

1 0 4 9 8

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4'97



3
П49905

Фликсотид

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В ИНГАЛЯЦИОННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- **Высокая липофильность**
молекулы препарата
- Высокая селективность**
к глюкокортикостероидным
рецепторам
- Высокая местная**
противовоспалительная активность
- Минимальная системная**
биодоступность (менее 1%)
- Быстрый системный клиренс**
и неактивные метаболиты

Идеальные для ингаляционных стероидов
фармакологические свойства фликсотида
определяют его клинические преимущества



Надежен и эффективен при длительном
применении
Обеспечивает оптимальный контроль
бронхиальной астмы
Уменьшает тяжесть течения заболевания
Предотвращает развитие необратимой
обструкции бронхов и прогрессирование
заболевания
Снижает потребность в других препаратах
Улучшает качество жизни пациентов

ФЛИКСОТИД (флутиказона пропионат) – ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикостероидов, предназначен для противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей и взрослых. Выпускается в различных дозировках (50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг), а также в виде двух ингаляционных систем доставки в легкие – дозированный аэрозольный ингалятор и в виде сухой мелкодисперсной пудры со специальным устройством для ингаляции дискхалером (не требует форсированного вдоха и координации дыхания).

GlaxoWellcome

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



4'97

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Основан в 1990 г.

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
Б.Т.Величковский, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин, И.Г.Даниляк,
М.Н.Зубков, С.Ю.Каганов, Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов,
П.М.Котляров, В.Е.Ноников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
ман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
ов, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
Шмелев, В.С.Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРACHEВ А.Г. (Москва), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва), СЕДОВ К.Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), 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)

Журнал выпускается при поддержке фирмы "GLAXO WELLCOME" (Великобритания)

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

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

П49905

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России

7

Конкурс

Черняк А.В. Бронхопротективное действие гемисукцината салбутамола у больных бронхиальной астмой.

17

Семенова Н.В. Особенности нарушения иммунного статуса при сочетании бронхиальной астмы и аутоиммунного тиреоидита и подходы к иммунокоррекции.

19

Петров М.В. Этиологическая верификация внутрибольничных пневмоний и антибиотикорезистентность госпитальных штаммов в многопрофильной больнице

22

Волкова Н.В. Применение норваска для коррекции системной и легочной артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме

24

Гирихиди В.П. Плазмаферез как средство, повышающее эффективность медикаментозной терапии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в сочетании с ИБС

26

Самсонова М.В. Морфологическая характеристика воспаления в легких и оценка эффективности комплексной терапии у взрослых больных муковисцидозом.

27

Карпушкина А.В. Ингаляционные кортикостероидные препараты при бронхиальной астме у детей

28

Лев Н.С. Нейропептиды и бронхиальная астма у детей

29

Авдеев С.Н. Сравнительное контролируемое исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких.

30

Пальман А.Д. Давление в легочной артерии у больных с синдромом апноэ во сне и его динамика в процессе лечения.

32

Оригинальные исследования

Берестецкий А.Б., Лещенко И.В., Бельтюков Е.К., Попова С.Д., Кардашина И.А. Различия свойств эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и описторхозом.

34

Кузнецова В.К., Жданов В.Ф., Яковлева Н.Г., Кузубова Н.А. Динамика проходимости дыхательных путей у больных бронхиальной астмой под влиянием трентала

46

Колпакова А.Ф., Скачилова С.Я. Изучение эффективности савентола при лечении хронических обструктивных заболеваний легких на Севере.

52

Суховская О.А., Походзей И.В., Александрова Н.И., Булычев А.Г., Леонтьева Е.А. Поглотительная и ферментативная активность фагоцитирующих клеток при хроническом обструктивном бронхите.

55

Ростовщиков А.С., Черняев А.Л., Жаворонков А.А. Стереоморфологический анализ трахеи и бронхов крыс при экспериментальном ступенчатом общем охлаждении.

59

Минеев В.Н., Нестерович И.И., Федосеев Г.Б., Шпетная Е.А. Диагностика лекарственной непереносимости на эритроцитарной модели

64

Двораковская И.В., Лисочкин Б.Г., Дембо Е.М., Леенман Е.Е. Гистиоцитоз Х легких из клеток Лангерганса.

68

Зонис Б.Я., Карпов В.В., Лукашевич М.Г. Функциональное состояние β -адренорецепторов лимфоцитов у детей с обструктивным бронхитом и эффективность терапии β -адреноагонистами

73

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Kapranov N.I., Kashirskaya N.Y. Topical Problems of Mucoviscidosis in Russia

Young Pulmanologists' Contest

Chernyak A.V. The Bronchoprotective Activity of Salbutamol Hemisuccinate in BA Patients

17

Semyonova N.V. The Characteristics of Immunostatic Disorders in a Combination of Bronchial Asthma and Autoimmune Thyroiditis: Approaches to Immunocorrection

19

Petrov M.B. Etiological Verification of Hospital Pneumonias and Antibiotic Resistance of Hospital Strains in a Multiprofile Hospital

22

Volkova N.V. The Corrective Use of Norvasc for Systemic and Pulmonary Arterial Hypertension with a Chronic Broncho-Obstructive Syndrome

24

Girihidi V.P. The Use of Plasmapheresis to Increase the Effect of Medicinal Therapy in Patients Affected with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Combined with IBS

26

Samsonova M.V. The Morphological Characteristics of Pulmonary Inflammations and an Effectivity Study of Complex Therapy in Adult Mucoviscidotic Patients

27

Karpushkina A.V. Corticosteroid Inhalation Preparations in Children's Bronchial Asthma

28

Lev N.S. Neuroleptides and Children's Bronchial Asthma

29

Avdeyev S.N. Comparative Controlled Studies of Non-Invasive Pulmonary Ventilation with Acute Respiratory Insufficiency in Intensified Chronic Obstructive Pulmonary Disorders

30

Palman A.D. Pulmonary Arterial Pressure in Patients Affected with the Apnoeic Syndrome during Sleep and Its Dynamics during Treatment

32

Original studies

Berestetzky A.B., Leshenko I.V., Beltukov E.K., Popova S.D., Kardashina I.A. The differences of characteristics of blood eosinophils in patients affected with bronchial asthma, atopie dermatitis and opisthorchiasis

34

Kuznetsova V.K., Zhdanov V.F., Yakovleva N.G., Kuzubova N.A. Dynamics of airflow limitation in bronchial asthmatic patients after trental therapy

46

Kolpakova A.F., Skachilova S.Y. Efficiency studies of saventol in the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases in the North

52

Sukhovskaya O.A., Pokhodzei I.V., Alexandrova N.I., Bulychev A.G., Leontieva Ye.A. The absorbing and fermenting activity of phagocytic cells in chronic obstructive bronchitis

55

Rostovschikov A.S., Chernyayev A.L., Zhavoronkov A.A. The stereoultrastructural characteristics of rats' tracheal and bronchial epithelium in total experimental cooling

59

Mineyev V.N., Nesterovich I.I., Fedoseyev G.B., Shpetnaya E.A. Diagnosis of drug intolerance on an erythrocytic model

64

Dvorakovskaya I.V., Lisochkin B.G., Dembo E.M., Leenman E.E. Pulmonary histiocytosis x from Langerhans' cells

68

Zonis B.Ya., Karpov V.V., Lukashevich M.G. Functional state of β -adrenoreceptors in lymphocytes of children with an obstructive bronchitis and the β -adrenoagonist therapy efficacy

73

Федосеев Г.Б., Александрова Р.А., Синицина Т.М., Минеев В.Н.,
Гончарова В.А., Бондаренко В.Л., Загустина Н.А. К
вопросу о возможных механизмах действия акупунктуры
при лечении больных бронхиальной астмой.

Fedoseev G.B., Alexandrova R.A., Sinitsina T.M., Mineev V.N.,
Goncharova V.A., Bondarenko V.L., Zagustina N.A. Acupun-
cture effect mechanism for treating bronchial asthma

77

Обзоры

Лоцилов Ю.А. Патогенез пневмокониоза (история вопроса и
современные представления).
Волкова К.И., Кокосов А.Н. СПИД: Пневмоцистная пневмония

Reviews

Loschilov Y.A. The Pathogenesis of Pneumoconiosis: Contemporary
Ideas and a Retrospect
86 Volkova K.I., Kokosova A.N. AIDS: Pneumocystal Pneumonia

Хроника. Информация

Current events. Information

НА ОБЛОЖКЕ:

БОГОМАТЕРЬ НЕОПАЛИМАЯ КУПИНА

Начало XVII века (1604/1605 гг.), село Кишерть Пермской области.

Дерево, яичная темпера, золото.

Из собрания Екатеринбургского музея изобразительных искусств.

Композиция возникла в связи с церковными песнопениями, в которых Богоматерь сравнивается с Неопалимой купиной — объятм пламенем и несгоравшим кустом, увиденным, согласно Библии, Моисеем на горе Хориве: "Яко же куница не сгораше опаляема, тако Дева Родила сей" (Богородичен, 2 гласа); "... в купине Моисею Девы чудо на синайстей горе преобразившего иногда, пойте, благословите и провозносите во вся веки (ирмос на утрне в среду первой седмицы Великого поста); "... радуйся купино неопалимая" (стихира на Благовещение).

На иконах "Неопалимая купина" изображение богоматери заключено в восьмиугольную звезду, состоящую из двух — красного и зеленого — четырехугольников с острыми углами и вогнутыми сторонами. Зеленый обозначает цвет куста (купины), а красный — охватившее купину пламя. Иногда в левой руке Богоматери, кроме "горы нерукосечной" — ее эмблемы по пророку Даниилу, изображается лестница (символ видения Иакова) и врата (по видению пророка Иезекииля). Жезл, представленный на некоторых иконах Богоматери этой композиции — символическое изображение Христа, который в церковных песнопениях называется "жезлом от корня Иесеева".

