныне кафедра медицинской реабилитации Государственного института усовершенствования врачей МО РФ). На этом посту ярко проявились организаторские способности, богатый клинический и педагогический опыт ученого, глубокие познания в области диагностики и лечения внутренних болезней, реабилитации больных. Руководимая, практически основанная Л.М. Клячкиным кафедра за короткий срок стала центром последипломной подготовки по реабилитации, а также по курортологии, физиотерапии, лечебной физической культуре врачей различных клинических специальностей. Л.М. Клячкин сформировал современную концепцию реабилитологии как новой интегративной медицинской дисциплины, а также принципы ее применения в пульмонологии, изучал вопросы климатотерапии, физиотерапии, иммунореабилитации пульмонологических больных, механизмы и значение их климатоадаптации, особенности реабилитации при сочетанной кардиореспираторной патологии, применение респираторной терапии в санаторной практике, особен-

ности легочной патологии и ее лечение у раненых и обожженных. Большое внимание он уделяет реабилитации больных ишемической болезнью сердца, в том числе после кардиохирургических операций, применению методов бальнеотерапии, оптимизации их физических тренировок.

Лев Михайлович — автор около 550 научных работ, в том числе 16 монографий. 26 его учеников защитили кандидатские диссертации, 9 — докторские. Л.М. Клячкин выступал с докладами на многих всесоюзных и республиканских съездах, на всех 9 национальных конгрессах пульмонологов, на многих конференциях, заседаниях научных обществ. В разное время он состоял членом правлений Всесоюзного и Всероссийского обществ терапевтов, президиума правления Всесоюзного общества физиотерапевтов и курортологов, председателем Саратовского об-

ластного общества терапевтов, членом редколлегии журнала "Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры". В настоящее время он является членом правления Всероссийского общества пульмонологов, членом пульмонологической секции Ученого медицинского совета МЗ РФ, редколлегии журнала "Пульмонология", двух диссертационных советов.

Л.М. Клячкин награжден орденами "Знак почета" и "Отечественной войны II степени" и 20 медалями, в том числе "За боевые заслуги".

Редакционная коллегия журнала "Пульмонология", сотрудники кафедры медицинской реабилитации, Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, товарищи по работе сердечно поздравляют Льва Михайловича и желают ему доброго здоровья и больших творческих успехов.

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Ф.Ф. ТЕТЕНЕВА

17 августа 1999 года исполнилось 60 лет со дня рождения профессора Тетенева Федора Федоровича, заслуженного врача Российской Федерации, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Сибирского государственного медицинского университета.

Ф.Ф.Тетенев после окончания института учился в ординатуре, аспирантуре, в 1967 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: "Механика дыхания при эмфиземе легких", в 1978 г. докторскую диссертацию на тему: "Особенности механики дыхания при различных формах патологии бронхолегочной системы. Обоснование гипотезы о механической активности легких". С 1980 г. он заведует кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Основные научные исследования Ф.Ф.Тетенева посвящены изучению биомеханики дыхания при различных заболеваниях внутренних органов. Им создана теория механической активности легких, имеющая фундаментальное значение для физиологии дыхания. В основе теорий лежит систематизация и изучение парадоксальных явлений, которые невозможно объяснить с позиций общепринятого представления о механике дыхания, основанного на концепции Ф. Дондерса 1853 года. Новая теория не отвергает, а усложняет и развивает дондерсовскую модель механики дыхания.

Вместе со своими сотрудниками Ф.Ф.Тетенев описал ранее неизвестный вид неэластического сопротивления легких, которое было названо асинфазным сопротивлением, обуславливающим неспецифичность показателей биомеханики дыхания в отношении диагностики бронхообструктивного синдрома.

Под руководством Ф.Ф.Тетенева разработана ме-

таболическая концепция этиопатогенеза бронхиальной астмы и некоторых других заболеваний, что позволило внедрить в практику новые методы диагностики и лечения и тем самым улучшить качество жизни больных.

Им внесен большой вклад в развитие теории диагностики. Внедрение её в конкретную практику и учебный процесс направлено на ускорение формирования научного клинического мышления. Лекции, семинары по теории диагностики с врачами и студентами способствуют повышению уровня лечебно-диагностической деятельности врачей — интернистов.

Занимаясь сложными патофизиологическими проблемами биомеханики дыхания, теорией диагностики, Ф.Ф.Тетенев большое внимание уделяет вопросам математического моделирования диагностического процесса, исследованию влияния неблагоприятных экологических факторов на организм человека.

Ф.Ф.Тетенев — автор более 200 работ, в том числе 5 монографий и 5 учебных пособий. Он подготовил 14 кандидатов наук, 5 учеников стали докторами наук, 2 — непосредственно на кафедре.

Отличное знание практической работы врача поз-



воляет Ф.Ф.Тетеневу тесно увязывать свои научные разработки с нуждами практического здравоохранения. Им создана современная научно-практическая лаборатория, обеспечивающая раннюю диагностику нарушений функции внешнего дыхания. Лаборатория является базой для специализации врачей Сибири и Дальнего Востока.

Ф.Ф.Тетенев как врач и ученый сформировался под руководством видных представителей сибирской школы терапевтов — академика Д.Д.Яблокова, профессора В.М.Шершевского. Являясь продолжателем лучших традиций этой школы, он отдает предпочтение анамнезу и физическому обследованию больного. Он удачно сочетает в себе качества высокоэруди-

рованного врача-клинициста, ученого и прекрасного педагога, щедро передающего свой опыт коллегам и студентам.

Свой юбилей проф. Ф.Ф.Тетенев встречает, продолжая активную творческую деятельность. Коллеги по научной, педагогической и лечебной работе сердечно поздравляют Федора Федоровича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, большого счастья и успешного решения непростых творческих задач.

Т.Н.Бодрова, А.И.Карзилов,
(Сибирский медицинский университет, г. Томск)

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 13.01.2000

В.В.Романов, Г.А.Космиади, М.М.Авербах, З.П.Абрамова. **Новые направления в лечении саркоидоза.**

Вопросы лечения саркоидоза наиболее активно начали разрабатываться в 60 — 70-х годах. Попытки лечения больных саркоидозом туберкулостатиками, антибиотиками, вакциной БЦЖ и туберкулином, витаминами А, С и D, солями золота и других металлов оказались малоэффективными и не получили широкого распространения в медицинской практике. В то же время применение в схемах лечения синтетических системных кортикостероидов оказало значительный положительный эффект, что и определило основную терапевтическую тактику лечения больных саркоидозом по настоящее время. Многолетняя практика применения кортикостероидных препаратов в лечении больных саркоидозом позволила выработать оптимальные схемы лечения, но даже и они не предотвращают возникновения нежелательных побочных реакций при применении этих препаратов. Уточнение и получение новых данных о всех звеньях патогенеза саркоидоза стимулировало разработку принципиально новых методов воздействия на гранулематозный процесс, а именно, экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ).

Наиболее простым и чаще применяемым из ЭМЛ является плазмаферез, действие которого основано на удалении с плазмой крови медиаторов воспаления и иммунных комплексов, улучшении микроциркуляции, деблокировании клеточных рецепторов и стабилизации клеточных мембран. Данный метод позволил существенно снизить дозу применяемых кортикостероидных препаратов, а значит, и процент осложнений при сохранении высокой эффективности комбинированного лечения. Учитывая главенствующую роль лимфоцитов в иммунопатогенезе саркоидоза, нами были предложены схемы лечения, основанные на непосредственном воздействии на лимфоцитарный пул больных, полученный в процессе лимфоцитафереза, теми или иными иммуномодулирующими средствами. После получения лимфоцитарного концентрата, содержащего от 0,5 до 4,0 млрд лимфоцитов, он в течение 2 часов обрабатывался в термостате при температуре 37°C 60 мг преднизолона или циклоспорином из расчета 10 мкг/мл центрифугата.