Редакционная колонка

В Москве 29—30 октября 1997 г. прошла совместная конференция пульмонологов России и Германии, которая стала значительным событием в научной жизни обеих стран.

В работе конференции принимали участие представительная делегация ученых и организаторов здравоохранения из Германии и широкий круг российских врачей, что свидетельствовало о взаимном интересе в области пульмонологии. Хотелось бы подчеркнуть исторический факт этих взаимоотношений. Для российских врачей всегда было престижно получать образование в Германии и вести совместные научные исследования. Более столетия отделяет нас от первых контактов российских врачей-ученых и их учителей из Германии. Основоположник русской клинической медицины профессор С.П.Боткин получил клиническую и общепатологическую подготовку у Траубе и Вирхова. После возвращения из Германии — это 80-е годы прошлого столетия, — находясь под влиянием работ и контактов с Вирховым, он описывает клиническую картину крупозной пневмонии. Вирхов оказал очень большое влияние на медицинское образование в России. Он был избран Почетным членом Императорской Академии России, и принял участие в Первом съезде врачей России. Профессор В.Д.Шервинский, основоположник московской школы терапевтов, президент Первого съезда врачей России горячо и благодарственно приветствовал прибывшего в Москву Вирхова. Клиника, которую я имею честь возглавлять, была основана одним из его учеников — М.П.Кончаловским. Другим его учеником был профессор Д.Д.Плетнев, который был репрессирован и умер в Сибири в начале 50-х годов (более точной даты не установлено). Обвинение, выдвинутое против Плетнева, было связано с пульмонологической проблемой. Речь идет о болезни и смерти писателя А.М.Горького. Он страдал туберкулезом легких, перенес грипп, который осложнился пневмонией — непосредственной причиной смерти. Эта история стала предметом политического фарса, что привело к репрессии ученого. Только с середины 80-х годов удалось восстановить доброе имя ученого-врача Плетнева, и я горжусь тем, что моя активность и прямое обращение к первым лицам государства позволили восстановить историческую справедливость и реабилитировать научную и практическую деятельность ученого. Я вспоминаю этапы отношений российских и немецких ученых-врачей лишь с одной целью, чтобы сказать, что существует историческая правда, которая гораздо больше и сильнее политических амбиций. Свидетельством этому послужила конференция, взаимный интерес и уважение друг к другу ученых России и Германии.

Мы провели нашу встречу в знак уважения к Москве и юбилейной дате ее основания. Город динамично стал преобразоваться в последние годы и является своеобразной столицей Европы и Азии.

Очень коротко хочу рассказать об обществе русскоговорящих врачей-пульмонологов. Это общество насчитывает более 3000 врачей-пульмонологов бывшего СССР. Ежегодно проводятся конгрессы, и их тематика близка к той, которая рассматривается на конгрессах Европейского общества пульмонологов. В качестве примеров можно привести руководства, принятые на этих конгрессах, по пневмониям, бронхиальной астме, респираторной функции и т.д. Однако

существует большая специфика легочных заболеваний в России. Если рассмотреть такую тему, как туберкулез, которая является глобальной проблемой конца уходящего столетия, для России характерен целый ряд особенностей. Очень высокая заболеваемость среди заключенных — более 3000 на 100 000, в то время как в общей популяции — 62 на 100 000; преимущественное инфицирование детей и низкое обеспечение лекарственными средствами. В 1997 году в России сохраняется самый низкий уровень в Европе инфицированных вирусом СПИДа, однако число больных в последние годы стало расти, и можно прогнозировать увеличение числа больных туберкулезом с сочетанной патологией. Особенностью структуры легочных заболеваний в России является наличие болезней легких у ликвидаторов Чернобыльской катастрофы. Прошло более 11 лет после взрыва на станции, но актуальность изучения болезней легких у них только возрастает.

На конференции были обсуждены актуальные вопросы пульмонологии. Я вновь хотел бы подчеркнуть важность встречи и желание сделать такие конференции традиционными в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Минске и других столицах бывшего СССР. Особую благодарность я хотел бы выразить президенту Европейского общества пульмонологов проф.Лоденкемперу, проф.Роде за затраченные усилия в проведении конференции пульмонологов России и Германии

*Зав. кафедрой госпитальной терапии РГМУ
Академик РАМН А.Г.Чучалин*

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24-0034-004

Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МУКОВИСЦИДОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В РОССИИ

НИИ клинической генетики МГНЦ РАМН, Москва

Генетические подходы в улучшении здоровья населения становятся все более универсальными. Новые генетические технологии и методы диагностики заставляют пересматривать стратегии в формах профилактики, лечения и реабилитации не только наследственных и врожденных заболеваний, но и определенного круга болезней, имеющих генетическую предрасположенность. В результате реализации международного проекта по геному человека уже выявлено несколько сотен генетических детерминант, влияющих на состояние здоровья, и новые данные появляются ежемесячно [3,10].

Профилактика наследственных заболеваний имеет не только медико-социальное значение, но и дает значительный материальный эффект.

Муковисцидоз (МВ) — это одна из моделей для разработки принципов борьбы с наследственными болезнями. Во-первых, это распространенное заболевание с частотой 1 на 2000—3000 новорожденных в странах Европы и Северной Америки. Во-вторых, выделен ген заболевания, доступный для прямой ДНК-диагностики. В-третьих, возможен интегральный подход в

борьбе с этим заболеванием, начиная от выявления носителей гена, ранней пренатальной и пресимптоматической диагностики до адекватного лечения и медико-социальной адаптации. Международная ассоциация по муковисцидозу (МАМ) сотрудничает с ВОЗ, развивая национальные программы в более чем 40 странах. Планируется такое сотрудничество ВОЗ и МАМ с Россией начиная с 1997 г., что, безусловно, представляет несомненный интерес с точки зрения формирования специализированной инфраструктуры по оказанию помощи данному контингенту больных.

Муковисцидоз — частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и неблагоприятный прогноз [4]. Заболевание наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу (рис.1).

Это заболевание является важной медико-социальной проблемой, что связано, с одной стороны, с большими моральными, физическими и материальными затратами семьи, органов здравоохранения и общества в целом на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную адаптацию больных и, с другой — впечатляющими успехами в изучении этой проблемы, что дает толчок в развитии как фундаментальных, так и прикладных наук медицинского направления. Следует отметить, что в целом ряде стран, включая Россию, у большей части этих больных заболевание не диагностируется или диагностируется поздно, нередко в запущенной стадии. Подтверждается это положение статистикой: в России число диагностированных больных не превышает 1:100 000 населения, тогда как в индустриально развитых странах Европы — 7, а в США — 8:100 000; при этом количество больных старше 18 лет у нас не превышает 7%, в развитых странах — 20%, в том числе в США — 32% [8].

Раньше предполагали, что муковисцидоз встречается исключительно среди лиц белой расы, но теперь хорошо известно, что он с разной частотой поражает все расы и национальности. В первые годы после

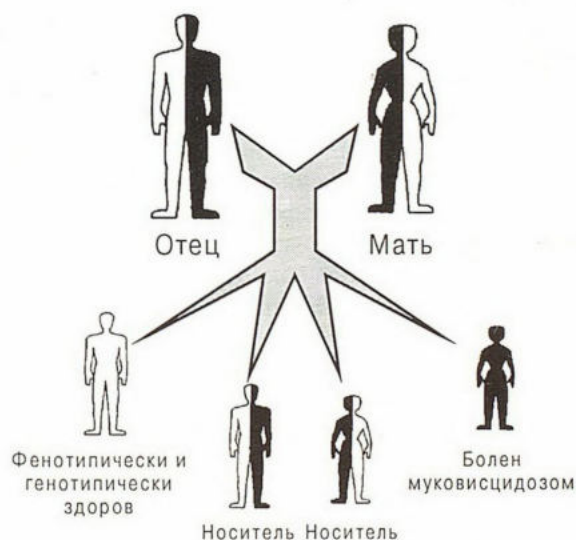


Рис.1. Тип наследования при муковисцидозе.

описания заболевания МВ считался фатальным, так как большинство детей не переживало пятилетний возраст. В настоящее время, благодаря лучшему пониманию патогенеза и совершенствованию лечебно-реабилитационных режимов, заболевание не только раньше диагностируется, но и эффективнее лечится, следствием этого является неуклонное увеличение средней продолжительности жизни (около 30 лет в 1992 г.). На сегодняшний день родившемуся в 1996 г. больному МВ в Великобритании, Канаде и США гарантируется 40 лет жизни. Наряду с этим в странах Латинской Америки более 95% больных не диагностируется, а средняя продолжительность жизни диагностированных больных не превышает пока 10 лет, в России она равняется 16 годам [1,3].

Определенную роль в улучшении диагностики, лечения, реабилитации и медико-социальной помощи играют республиканские (Москва, Санкт-Петербург) и региональные центры (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Воронеж, Калининград, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Казань, Саратов, Екатеринбург, Самара, Томск). Однако следует признать, что четкая система диспансеризации и оказания адекватной лечебно-реабилитационной помощи данному контингенту больных в России отсутствует.

По нашим данным, в настоящее время в стране допускается как значительная гипо-, так и гипердиагностика. Основной причиной гиподиагностики следует признать недостаточную информированность широкого круга врачей различных специальностей и прежде всего педиатров. Во многих регионах страны диагностика не проводится вообще, а врачи недостаточно знают клинику заболевания, чтобы вовремя направить детей в один из вышеуказанных центров для уточнения диагноза. Нет развитых программ скрининга на МВ. Во-вторых, проблема заключается в отсутствии более или менее широкой системы диспансеризации больных, что снижает эффективность лечения (больные госпитализируются только при резком ухудшении самочувствия и/или обострении бронхолегочного процесса). В настоящее время Республиканский регистр больных МВ насчитывает примерно 1600 детей, но, к сожалению, существуют трудности поддержания регистра в рабочем состоянии. В-третьих, отсутствует система подготовки врачей-педиатров и медсестер по вопросам МВ. Особенно это касается врачей смежных специальностей: пульмонологов, гастроэнтерологов, диетологов, эндокринологов. В-четвертых, практически отсутствует просветительная работа среди родителей, учителей, воспитателей, то есть тех, кто находится в первичном контакте с больными детьми.

В гипердиагностике повинны несовершеннолетние из-за технических погрешностей (в условиях России) диагностические методы, в частности, проведение потового теста. Проблема ранней и точной диагностики МВ в России усугубляется тем, что характер мутации гена МВ отличен от таковых на Западе, недостаточно изучен удельный вес различных мажорных мутаций, поэтому генетические методы мало пригодны в насто-

ящее время для диагностики и дифференциальной диагностики МВ в нашей стране.

Строгих эпидемиологических исследований в России не проводили до последнего времени по ряду причин. По данным О.Ю.Потаповой, частота МВ составляет 1:3860 новорожденных [7]. В 1995 г. в Медико-генетическом научном центре были получены данные, свидетельствующие о значительно более низкой частоте МВ в нашей стране — 1: 12 000 новорожденных [5]. Рассчитанное значение ниже, чем полученные ранее при использовании других методов и чем в большинстве стран Западной Европы, но данный результат нельзя считать совершенно неожиданным. Так, одним из объяснений может служить влияние смешения славянских популяций с финнами в ходе формирования русской народности [6].

Ежегодно в Москве рождается около 30 больных МВ, в России — 650, в США — 2000, во Франции, Англии, Германии — от 500 до 800, а в мире — более 45 000 детей, больных МВ. К 2000 г. число их в России превысит 15 000, в странах СНГ — 45 000, в США — 100 000, при этом из них более 54 000 составят взрослые. Частота гетерозиготных носителей гена МВ равняется 5%, в России насчитывается их более 6 млн., в СНГ — 10 млн., в США — 12,5 млн., в мире — 275 млн. человек [2].

В 1989 г. был изолирован ген МВ [2], а затем расшифрована его структура: он содержит 27 экзонов, охватывает 250 тыс. пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка (МВТР). Он локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки поджелудочной железы, кишечника, бронхолегочной системы, урогенитального тракта, и регулирует электролитный (преимущественно хлоридный) транспорт между этими клетками и межклеточной жидкостью. Недавно было показано, что при МВ снижена не только проводимость, но и секреция ионов хлора в клетках.

Структура и функция МВТР хорошо изучены в лабораторных условиях на трансформированных бактериальных клетках. МВТР состоит из регуляторного R-домена с большим числом сериновых остатков, являющихся мишенью для протеинкиназы А. Последняя осуществляет фосфорилирование этого белка. Кроме того, МВТР имеет 2 АТФ-связывающих участка (NBF1 и NBF2), а также 2 гидрофобных трансмембранных домена, каждый из которых представляет собой 6 витков спирали, пронизывающих клеточную мембрану. Специальные исследования доказали, что МВТР является собственно хлорным каналом, а не его регулятором, как предполагалось ранее. Для активации этого канала необходимы цАМФ (стимулирует протеинкиназу А) и АТФ (связывается с NBF1 и NBF2) — рис.2. При затруднении прохождения ионов хлора через апикальную часть клеток эпителия увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что

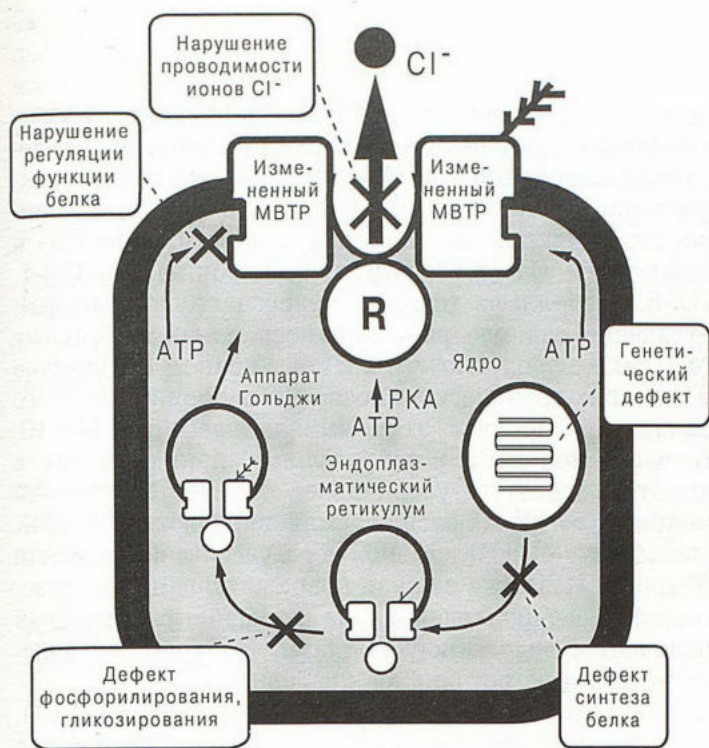


Рис.2. Основные типы нарушений трансмембранного белка (MBTP).

R — центральный регуляторный домен (R-домен); ATP — аденозинтрифосфат; РКА — протеинкиназа.

вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета экзокринных желез.

В настоящее время насчитывается более 600 мутаций в гене MB, разделенных на пять групп, в зависимости от характера изменения MBTP (рис.3). Шесть из них ($\Delta F508$, G542X, G551D, R553X, W1282X и N1303K) в странах Западной Европы встречаются с частотой более 1%. Одной из самых распространенных мутаций является $\Delta F508$. При этой мутации пропущено 3 нуклеотида, кодирующих молекулу фенилаланина. Частота ее вариабельна, с максимальным значением в Дании и Великобритании — 88% и минимальным в Турции — 27%. В России частота $\Delta F508$ -мутации составляет 56%, а в Москве — 41% [3].



Рис.3. Молекулярные последствия мутаций MBTP.

Изучение характера и частоты других частых мутаций в разных регионах страны или ее географических зонах (север, средняя полоса, юг) и этнических группах являются актуальной задачей созданных 12 региональных центров MB. Однако уже сегодня можно сказать, что большинство мажорных мутаций, характерных для стран Запада, в нашей стране встречается исключительно редко; в то же время такие мутации, как 2184 ins A, 3732 del A, 3849+10кв C-T, 2143del T, G542X, W1282X, N1303K, наблюдаются с частотой 2—5% [3,16] (рис.4). Генетические исследования показывают, что в настоящее время в нашей стране доступна идентификация около 75% мутантных хромосом, что не дает основания ставить вопрос о массовом скрининге.

В настоящее время разработаны и с успехом применяются как биохимические, так и ДНК-методы для пренатальной диагностики, в том числе и в России (Санкт-Петербург, Москва, Нижний Новгород, Томск).

В клинической картине доминируют бронхолегочные изменения, определяя ее течение и прогноз у 95% больных. Обычно уже в первые недели у большей части больных MB наблюдаются кашель, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью. Эти симптомы связаны с нарушением

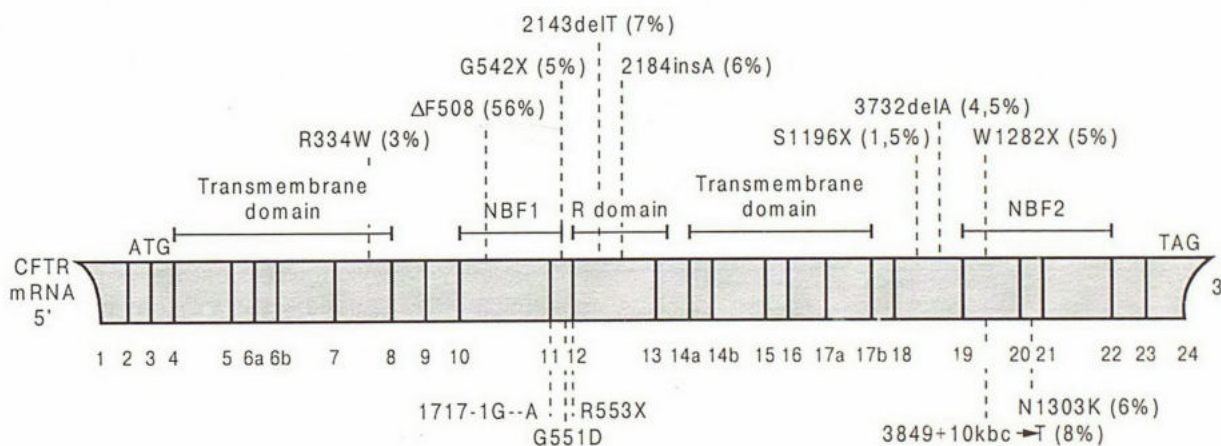


Рис.4. Распределение мутаций муковисцидоза в России.



Рис.5. Патогенез легочного воспаления при муковисцидозе (R.Dinwiddie, 1996).

мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты в мелких дыхательных путях. Обычно воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия, что открывает путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция — воспаление — чрезмерная секреция мокроты. Мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхолитов, бронхитов, пневмоний (рис.5).

Связь между основным дефектом МВТР и хронической инфекцией в легких пока не ясна [14]. Так, у больных МВ в возрасте до трех месяцев, диагностированных скринингом (ДНК-анализ), без легочных симптомов, уже обнаруживали в нижних дыхательных путях синегнойную палочку. Это и может указывать на специфический характер ассоциации МВ и синегнойной палочки. Недавние исследования указывают на роль цитокинов в стимуляции воспалительного ответа в легких, особое внимание при этом обращено на интерлейкин-8 (ИЛ-8), продуцируемый как эпителиальными клетками, так и альвеолярными макрофагами (рис.6).