Нами проанализированы результаты лечения 37 больных саркоидозом с применением ЭМЛ преднизолоном и 32 — ЭМЛ циклоспорином. Под воздействием ЭМЛ преднизолоном у подавляющего числа больных исчезли клинические проявления заболевания, у 95% больных достигнута положительная рентгенологическая динамика процесса, причем у 41% значительная, у 69% больных улучшились показатели функции внешнего дыхания. Необходимо отметить, что эти результаты значительно превосходили аналогичные показатели лечения плазмаферезом, при котором положительная динамика процесса достигнута у 66% больных, а улучшение показателей ФВД — у 50% пациентов. В отдаленные сроки наблюдения (2 — 3 года) обострения и рецидивы саркоидоза в этой группе больных составили 30% при том, что до лечения ЭМЛ преднизолоном рецидивирующее течение имели 64% больных.

Получив такие результаты, а также учитывая наличие выраженной клеточной реакции в зоне поражения при активном саркоидозе, мы предприняли попытку воздействия на лимфоциты, полученные в результате лимфоцитафереза, цитостатиком, в частности циклоспорином, предполагая, что после обработки лимфоциты устремятся в зону поражения. Нам удалось выяснить, что у лимфоцитов, обработанных циклоспорином, в 2 — 5 раз снижалась способность к пролиферации, в то же время реинфузия лимфоцитарной массы не вела к существенным изменениям в субпопуляционном составе лимфоцитов крови пациентов, то есть не носила системный характер. Через сутки после процедуры свободный циклоспорин в крови больных определялся только в следовых концентрациях. Также нами установлено, что добавка циклоспоринообработанных лимфоцитов к культуре нормальных лимфоцитов значительно снижало пролиферативную способность последних. Анализ результатов лечения 32 больных саркоидозом с применением ЭМЛ циклоспорином показал, что после цикла процедур, который состоял из 2 операций, у всех больных исчезли или значительно уменьшились клинические проявления заболевания. Функциональные нарушения нормализовались у 32% и улучшились у 61% больных с первоначальным их нарушением. Рентгенологическая динамика процесса под воздействием ЭМЛ циклоспорином

была следующей: значительное рассасывание изменений в легочной ткани и уменьшение ВГЛУ отмечено у 45% пациентов, умеренное — 35%, незначительное — 15% и отсутствие положительной рентгенологической динамики зафиксировано у 5% обследуемых больных. При этом динамика рентгенологических изменений несколько отличалась от таковой при ЭМЛ преднизолоном. Если при применении преднизолоновой гемотерапии в первую очередь обратному развитию подвергались интерстициальные изменения, то в случае ЭМЛ циклоспорином основная точка приложения была направлена на гранулематозный процесс и в меньшей степени на альвеолит. Это косвенно подтверждают результаты БАЛ, проведенного до и после экстракорпоральных процедур. Если после ЭМЛ преднизолоном мы наблюдали существенное снижение как общего количества клеток в лаважной жидкости, так и значительное процентное снижение лимфоцитов, то в случае применения ЭМЛ циклоспорином при снижении общего количества клеток в лаважной жидкости процентное содержание лимфоцитов падало незначительно или оставалось неизменным, в некоторых случаях даже несколько увеличивалось. Таким образом, экстракорпоральная модификация лимфоцитов преднизолоном и циклоспорином позволяет существенно снизить дозу системных кортикостероидов, при сохранении высокой эффективности лечения, и значительно уменьшить риск развития осложнений от их применения.

Вопросы, заданные в ходе дискуссии.

Вопрос: Делили ли Вы больных саркоидозом по стадиям процесса?