Известно, что основным фагоцитом в легких является альвеолярный макрофаг [13]. Макрофаги — главный

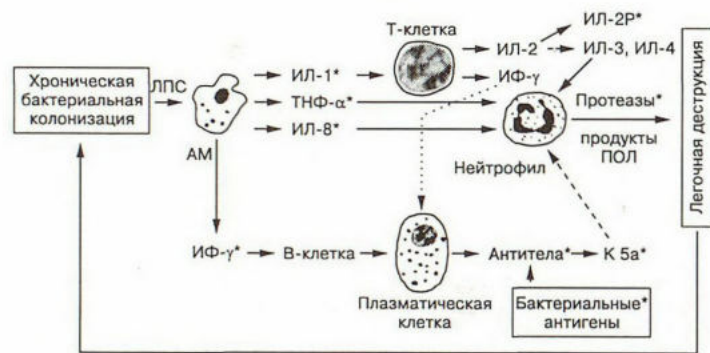


Рис.6. Схема хронического воспаления (медиаторы воспаления) при муковисцидозе (J.Warner et al., 1993).

ЛПС — липополисахариды, ИЛ — интерлейкины, ИЛ-γ — интерферон, TNF-α — опухолю-некротизирующий фактор.

источник ИЛ-8, выполняющего роль доминирующего хемоаттрактанта для нейтрофилов. Доказано не только повышенное содержание ИЛ-8 в мокроте и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (ЖБАЛ), но и отмечена достоверная корреляция его уровня с тяжестью бронхолегочных поражений при МВ [14]. Другими хемоаттрактантами, обнаруженными при МВ в большом количестве, являются комплементарный компонент С5а и лейкотриен В4 [8,17]. Другие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-альфа (фактор некроза опухоли-альфа), играющие важную роль при воспалении у больных МВ, также продуцируются в повышенном количестве в условиях хронического воспаления бронхолегочного аппарата. Наряду с этим выявлен дефицит ИЛ-10. Большое количество нейтрофилов, привлеченных в дыхательные пути, увеличивает количество гнойной мокроты, тогда как разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует, в определенной мере, увеличению вязкости мокроты. Известна важная повреждающая роль экзогенной (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы. Нейтрофилы являются одним из источников последней [10,13].

Клиническая картина МВ разнообразна (табл.1), зависит от возраста ребенка, тяжести поражения отдельных органов и систем, продолжительности заболевания и его осложнений, а также адекватности терапии.

В начальной стадии болезни аускультативная картина может быть нормальной, но при тщательном обследовании больного отмечается небольшая одышка, увеличение объема грудной клетки (в основном за счет переднезаднего диаметра), незначительное, но постоянное снижение экскурсии легких.

Для большинства детей грудного возраста характерно наличие триады синдромов:

- респираторный;
- кишечный (диарея со стеатореей);
- отставание в физическом развитии (выраженная гипотрофия).

Однако родители могут обратить внимание врача и на два или даже на один из вышеуказанных синдромов, каждый из которых должен побудить к проведению дифференциальной диагностики.

Повторные «кишечные колики» могут быть первыми симптомами у ряда больных МВ школьного возраста. При их клиническом обследовании пальпируются «плотные образования» (кишечное содержимое, смешанное с вязкой, плотной слизью, в илеоцекальном углу), которые могут вести к метеоризму кишечника, повторным болям, повторным рвотам, запорам. При рентгенологическом обследовании органов брюшной полости обнаруживаются «патогномоничные» уровни жидкости.

Выделяют следующие основные формы МВ:

- смешанная, с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75—80%);
- преимущественно легочная (15—20%)
- преимущественно кишечная (5%).

Некоторые авторы выделяют также печеночную форму с явлениями цирроза, портальной гипертензией и асцитом; изолированную электролитную (псевдо-

Схема прогрессирования хронического бронхолегочного процесса при муковисцидозе (A.Henneguit, 1983 в модиф. Н.И.Капранова, 1995)

Показатель	Стадия				
	0 (латентная)	1	2	3	4
Кашель	Нет	Периодический сухой	Приступообразный по утрам и при физической нагрузке	Постоянный коклюшеподобный	Постоянный, навязчивый до рвоты
Мокрота	Нет	Слизистогнойная (периодически)	Гнойная, вязкая (чаще утром)	Гнойная в виде слепков, постоянно	Гнойная в виде слепков с прожилками крови
Одышка в покое	Нет	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Одышка при напряжении	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная	Выраженная
Голос	Не нарушен	Периодически охриплый	Охриплый	Охриплый, речь прерывистая	Охриплый, речь прерывистая, затрудненная
Пальцы в виде "барабанных палочек"	Нет	Нет	От++ до++	От ++ до+++	+++
Деформация грудной клетки	Нет	Нет	Незначительное выбухание грудины	Умеренное килевидное выбухание грудины	Выраженная "куриная грудь"
Кратковременные спонтанные температурные "свечки"	Нет	Нет	Периодически	Часто (37,5—39°C)	Ежедневно в течение 3—4 часов (40°C)
Аппетит	Сохранен	Умеренно повышен	"Волчий"	Снижен	Резко снижен
Масса тела	Норма	Дефицит до 20%	Дефицит до 30%	Дефицит до 40%	Дефицит 40% и более
Рост	Норма	Норма	Незначительное отставание	Умеренное отставание	Выраженное отставание
Признаки "легочного сердца"	Нет	Нет	Перегрузка правых отделов (формирующееся "легочное сердце")	Сформированное "легочное сердце"	Декомпенсированное "легочное сердце"
Жизненная емкость легких	Нормальная	Снижена на 30%	Снижена на 40%	Снижена на 50%	Снижена более 50%
Объем форсированного выдоха за 1 сек	Норма	Снижен на 30%	Снижен на 30—50%	Снижен на 50%	Снижен более 50%
pO ₂	Норма	Норма	Снижено до 70 мм рт. ст.	70—50 мм рт. ст.	Менее 50 мм рт. ст.
pCO ₂	Норма	Норма	Выше 50 мм рт. ст.	Выше 60 мм рт. ст.	Выше 80 мм рт. ст.
Рентгенограмма грудной клетки	Нормальная	Незначительная гиперинфляция с усилением легочного рисунка (рентгенологический индекс 4—6 баллов)	Умеренная эмфизема, значительное усиление и деформация легочного рисунка, локальные бронхоэктазы (рентгенологический индекс 6—10 баллов)	То же, что и во 2-й стадии + диффузные бронхоэктазы + пневмоническая инфильтрация (рентгенологический индекс 10—15 баллов)	То же, что и в 3-й стадии + индивидуальные осложнения (рентгенологический индекс 15 и более баллов)

синдром Баррета); мекониевую непроходимость; атипичные и стертые формы муковисцидоза.

Диагноз в настоящее время базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, типичного кишечного синдрома, случаев МВ у sibсов и положи-

тельного потового теста. В манифестной форме диагностика не вызывает трудностей. Патогномичным остается потовый тест, который проводится не менее трех раз методом пилокарпинового электрофореза, разработанного Гибсоном и Куком в 1959 г. При МВ

содержание натрия и хлора в потовой жидкости превышает 60 ммоль/л, при этом навеска пота должна быть не менее 100 мг. Определение электролитов пота может быть осуществлено с помощью портативного скринингового CF-индикатора ("Scandipharm", США). Проведенные нами исследования свидетельствуют о хорошей корреляции результатов с данными классического метода. При получении пограничных значений хлоридов пота (40—60 ммоль/л) необходимо проводить ДНК-анализ.

Важность ранней диагностики МВ связана с рядом факторов:

- ранняя адекватная терапия улучшает течение и прогноз заболевания, что позволяет избежать развития необратимых бронхолегочных поражений;
- своевременная коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта предупреждает развитие гипотрофии;
- правильный ранний диагноз МВ позволяет избежать ненужных, обременительных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий;
- своевременное вовлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс;
- своевременное решение проблемы пренатальной диагностики в перспективных и информативных семьях.

Безусловный интерес у ученых и специалистов, занимающихся проблемой МВ, представляет корреляция клинических форм, характера и степени нарушения отдельных органов и систем, особенностей течения МВ с характером мутации патологического гена: гомозигота по $\Delta F508$; гетерозигота по $\Delta F508$; сочетание двух неизвестных мутаций. Наши наблюдения и обследование 225 больных с разными формами болезни, вовлечением различных органов и систем, наличием тех или иных осложнений, уровнями электролитов пота позволяет охарактеризовать 1-ю группу как наиболее тяжелую.

В этой группе наблюдалась ранняя манифестация — у 57 % детей первые признаки заболевания с рождения, у 84% — в первые 6 месяцев жизни, а к году — у 95% детей. Отмечена большая частота ранних неблагоприятных исходов (18% — до 6 месяцев, 11% — до 1 года), а также наличие таких осложнений, как цирроз печени, — у 28% детей, легочное сердце — у 52%, ранняя хроническая колонизация синегнойной палочкой — у 75% детей, причем в ассоциации с другими микробами — в 47% случаев, более частые и тяжело протекающие обострения (по типу пневмонии — у 31%, по типу бронхита — у 51%). Частота меконияльного илеуса среди умерших детей от МВ в данной группе — 7,4%, общая частота — 2,7%. Все наблюдаемые дети данной группы были с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, у половины больных выявлена эндокринная дисфункция поджелудочной железы, а в 28% случаев риск развития сахарного диабета.