Ответ: В своей работе мы использовали классификацию саркоидоза, предусматривающую распределение больных по формам, а не по стадиям. Хотя в повседневной практической деятель-

ности мы учитывали стадию процесса, особенно при назначении тех или иных схем лечения.

Вопрос: Каким группам больных проводилась модификация лимфоцитов?

Ответ: Мы отбирали больных методом рандомизации.

Вопрос: В какие стадии заболевания вы проводили модификацию лимфоцитов?

Ответ: Мы проводили операции во все стадии заболевания, но после анализа результатов лечения и экспериментальных исследований мы рекомендуем проведение ЭМЛ преднизолоном больным саркоидозом с выраженными экссудативными реакциями, а ЭМЛ циклоспорином — с продуктивными.

Вопрос: Какое место в лечении больных саркоидозом занимают стероидные аэрозоли?

Ответ: Аэрозоли, содержащие кортикостероидные препараты, мы в основном применяли при легочных проявлениях саркоидоза, при плохой переносимости системных стероидов.

Вопрос: Какие схемы лечения кортикостероидами в настоящее время наиболее рекомендуемые?

Ответ: Наиболее часто в настоящее время применяются интермиттирующие схемы лечения системными кортикостероидами.

Вопрос: Какие осложнения Вы наблюдали при проведении ЭМЛ?

Ответ: У 4 больных отмечался озноб во время реинфузии лимфоцитарного центрифугата и в 6 случаях головокружение и тошнота в период забора крови.

Вопрос: Является ли ЭМЛ преднизолоном и циклоспорином альтернативным методом лечения системным кортикостероидами?

Ответ: Нет. ЭМЛ применяется для снижения дозы системных кортикостероидов, но не может быть рекомендован как альтернатива гормональной терапии.

Новое о лекарственных препаратах

Одобрено Фармакологическим
Государственным комитетом
Минздрава России
25 июня 1998 г
протокол № 7.

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов) по применению препарата **Телфаст (Telfast)**
Регистрационный номер: П-8-242-№

Фексофенадин/Fexofenadine (INN)

Состав: активное вещество фексофенадин 112 мг, в виде фексофенадина гидрохлорида 120 мг.

Состав: активное вещество фексофенадин 168 мг, в виде фексофенадина гидрохлорида 180 мг.

Фармакологические свойства: Код по классификации АТС - R06A

Фармакодинамика: Фексофенадин гидрохлорид является неседативным блокатором гистаминовых H_1 -рецепторов. Фексофенадин является фармакологически активным метаболитом терфенадина.

Исследования кожной аллергии, проведенные после приема однократной и двукратной дневной дозы фексофенадина гидрохлорида, показали, что антигистаминный эффект лекарственного средства проявляется через 1 час, достигая максимума через 6 часов и продолжаясь в течение 24 часов. После 28 дней приема не наблюдалось толерантности по отношению к этим эффектам. Было обнаружено, что при

оральном приеме в интервале доз от 10 мг до 130 мг существует положительное соотношение доза—эффект. Для такой модели антигистаминной активности было найдено, что для достижения существенного эффекта, продолжающегося дольше 24 часов, необходимы дозы не менее 130 мг. Максимальное ингибирование кожных волдырей и покраснений превышало 80%. Клинические исследования сезонного аллергического ринита показали, что для 24-часовой эффективности лекарственного средства достаточна доза 120 мг.

В случаях сезонного аллергического ринита у больных, принимавших фексофенадин гидрохлорид дозами до 240 мг

в день, разделенными на два приема, в течение 2 недель, не наблюдалось существенных изменений QT-интервала, по сравнению с больными, принимавшими плацебо. Кроме того, существенного изменения QT-интервала не наблюдалось и у здоровых лиц, принимавших по 60 мг фексофенадина два раза в день в течение 6 месяцев, по 400 мг два раза в день в течение 6,5 дня и по 240 мг один раз в день в течение года, по сравнению с плацебо. Фексофенадин в концентрациях, в три раза превышающих лечебные концентрации для человека, не оказывал воздействия на K^+ -ионобменные каналы, выделенные из человеческого сердца.