Наряду с этим имеются сообщения о крайне тяжелом течении МВ с другими мутациями [8,10], что находит отражение и в серии наших наблюдений, в

частности при мутациях W1282X, G542X, N1303K и их комбинации с $\Delta F508$. Относительно легкое течение заболевания мы наблюдали при мутациях R334W, S1196X или их сочетаниях с $\Delta F508$ [2,3].

Выраженный полиморфизм МВ определяет варианты его течения. Наиболее типичным является постепенное начало с развитием хронического, нередко (у одной трети, по нашим данным) обструктивного, бронхита. Реже, обычно у детей раннего возраста, может наблюдаться острое начало с развитием пневмонии, принимающей тяжелое течение и рецидивирующий характер (у 18%, по нашим данным) [2].

Данные литературы и многолетние собственные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у некоторых больных, диагностированных своевременно и получающих адекватное лечение, отмечается быстрое и неуклонное прогрессирование хронического бронхолегочного процесса. С другой стороны, у небольшого числа больных, даже при поздней диагностике и, следовательно, при отсутствии адекватной лечебно-реабилитационной помощи, наблюдается благоприятное течение МВ, что позволяет им достичь взрослого состояния. К сожалению, даже в современных условиях при наличии одной и той же мутации невозможно предсказать характер течения болезни. Это связано как с генетическими особенностями конкретного больного, так и с другими аспектами: влиянием окружающей среды, адекватностью лечения, состоянием питания, стилем жизни, иммунным статусом и соответственно реакцией макроорганизма на персистирующую вирусную и хроническую бактериальную инфекцию [2,3].

Важную роль в медико-социальной реабилитации и адаптации больных МВ играют члены семьи. Оба родителя должны быть полностью информированы о сути болезни, ее причине, характере и особенностях лечения их ребенка, а также обучены ряду лечебных и реабилитационных методов. Генетическому консультированию подлежат не только родители, но и все желающие получить его члены семьи. ДНК- обследо-



Рис.7. Ступени комплексного лечения муковисцидоза в зависимости от наличия финансирования (Ch.Rolles, 1996).

ванию подлежит больной МВ, а также родители при желании иметь еще детей.

Лечение детей, больных МВ, представляет трудную задачу и требует значительных моральных и физических сил, а также времени и материальных затрат. В нашей стране дети, больные МВ, и их семьи имеют ряд льгот, однако их перечень, с нашей точки зрения, должен быть существенно расширен и продлен в возрастном аспекте. Больные МВ должны иметь возможность госпитализироваться в специализированные центры, сеть которых в настоящее время в нашей стране создается. Лечение не ограничивается чисто медицинскими мероприятиями во время госпитализации, специалисты МВ-центра вносят коррекцию в лечебно-реабилитационный режим конкретного больного после очередного (1 раз в три месяца) детального обследования. Оно должно включать в себя антропометрические данные, показатели ФВД, общий клинический анализ крови и мочи, копрограмму, анализ мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам. Не реже одного раза в год больному необходимо проводить рентгенографию грудной клетки и определение костного возраста, биохимическое и иммунологическое исследование крови, эхографию сердца и органов брюшной полости. В последние годы у нас в стране развиваются такие формы активного диспансерного наблюдения, как "Дневной стационар" и внутривенная антибактериальная терапия на дому, которые широко распространены на Западе и находят положительный отклик у наших больных и их родителей.

Терапия МВ носит комплексный характер (рис.7). Очищение дыхательных путей на протяжении длительного времени остается одной из главных задач при МВ. Методы кинезитерапии постоянно изменяются. Так, постуральный дренаж и клопф-массаж — "золотые стандарты" техники уступают место другим, не требующим помощника, отнимающим меньше времени, являющимся менее болезненными и травматичными психологически, позволяющим продуктивно эвакуировать мокроту даже при наличии грубых деформаций грудной клетки и обладающим такой же или даже большей эффективностью. Аутогенный дренаж, форсированная экспираторная техника дыхания, применение РЕР-маски и флаттера (рис.8) в настоящий момент являются предпочтительнее старых методов еще и тем, что с их помощью удастся избежать некоторых отрица-



Рис.8. Воздействие флаттера.

тельных явлений, таких как гипоксемия, гастроэзофагеальный рефлюкс (иногда с аспирацией), даже бронхоспазм, которые возникают во время или сразу же после проведения постурального дренажа и клопф-массажа. Однако для детей младшего возраста, особенно грудных, старые методики остаются актуальными, так как не требуют активного участия самого больного.

В настоящее время в ряде западных стран врачи отказываются от применения стандартных муколитиков из-за их раздражающего действия на дыхательные пути (так ацетилцистеин может вызвать у некоторых больных бронхоспазм), в то же время в Германии, Италии, России они широко используются и не только при муковисцидозе. Удобными для детей следует признать формы выпуска в виде порошков с фруктовыми добавками или таблеток для приготовления шипучих напитков, например АЦЦ фирмы "Hexal".

Борьба с инфекцией и применение антибиотиков остается одной из основных составляющих терапии больных МВ. Разработано множество различных комбинаций антибактериальной терапии с учетом микробиологического исследования мокроты на наличие того или иного микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам.

Антибиотикотерапия предусматривает ряд принципов:

- базируется на результатах количественного определения причинно значимого микроба бронхиального секрета;
- высокие дозы антибиотиков бактерицидного действия;
- пролонгированные (2—3 недели) курсы лечения;
- комбинации препаратов для преодоления резистентности;
- ингаляция антибиотиков в интервалах внутривенных курсов или постоянно при хронической колонизации синегнойной палочки.

В последнее время антибиотики применяются не только во время обострения бронхолегочного процесса, но и с "профилактической" целью. Широко применяются ингаляционные курсы антибактериальной терапии, курсы таблетированных антисинегнойных препаратов группы хинолонов (ципрофлоксацин), внутривенное введение антибиотиков на дому, что позволяет избежать не только жизненных ограничений и больших материальных затрат, связанных с госпитализацией, но и уменьшить возможность перекрестного инфицирования больных [2,10].

Наш опыт применения ципрофлоксацина и офлоксацина у 139 больных в возрасте от 1 года 10 месяцев до 16 лет в течение последних трех лет свидетельствует, что фторхинолоны являются высокоэффективными в лечении хронической синегнойной бронхолегочной инфекции при МВ. Наши наблюдения свидетельствуют о выраженной клинической эффективности ципробая (ципрофлоксацина) фирмы "Bayer", Германия. Важными преимуществами хинолонов по сравнению с антибиотиками других групп является удобство приема внутрь, что особенно важно в детской практике. Очень хорошее накопление их в мокроте с

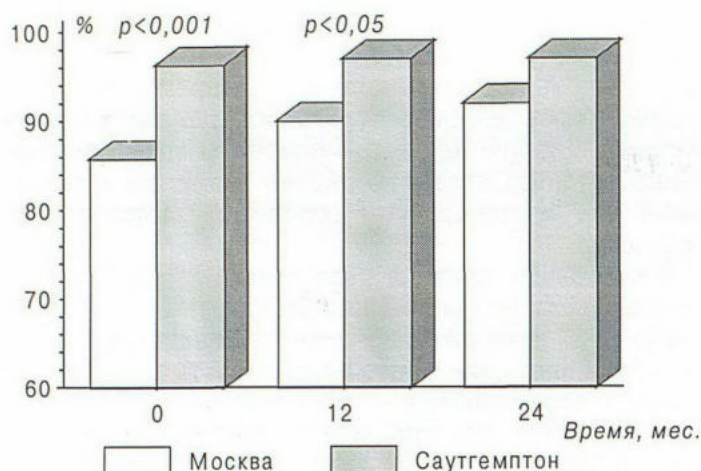


Рис.9. Сравнение весо-ростовых показателей больных муковисцидозом детей из г.Москвы и г.Саутгемптона (Великобритания) на фоне приема препарата КРЕОН.

длительным периодом полувыведения позволяет применять фторхинолоны 2 раза в сутки. Очень важна возможность их комбинации с аминогликозидами и цефалоспорины у тяжелых больных МВ. Необходимо, на наш взгляд, продолжить работу по мониторингу и статистике побочных эффектов, особенно у длительно применяющих эти препараты. Представляет интерес изучение эффективности у больных МВ дифторхинолонов (ломефлоксацина).

Безусловно, выживаемость и качество жизни больных МВ заметно изменились с внедрением новых антисинегнойных антибактериальных препаратов и прежде всего аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов и хинолонов. Тем не менее остаются спорными вопросы профилактического их применения, доз, длительности курсов. Так, большинство авторов склонны применять антибиотики при ранних признаках активизации воспаления или обострения бронхолегочного процесса с пролонгированием курсов до двух-трех недель [1,2,3,10]. К клиническим признакам, предупреждающим об обострении, можно отнести: усиление кашля, изменение характера мокроты, ее количества и цвета, снижение физической активности и работоспособности, увеличение одышки, ухудшение самочувствия, остановка динамики массы тела, нарастание аускультативной картины в легких. Подтверждением обострения являются показатели ФВД и данные рентгенографии грудной клетки, гематологические сдвиги.

Хороший нутритивный статус — одна из основных целей в лечении больного МВ. Общеизвестно, что больные МВ с хорошим физическим развитием имеют лучший прогноз, связанный с большей активностью и переносимостью физических нагрузок, лучшим развитием дыхательной мускулатуры и лучшими показателями иммунитета.

Изменения, внесенные в понимание проблемы диетотерапии, позволили на фоне приема новых форм панкреатических ферментов с рН-чувствительной оболочкой значительно улучшить состояние больных МВ. В настоящее время мы рекомендуем высококалорийную диету без ограничения жиров, которая способ-

ствует гораздо лучшему поддержанию нутритивного статуса. Кроме того, разрабатываются научно обоснованные дозы жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), каротиноидов и других добавок, в частности микроэлементов.