Фексофенадин гидрохлорид (5–10 мг/кг перорально) ингибировал вызванный антигеном бронхоспазм у сенситизированных морских свинок и ингибировал выделение гистамина в супратерапевтических концентрациях (10–100 μ M) из перитонеальных мастоцитов.

Фармакокинетика: Фексофенадин гидрохлорид после перорального приема быстро всасывается, достигая $T_{\text{макс}}$ приблизительно через 1–3 часа. Среднее значение $T_{\text{макс}}$ после приема дозы 120 мг один раз в день составляло приблизительно 427 нг/мл.

Фексофенадин на 60–70% связывается с белками плазмы. Фексофенадин претерпевает незначительный метаболизм (печеночный или внепеченочный), так как он является основным компонентом, обнаруживаемым в моче и кале животных и человека. Уровень концентрации фексофенадина в плазме падает по биэкспоненциальному закону с периодом полувыведения в диапазоне от 11 до 15 часов после приема многократных доз. Фармакокинетика единичных и множественных доз фексофенадина до 120 мг дважды в день при оральном приеме носит линейный характер. Доза 240 мг дважды в день вызвала немного большее, чем пропорциональное, увеличение (8,8%) площади под кривой, что говорит о том, что при таких дозах в интервале между 40 мг и 240 мг при ежедневном приеме фармакокинетика фексофенадина практически линейна. Основным способом выведения является, по-видимому, желчь, тогда как до 10% от принятой дозы выделяется в неизмененном виде с мочой.

Показания к применению: Устранение симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом.

Противопоказания: Прием препарата противопоказан у лиц с гиперчувствительностью к любому из его компонентов.

Предупреждение: Эффективность и безопасность фексофенадина гидрохлорида для детей младше 12 лет не изучалась.

Как и для большинства новых лекарств, имеется ограниченное количество данных, полученных для больных старшего возраста или больных с почечной или печеночной недостаточностью. В таких группах больных фексофенадин гидрохлорид следует применять с осторожностью.

Беременность и кормление грудью: Не имеется данных о воздействии фексофенадина гидрохлорида на беременных женщин. Как и в случае других лекарственных средств, фексофенадин гидрохлорид не следует принимать во время беременности, если только преимущества, получаемые больным, не перевешивают возможный риск для плода.

Не имеется данных о составе женского молока после приема фексофенадина гидрохлорида. Тем не менее было обнаружено, что при приеме терфенадина кормящими матерями фексофенадин проходит в молоко. Поэтому фексофенадин гидрохлорид не рекомендуется для приема кормящими матерями.

Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза фексофенадина гидрохлорида для взрослых и детей 12 лет и старше составляет 120 мг один раз в день перорально.

Влияние на способность водить машину и выполнять работы, требующие концентрации внимания: На основании фармакодинамического профиля и из-

вестных побочных эффектов можно полагать, что влияние приема фексофенадина гидрохлорида в таблетках на способность водить машину и выполнять работы, требующие концентрации внимания, маловероятно. При проведении объективных испытаний было показано, что телфаст не оказывает существенного воздействия на функции центральной нервной системы. Это означает, что больные могут водить машину и выполнять другие работы, связанные с концентрацией внимания. Тем не менее для того, чтобы выявить чувствительных больных, обладающих нестандартной реакцией на лекарственные средства, рекомендуется проверить индивидуальную реакцию до того, как приступать к вождению машины или к выполнению других сложных задач.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Фексофенадин не претерпевает биотрансформации в печени и поэтому не взаимодействует с другими лекарствами, метаболизирующимися печенью. Было показано, что при совместном введении фексофенадина гидрохлорида с эритромицином или кетоконазолом концентрация фексофенадина в плазме увеличивается в 2–3 раза. Эти изменения не сопровождались каким-либо воздействием на QT-интервал и не были связаны с усилением побочных эффектов по сравнению с лекарствами, вводимыми по отдельности.