Эти возможности открылись с появлением гранулированных или микротаблированных ферментов с рН-чувствительной оболочкой: Kreon, Ultrase, Panzitrat и т.д. При их применении нет необходимости исключать или ограничивать жир. Существуют различные формы этих ферментов, отличающихся по содержанию липазы (3000, 5000, 8000 ЕД), амилазы и протеазы в одной капсуле.

Нами проведена совместная работа со специалистами МВ-центра города Саутгемптона (Великобритания) при поддержке фирм: "Duphar-Solvay/Healthcare" (UK), "Solvay-Pharma" (Germany), по изучению эффективности заместительного панкреатического фермента Креон [11]. Результаты трехлетнего исследования и клинического наблюдения свидетельствуют, что состояние группы детей, больных МВ, московского региона значительно улучшилось; по тяжести течения заболевания, выраженной в баллах по шкале Швахмана—Тауссига они перестали достоверно отличаться от английских сверстников [3]. На фоне улучшения нутритивного статуса (рис.9) и исчезновения многих проблем, связанных с недостаточностью поджелудочной железы, было отмечено достоверное снижение частоты и тяжести обострений бронхолегочного процесса, подтвержденное показателями ФВД и рентгенологической картиной (шкала Криспена—Нормана). Поэтому мы должны приложить все усилия, чтобы и российские больные МВ могли получать адекватное современное ферментативное лечение.

При выполнении указанного выше проекта мы выявили, что необходимым условием для улучшения прогноза заболевания является не только оптимизация терапии, но и регулярное, не реже одного раза в три месяца, активное наблюдение за больными вне зависимости от обострения бронхолегочного процесса [11].

В последние годы разработаны новые формы высокоактивных ферментов с содержанием 25 000 ЕД липазы и выше: Kreon 25 000 ("Solvay", Germany), Panzitrat 25 000, 40 000 ("Knoll", Germany), Pancrease HL ("Cilag AG International", USA), Ultrase 24 000 ("Scandipharm", USA) и т.д. Эти препараты позволили уменьшить количество капсул, принимаемых больным МВ, что для многих явилось удобным. Однако появившиеся с 1994 года сообщения о грозном осложнении заболевания на фоне их приема — стриктуры толстого кишечника (первые случаи появились в 1992 году, сейчас их число не превышает 100 больных), вынудили врачей всего мира с осторожностью относиться к вновь созданным высокоактивным препаратам и к дозам ферментов пока не будет найдено достоверное объяснение данному феномену. В некоторых странах, например в Великобритании, применение Pancrease HL, Nutrizym 22, Panzitrat 25 000 временно запрещено у детей моложе 15 лет. Поэтому мы считаем, что высокие дозы микросферических ферментов, к которым

Современные направления в лечении легочной патологии у больных муковисцидозом (M.J. Welsh and A.E. Smith, Scientific American; Dec. 1995)

Нарушение	Подход	Состояние на сегодня
Мутация гена муковисцидоза (CFTR)	Генная терапия или доставка нормального белка CFTR к клетке	Проведены предварительные клинические исследования генной терапии; методы по доставке белка неэффективны
Дефект доставки белка CFTR на наружную клеточную мембрану	Доставка лекарств, способных сопровождать белок до мембраны эпителиальных клеток	В настоящее время ни одного кандидата для "эскорта" не найдено
Дефект транспорта ионов хлора через каналы CFTR в клеточной мембране	Доставка лекарства, увеличивающего активность других хлоридных каналов в эпителиальных клетках	Подобные лекарства в настоящее время проходят предварительные клинические испытания
Закупорка дыхательных путей вязкой мокротой	Кинезитерапия всех видов; назначение ДНКазы и других лекарств для разжижения мокроты	Кинезитерапия является стандартным методом лечения; ДНКазы широко применяются, подобные препараты испытываются на животных
Развитие рецидивирующих и хронических инфекций, ведущих к поражению легких	Применение антибиотиков для разрушения бактерий и антител для удаления бактерий	Антибиотики широко применяются; антитела проходят предварительные клинические испытания
Поражение тканевым иммунным ответом на бактерии	Назначение препаратов, уменьшающих вредные эффекты иммунных реакций	Стероидные противовоспалительные препараты иногда применяются, нестероидные противовоспалительные препараты (в основном ибупрофен) испытываются
Деструкция легкого	Пересадка здорового легкого	Иногда выполняется трансплантация

следует отнести дозы: 3000 ЕД липазы/кг массы тела на однократный прием пищи или более 15 000 ЕД липазы/кг массы в сутки, могут привести к развитию стриктуры толстого кишечника, которое потребует хирургического лечения [3,10].

Лечение (поздних и менее частых) осложнений МВ:

1. Полипы носа — стероиды в виде ингаляций или мазевых аппликаций. Оперативное лечение проводится только при полном перекрытии полипами носовых ходов, так как для больных МВ характерно развитие рецидивов.
2. Пневмоторакс в виде эпизода, не напряженный — покой, минимум манипуляций; повторный с признаками напряжения — плевральная аспирация или плевральный дренаж (межкостальный), плевродезис (склерозирование), реже резекция.
3. Кровотечение (легочное) — эмболизация или окклюзия кровоточащего сосуда, если нет такой возможности или отсутствует эффект, — перевязка сосуда или резекция пораженного сегмента (доли)
4. Кровотечение (из вен пищевода при синдроме портальной гипертензии) — эндоскопическое склерозирование, операции шунтирования.
5. Камни желчного пузыря — удаление пузыря, желательно через лапароскоп, что снижает шанс развития легочных осложнений, частых после абдоминальных операций.
6. Сахарный диабет — в начале возможно назначение оральных гипогликемических препаратов.

Позднее — инсулинотерапия, при этом диета больного МВ не так строга, как при сахарном диабете I и II типов, крайне важна роль диетолога.

Безусловный интерес вызывают новые направления лечения бронхолегочного патологического процесса в комплексной терапии МВ (табл.2).

Нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен), альтернирующие курсы кортикостероидов, как известно, существенно снижают воспалительную реакцию бронхиального дерева, которая приносит, у ряда больных, больше вреда, чем сам инфекционный агент [14].

В последние годы мы с успехом стали применять глюкокортикоиды, которые оказывают наиболее благоприятный эффект у детей раннего возраста с клиникой выраженной бронхиальной обструкции. В настоящее время пролонгированные альтернирующие курсы преднизолона получают около 60 больных в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, некоторые более 8 лет. Наблюдение за этими больными показывает, что они реже болеют ОРВИ, у них реже отмечаются обострения бронхолегочного процесса, они имеют более высокие показатели ФВД и лучшее физическое развитие. Однако исследования продолжаются и требуют тщательного анализа, прежде чем можно будет рекомендовать гормонотерапию в широкую медицинскую практику.

В нашей клинике применяется преднизолон *per os*, среднесуточная доза которого не превышает 0,4—0,5 мг/кг массы ребенка, при этом вся доза принимается однократно утром через день.

Представляет научный интерес применение местных кортикостероидов (будесонид, пульмокорт и др.).

Не утратили интереса амилорид, блокатор натрия, АТФ и УДФ, открывающие альтернативные хлоридные каналы; альфа-1-антитрипсин и сывороточный лейкоцитарный ингибитор протеаз, которые снижают повреждающий эффект медиаторов воспаления, в частности эндо- и экзогенной эластазы. Изучаются также препараты из группы антицитокинов, прежде всего ТНФ (фактор некроза опухоли), антиинтерлейкины — ИЛ-2, ИЛ-8. Сохраняется интерес к клиническим испытаниям "Пульмозима" (ДНК-зы) фирмы "Хоффманн ла Рош", Швейцария. Мультицентровые исследования 968 больных МВ, получавших этот препарат в течение 6 месяцев, доказали его высокую эффективность. Отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания, снижение частоты эпизодов обострений бронхолегочного процесса, что наряду с улучшением качества жизни больных способствовало увеличению средней продолжительности их жизни [9].

В США, Франции, Англии разработаны генно-инженерные подходы коррекции генетического дефекта МВ: создана генетическая конструкция, успешно корригирующая функцию мутантного гена в эпителиальной клетке от больных МВ; созданы экспериментальные модели МВ у мышей методом направленного мутагенеза. На этих "МВ"-моделях мышей доказана работоспособность генетической конструкции встроеной в ДНК адено/ретро/вирусов; начаты клинические испытания — с аденовирусами и аденоассоциированными вирусами (США, Канада) и с ДНК-липосомными комплексами (Англия, Франция) [8,10]. При этом указывается на небезопасность первого направления, возможность выработки антител к повторно вводимым вирусам. Тем не менее в нашей стране в текущем году начата работа по генной терапии МВ, рассчитанная на ближайшие 3 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И. Течение и исход муковисцидоза у детей при современных методах лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1986.
2. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. — М., 1995. — С.188.

3. Капранов Н.И. Современное состояние проблемы муковисцидоза в России // Симпозиум "Муковисцидоз-96": Материалы. — М., 1997. — С.4—12.
4. Консенсус по муковисцидозу // Мед. газета. — 1995. — № 41. — 2 июня.
5. Петрова Н.В., Капранов Н.И. Генетика, диагностика, особенности клинического течения и терапия муковисцидоза у детей // Республиканская детская клиническая больница. Науч.практ. конф., посвящ. 10-летию больницы: Материалы. — М., 1995. — С.96—97.
6. Петрова Н.В. Определение относительных частот некоторых мутаций гена CFTR и анализ гаплотипов сцепленных с ним ДНК-маркерных локусов в популяциях России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1996.
7. Потапова О.Ю. Молекулярно-генетический анализ кистозного фиброза в России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1994.
8. Dodge J., Brock D., Widdicombe J. // Cystic Fibrosis — Current Topics. — Chichester: John Wiley, 1994. — P.3.
9. Geller D., Eigen H., Fiel S. et al. Aerosolized dornase alfa in cystic fibrosis: smaller particle size may improve outcome in patients with mild obstructive lung disease // The Rationale for Early Intervention in Cystic Fibrosis: A Symposium 12-th International Cystic Fibrosis Congress: Abstracts. — Jerusalem, 1996. — P.14.
10. Hodson M., Geddes D. // Cystic Fibrosis. — London: Chapman, 1995. — P.439.
11. Kashirskaya N., Hill C., Illangovan P., Kapranov N. The relative contribution of optimal nutritional support in cystic fibrosis // J. R. Soc. Med. — 1996. — Vol.89, Suppl.27. — P.48—50.
12. Konstant M., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology // The Rationale for Early Intervention in Cystic Fibrosis: A Symposium 12-th International Cystic Fibrosis Congress: Abstracts. — Jerusalem, 1996. — P.8—9.
13. Konstant M., Hillard K., Norvell T. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol.150. — P.448—454.
14. Konstant M., Berger M. Infection and inflammation in the lung in cystic fibrosis // Cystic Fibrosis / Ed P.B.Davis. — New York: Marcel Dekker, 1993. — P.386.
15. Rommens J., Jannusi M., Kerem B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping // Science. — 1989. — Vol.245. — P.1059—1065.
16. Verlingue C., Ferec C., Kapranov N. et al. Complete screening of mutations in the coding sequence of the CFTR gene in a sample of CF patients from Russia: identification of three novel alleles // Hum. Mutat. — 1995. — Vol.113. — P.205—209.
17. Welsh M., Smith A. Cystic Fibrosis // Scientific Am. — 1995. — Dec. — P.36—43.
18. WHO / HGN / ICF(M)A. // Guidelines for the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis. — Geneva, 1996. — P.59.

Поступила 25.03.97.

Конкурс

Уважаемые коллеги!

В рамках большого научного форума — национального конгресса “Человек и лекарство” сегодня дебютирует конкурс молодых ученых-пульмонологов. Событие не эпохальное, но свидетельствующее о еще одном шаге вперед в развитии науки. Предварительный конкурсный отбор выявил высокий уровень работ. В финале представлены лучшие. Мы надеемся, что Вы разделяете наше мнение. Пожелаем участникам успеха, победителям — дальнейшей плодотворной работы на конгрессе ERS.

Академик А.Г.Чучалин

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПУЛЬМОНОЛОГОВ НА КОНГРЕССЕ “ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО”

Москва 8—12 апреля 1997 года

Председатель: академик РАМН А.Г.Чучалин
Сопредседатель: проф. Ю.К.Новиков

В финальной части конкурса участвовали 11 человек. Жюри конкурса состояло из 8 ведущих ученых, работающих в пульмонологии. Конкурс открыл председатель академик А.Г.Чучалин. Жюри заслушало 11 докладов, после каждого выступления проводилось

тайное голосование членов жюри. После подведения итогов тайного голосования сопредседатель Ю.К.Новиков огласил итоги:

- 1 место — Пальман Александр Давидович
- 2 место — Авдеев Сергей Николаевич
- 3 место — Булкина Любовь Семеновна
- 4 место — Черняк Александр Владимирович
- 5 место — Лев Наталья Семеновна

Спонсоры конкурса:

- компания “Рон-Пуленк Рорер”
- компания “Глаксо-Вэлком”
- компания “Эли Лилли”

- компания “Берингер Ингельхайм”
- компания “Замбон”
- компания “Кнолль”

© ЧЕРНЯК А.В., 1997

УДК 616.248-085.234

А.В.Черняк

БРОНХОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕМИСУКЦИНАТА САЛЬБУТАМОЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

β -агонисты являются наиболее эффективными и доступными бронхорасширяющими препаратами, действующими на гладкую мускулатуру дыхательных путей. Достижением современной фармакологической индустрии является создание новой генерации β_2 -агонистов, которые обладают пролонгированным действием. В

России стали производить β -агонист пролонгированного действия сальтос. Препарат выпускается в виде осмогенной таблетки гемисукцината сальбутамола (в дозе 6 мг), продолжительность его бронхолитического действия более 12 часов. Гемисукцинат сальбутамола производится и в виде сухой пудры сальгем.

Цель исследования: изучить влияние на гиперреактивность дыхательных путей гемисукцината салбутамола у больных с бронхиальной астмой.

Изучение влияния на бронхиальную гиперреактивность β_2 -агонистов проводилось на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ. Работа проводилась в несколько этапов:

- первый этап — изучение влияния однократного приема различных форм β_2 -агонистов: осмогенной таблетки салбута (6 мг), сухой пудры сальгема (500 мкг), ингалируемой через циклохалер;
- второй этап — исследование бронхопротективного действия сухой пудры сальгема (500 мкг) на аденозин 5'-монофосфат (АМФ)-индуцированную бронхоконстрикцию.

Обследовано 28 пациентов с бронхиальной астмой легкого течения в стадии ремиссии, которые были рандомизировано разбиты на две группы. В 1-й группе ($n=15$) изучали действие салбута, во 2-й группе ($n=13$) изучали действие сальгема. Из этой группы было отобрано 5 пациентов, которые приняли участие во втором этапе исследования. Пациентов, применявших пероральные или ингаляционные кортикостероиды или нестероидные противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия), в исследование не включали. Были обследованы больные, эпизодически принимающие ингаляционные бронходилататоры (селективные симпатомиметики короткого периода действия). Все пациенты имели удовлетворительные показатели функции внешнего дыхания (FEV_1 более 70%). Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили с помощью системы Autobox DL 6200 ("SensorMedics", USA). У всех пациентов получили ответ на гистаминовую провокацию при базовой провокационной концентрации гистамина, вызывающей падение FEV_1 на 20% ($ПК_{20}$) < 8 мг/мл. Исследование проводилось двойным слепым перекрестным плацебоконтролируемым методом. На первом этапе исходно определяли базовую $ПК_{20}$, после чего пациент принимал исследуемый препарат. Провокационный тест с гистамином повторялся через 3, 6, и 9 часов для салбута и через 1,5, 3 и 6 часов для сальгема и сальметерола. На втором этапе исходно определяли базовую провокационную концентрацию АМФ, вызывавшую падение FEV_1 на 30% ($ПК_{30}$). На следующий день за 30 минут до ингаляции АМФ с концентрацией $ПК_{30}$ пациент ингалировал сальгем или плацебо. Фармакологические ингаляционные провокационные тесты проводили методом непрерывного нормального дыхания. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test I (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Germany)* с производительностью 0,12 мл/мин.

В результате проведенного исследования на первом этапе в 1-й группе после приема таблетки салбута (6 мг) отмечалась более выраженная динамика средних

значений FEV_1 через 3, 6, 9 часов по сравнению с изменениями после приема плацебо — площадь под временной кривой изменения FEV_1 после приема салбута ($813,8 \pm 29,3\%$ должн. $\times$ ч) достоверно больше, чем после приема плацебо ($789,3 \pm 27,3\%$ должн. $\times$ ч). Изменение $\log ПК_{20}$ к гистамину через 3, 6 и 9 часов после однократного приема салбута было достоверно выше по сравнению с изменением $\log ПК_{20}$ к гистамину после приема плацебо, это соответствует увеличению среднего значения $ПК_{20}$ к гистамину после приема салбута в 2,16, 1,5 и 1,28 раза через 3, 6 и 9 часов. Максимальное увеличение $ПК_{20}$ к гистамину наблюдается через 3 часа.

Во 2-й группе также отмечалось достоверное увеличение среднего значения FEV_1 после ингаляции сальгема через 1,5 и 3 часа по сравнению с изменениями после плацебо (после ингаляции сальгема увеличилось на $10 \pm 2,4\%$, $p < 0,005$; на $6,7 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$; после ингаляции плацебо — на $1,8 \pm 1,5\%$ и на $0,4 \pm 2,1\%$ соответственно). Через 6 часов достоверных отличий не наблюдали. После ингаляции сальгема $\log ПК_{20}$ к гистамину через 1,5 часа достоверно увеличился на $0,62 \pm 0,15$ мг/мл, после плацебо — на $0,22 \pm 0,13$ мг/мл ($p < 0,05$), это соответствует увеличению среднего значения $ПК_{20}$ к гистамину в 2,1 раза после ингаляции сальгема. В других точках кривой время-эффект достоверных отличий между плацебо и сальгемом не наблюдали.

На втором этапе было показано, что максимальное падение FEV_1 после ингаляции АМФ наблюдалось в течение 30 минут. На фоне сальгема отмечалось менее выраженное падение среднего значения FEV_1 , вызванное ингаляцией $ПК_{30}$, по сравнению с падением на фоне плацебо (снижение FEV_1 после ингаляции АМФ на фоне сальгема было на 65% меньше, чем на фоне плацебо: на фоне сальгема коэффициент бронхоконстрикции после ингаляции АМФ составил $4,2 \pm 1,3\%$, на фоне плацебо $12 \pm 2,2\%$).

Выводы

1. Гемисукцинат салбутамола в виде осмогенной таблетки (6 мг) при однократном приеме обладает выраженным бронхопротективным действием в течение 9 ч, достигая своего максимума действия через 3 ч.
2. Гемисукцинат салбутамола в виде сухой пудры (500 мкг) при однократной ингаляции через циклохалер обладает выраженным протективным действием против гистамининдуцированной бронхоконстрикции в течение 1,5 ч.
3. Гемисукцинат салбутамола обладает выраженным бронхопротективным действием как против "прямых", так и против "непрямых" бронхоконстрикторных раздражителей.