Исследования, проведенные на животных, показали, что увеличение концентрации фексофенадина в плазме, наблюдавшееся после совместного введения эритромицина или кетоконазола, связано, по-видимому, с увеличением гастроинтестинальной абсорбции и с сокращением либо выведения желчи, либо гастроинтестинальной секреции, соответственно.

Взаимодействия между фексофенадином и омепразолом не наблюдалось. Тем не менее при приеме содержащих алюминий или магний антацидов за 15 минут до приема фексофенадина гидрохлорида, наблюдалось уменьшение биоэквивалентности, наиболее вероятно, за счет связывания в желудочно-кишечном тракте. Рекомендуется, чтобы промежуток времени между приемом фексофенадина гидрохлорида и антацидов, содержащих гидроокись алюминия или магния, составлял 2 часа.

Побочные действия: При проведении клинических испытаний наиболее часто сообщалось о таких побочных явлениях как: головная боль (7,3%), сонливость (2,3%), тошнота (1,5%), головокружение (1,5%) и усталость (0,9%). Частота возникновения таких явлений при приеме фексофенадина была аналогична их частоте при приеме плацебо.

Передозировка: Не сообщалось о случаях острой передозировки фексофенадина гидрохлорида. Для удаления непоглощенного лекарственного средства следует предусмотреть стандартные меры. Фексофенадин гидрохлорид из крови эффективно не удаляется гемодиализом.

Формы выпуска: таблетки покрытые оболочкой.

Указание по хранению: Не хранить при температуре выше +25°C.

Срок годности: Указан на упаковке. По истечении срока годности препарат применять нельзя.

Хранить лекарство в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек: Отпускается без рецепта врача.

Название и адрес изготовителя:

Marion Merrell Ltd.
Broadwater Park
Denham
Uxbridge
Middlesex, UB9 5HP

ОСНОВА ТЕРАПИИ ХОЗЛ



Атровент
ИПРАТРОПИУМА БРОМИД[®]
Беродуал

ИПРАТРОПИУМА БРОМИД + ФЕНОТЕРОЛ

АТРОВЕНТ (ипратропиума бромид 20 мкг) – антихолинергический бронхолитик. **Показания:** Хронические обструктивные заболевания легких. Препарат первого выбора для базисной терапии хронического обструктивного бронхита (ХОБ); при бронхиальной астме (БА) – для потенцирования действия бета-агонистов. Не обладает аритмогенным эффектом, чувствительность к Атровенту не снижается с возрастом. Бронхолитический эффект развивается через 30 мин. после ингаляции; поэтому Атровент не показан для купирования приступов удушья. **Суточная потребность:** – 3–6 доз аэрозоля. **Форма выпуска** – доз. аэрозоль 15 мл (300 доз).

БЕРОДУАЛ (фенотерола гидробромид 50 мкг + ипратропиума бромид 20 мкг) – комбинированный бронхолитик. **Показания:** бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, их сочетания. Обладает быстрым и длительным бронхолитическим действием при отсутствии побочных эффектов. Применяется для базисной терапии ХОБ и обострений ХОБ и БА. **Ср. суточная потребность** – 6–8 доз аэрозоля. **Форма выпуска** – доз. аэрозоль 15 мл (300 доз). р-р для ингаляций через небулайзер 20 мл.

**Boehringer
Ingelheim**

КОМБИНИРОВАННОЕ П Р И М Е Н Е Н И Е



-12108



Серевент+Фликсотид

оптимальный КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ и ВОСПАЛЕНИЯ при бронхиальной астме

СЕРЕВЕНТ (сальметерола хсинафат) – **Формы выпуска:** Дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий 60 доз по 25 мкг сальметерола и круглые блистеры (Ротадиски). Каждый Ротадиск содержит 4 ячейки с порошком сальметерола по 50 мкг. Серевент Ротадиск используется только с устройством "Серевент Дискхалер". **Показания:** Длительный контроль симптомов бронхоспазма у пациентов с ежедневными симптомами и ночными симптомами бронхиальной астмы. Серевент также может применяться для профилактики астмы, вызванной физической нагрузкой и холодным воздухом, а также для симптоматического лечения хронического бронхита. Серевент является высокоселективным β_2 -симпатомиметиком и в терапевтических дозах не оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Серевент обеспечивает длительный (в течение 12 часов) бронхолитический эффект. **Дозировка и введение:** Взрослые: содержимое одной ячейки (50 мкг сальметерола) или две ингаляции (2x25 мкг сальметерола) 2 раза в сутки. При необходимости дозу препарата можно увеличить до 2-х ингаляций по 50 мкг или 4-х ингаляций по 25 мкг 2 раза в сутки. **Дети старше 4 лет:** по 25-50 мкг 2 раза в сутки. **Противопоказания:** Гиперчувствительность. **Меры предосторожности:** Возможно возникновение гипокалиемии. Этот эффект может быть потенцирован одновременным использованием производных ксантинов, диуретиками, стероидами, а также при гипоксии. **Побочные эффекты:** Редко возникновение тремора. **Беременность:** необходимо оценить ожидаемую пользу для матери и риск для плода.

ФЛИКСОТИД (флутиказона пропионат) – **Формы выпуска:** Дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий по 50 мкг, 125 мкг и 250 мкг флутиказона пропионата. В состав аэрозоля, содержащего 125 и 250 мкг, не входит фреон, разрушающий озоновый слой атмосферы; круглые блистеры (Ротадиски). Каждый Ротадиск содержит 4 ячейки с порошком флутиказона по 50, 100, 250 и 500 мкг. Фликсотид Ротадиск используется только с устройством "Фликсотид Дискхалер". **Показания:** Лечение бронхиальной астмы в качестве базисной противовоспалительной терапии у взрослых и детей 1 года и старше, включая пациентов с тяжелым течением заболевания, у которых имеется зависимость от системных ГКС. Фликсотид также показан для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и эмфизему. **Дозировка и введение:** Взрослые и подростки старше 16 лет: 100-1000 мкг 2 раза в день. Начальная доза зависит от степени тяжести бронхиальной астмы: легкое течение 100-250 мкг 2 раза в день, среднее течение 250-500 мкг 2 раза в день, тяжелое течение 500-1000 мкг 2 раза в день. Начальная доза флутиказона пропионата соответствует половине суточной дозы беклометазона дипропионата или его эквивалента. **Дети старше 4 лет:** 50-100 мкг 2 раза в день. **Дети от 1 года до 4 лет:** 100 мкг 2 раза в день. Фликсотид вводится с помощью ингалятора через спейсер (например, «Бэбихалер»). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) Взрослые: 500 мкг 2 раза в день. **Противопоказания:** Гиперчувствительность. **Побочные эффекты:** Возможны осиплость голоса и кандидоз слизистой полости рта, которые профилактируются полосканием рта после каждой ингаляции препарата. **Беременность и лактация:** необходимо оценить ожидаемую пользу для матери и риск для плода. Проникновение в грудное молоко маловероятно.

Л Е Г К О !

ДЫШАТЬ

АПТЕЧКА
пульмонолога,
аллерголога,
фтизиатра,
терапевта, ЛОР

Вентолин (сальбутамол),
Серевент, Бекотид,
Будесонид, Фликсотид,
Серетид, Кропоз

Зиннат, Зинацеф,
Фортум, Септрин

Зукок, Зукок Е, Зукок плюс

Семпрекс,
Кутивейт, Дермовеит

Фликсоназо

Калпол, Себидин, Зовиракс

GlaxoWellcome

117418, Москва, Новочеремушнская ул., 61
тел. (095) 258-6722, факс (095) 258-6723