Н.В.Семенова

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ СОЧЕТАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА И ПОДХОДЫ К ИММУНОКОРРЕКЦИИ

НИИ физико-химической медицины МЗ РФ

Введение

Многолетняя история изучения клинико-патогенетических аспектов бронхиальной астмы (БА) приводит к все более глубокому пониманию механизмов этой болезни. Однако совершенствование материально-технической базы и достижения современной науки, обусловившие возможность интегративного подхода к заболеваниям, выявляют необходимость трактовки новых данных, полученных на основе междисциплинарных исследований. Широко внедряемое в клиническую практику иммунологическое обследование больных БА позволяет повысить эффективность патогенетической терапии. В то же время в литературе недостаточно полно освещено состояние иммуноэндокринного звена при БА. Имеются отдельные работы, посвященные наличию аутоиммунной патологии у больных БА. Накоплен определенный статистический материал, свидетельствующий о наличии поражения щитовидной железы более чем у половины больных БА. Однако в доступной литературе данных о сочетании БА с аутоиммунным тиреоидитом крайне мало несмотря на то, что удельный вес аутоиммунного поражения среди заболеваний щитовидной железы растет. Мульти-системные влияния при сочетании патологии щитовидной железы с БА, а также присутствие в большинстве случаев поражения тимуса на фоне аутоиммунных реакций обуславливает появление полиорганной симптоматики. Аутоиммунная природа процессов в щитовидной железе проявляет себя и в отношении других органов, в частности надпочечников, реализуясь в напряжении глюкокортикоидной функции с последующим снижением адаптационных возможностей.

Вместе с тем постоянный рост встречаемости БА и заболевания щитовидной железы, в том числе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), делает необходимым изучение патологических иммунных процессов с целью более глубокого понимания их роли в патогенезе БА и характера ее течения. Необходимость изучения этой проблемы диктуется потребностью в рациональных схемах терапии для больных БА в сочетании с АИТ с целью снизить антигенную нагрузку и напряженность аутоиммунного процесса на систему иммунитета, что является одним из решающих факторов достижения клинической ремиссии.

Предмет изучения

Клинический и исследовательский опыт лаборатории иммунологии НИИ ФХМ создал основу для проведения поиска в целях выявления причин возникновения различных вариантов иммунной дисфункции: уровня иммунных комплексов, относительного и абсолютного общего количества Т-клеток и особенностей распределения их по субпопуляциям, уровней иммуноглобулинов классов А, М, G, Е, степени дисбаланса иммунологической формулы, avidности антител, показателей спонтанной и индуцированной активности интерферонов 1-го и 2-го типов. Сочетание этих изменений и особенностей клинической картины в сопоставлении с имеющейся на современном этапе теоретической базой давало основание для предположения наличия аутоиммунной патологии, в частности АИТ, у части больных БА.

Целью исследования было изучение особенностей нарушений иммунного статуса у больных БА, сочетающейся с АИТ, для разработки подходов к иммунокоррекции и последующего контроля аутоиммунного процесса.

Задачами исследования были: оценка состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, интерферонового статуса, avidности антител, уровня иммунных комплексов, антител к щитовидной железе в динамике и разработка подходов к коррекции выявленных иммунологических нарушений.

Первичный отбор больных производился по критерию наличия двух нозологических единиц (БА и АИТ) при отсутствии других сопутствующих заболеваний в стадии обострения. Обследовано 140 больных различными формами БА.

Были сформированы две группы больных. Основную (1-ю) группу составили больные БА в сочетании с АИТ, во 2-ю группу были включены больные с БА, но без АИТ и клинических признаков нарушения функции щитовидной железы.

Диагноз АИТ у больных БА верифицирован на основании следующих диагностических критериев:

- характерной картины при ультразвуковом исследовании и/или при радиоизотопном скенировании,
- высокого уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, сохраняющегося в динамике,

- наличия диагностических титров антител к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и/или микросомальной фракции щитовидной железы,
- данных пункционной биопсии щитовидной железы,
- анамнестических данных и клинической картины,
- некоторых биохимических показателей, косвенно свидетельствующих о наличии аутоиммунного процесса (ЛДГ, альбумин-глобулиновый коэффициент и др.).

Ультразвуковая картина и/или результаты скенирования щитовидной железы у больных 2-й группы были в пределах нормы, или обнаруженные изменения были диагностически незначимы.

1-я группа состояла из 31 больного (27 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 22 до 72 лет, средний возраст $47 \pm 0,8$ года. Длительность БА составляла от 2 до 27 лет (в среднем $15,5 \pm 0,31$ года). 2-ю группу составили 32 человека (22 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 21 до 68 лет, средний возраст $44,5 \pm 0,9$ года. Длительность БА в этой группе была от 3 до 22 лет (в среднем $12,5 \pm 0,25$ года).

Оценивались следующие показатели:

- уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови;
- относительное и абсолютное количество Т- и В-клеток, их субпопуляций: $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD72^+$, $CD11b^+$, $HLA-DR^+$;
- иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$);
- уровни иммуноглобулинов классов А, М, G, E;
- уровень антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и/или микросомальной фракции щитовидной железы.

Кроме того были впервые изучены:

- avidность различных видов антител,
- спонтанный и индуцированный различными митогенами синтез интерферона 1-го и 2-го типов,
- показатель соотношений DR-положительных и В-клеток ($DR^+/V_{кл}$), характеризующий степень активации субпопуляции лимфоцитов.

Использовались следующие лабораторные материалы и методы:

- подсчет субпопуляций Т- и В-клеток с использованием моноклональных антител,
- иммуноферментный метод определения антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и/или микросомальной фракции щитовидной железы,

- иммуноферментный метод определения IgE в сыворотке крови,
- определение avidности антител,
- метод определения уровня антител классов А, М, G по Манчини, спектрофотометрический метод определения уровня ЦИК в сыворотке крови,
- метод определения спонтанного и индуцированного синтеза интерферонов 1-го и 2-го типов биологическим методом по *Kirchner-Kleinike*,
- метод полимеразной цепной реакции для определения вирусоносительства в мазках из зева и в осадке мочи.

Результаты

В основной (1-й) группе АИТ выявлен у 20% больных БА. Из них у $55,3 \pm 1,1\%$ пациентов наблюдалась эндогенная БА, у $40,9 \pm 0,18\%$ — смешанная, у $3,8 \pm 0,076\%$ — экзогенная. По тяжести больные с БА распределились следующим образом: у $61,6 \pm 1,2\%$ больных астма была средней тяжести, у $38,4\%$ — тяжелая. По результатам исследования функционального состояния щитовидной железы (T_3 , T_4 , ТТГ иммуноферментным методом) у $53,9 \pm 1\%$ больных был найден гипотиреоз различной степени тяжести, у $38,4 \pm 0,8\%$ — эутиреоидное состояние, а у $7,7 \pm 0,2\%$ — тиреотоксикоз. Функция щитовидной железы у большинства больных оценивалась в период ремиссии или после купирования обострения. При этом у больных с тиреотоксикозом степень дисбаланса иммунологической формулы была выражена меньше, чем у больных с гипотиреозом. По-видимому, это обусловлено тем, что гормоны щитовидной железы, контролирующие биоэнергетический обмен клеток (в частности тироксин), оказывают выраженный эффект на формирование иммунокомпетентных клеток. Тироксин избирательно угнетает образование антигенспецифичных супрессоров и стимулирует накопление Т-хелперных клеток. В норме пролиферативное действие тироксина на лимфоидную ткань опосредовано тимусом и не зависит от влияния других эндокринных органов, ликвидирует недоразвитие клеточного иммунитета, вызванное дефицитом тиротропина, а T_3 активирует формирование иммунных комплексов. Существование специфических ядерных рецепторов для гормонов щитовидной железы на лимфоцитах человека и животных свидетельствует о возможности непосредственного участия T_3 и T_4 в регуляции иммунокомпетентных клеток. Предполагается, что повышена экспрессия гормонсвязывающих рецепторов на отдельных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток, что определяет интенсивность обмена в них и, следовательно, активацию их биологических функций. У всех больных, страдающих БА в сочетании с АИТ, выявлялись диагностически значимые титры антител к щитовидной железе, в том числе в 25% антитела обнаруживались в очень высоких титрах. Антитела к тиреоидной пероксидазе выявлены у 10% больных в низких и умеренных титрах. При применении системных кортикостероидов в период обострения БА титры антител значительно уменьшались, однако после их отмены титры антител



Рис. 1. Особенности уровня ЦИК при сочетании БА с АИТ.

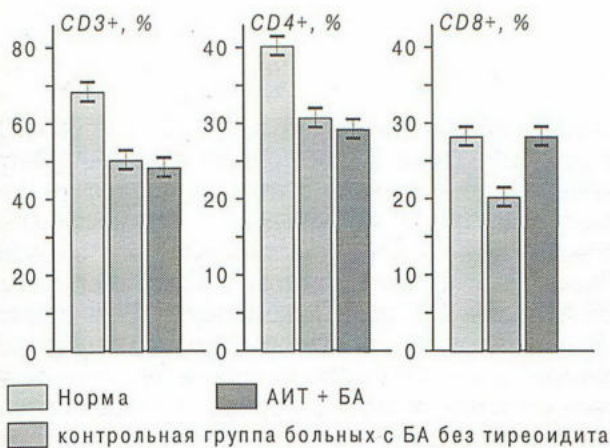


Рис.2. Субпопуляции Т-лимфоцитов при сочетании БА с АИТ.

снова возвращались к прежнему высокому уровню. На этом фоне особую диагностическую значимость приобретают другие характерные иммунологические изменения, сохраняющиеся в динамике (циркулирующие иммунные комплексы — ЦИК, уровень NK, HLA-DR).

Одним из наиболее значимых показателей, как оказалось, является уровень ЦИК в сыворотке крови. Увеличение содержания ЦИК было отмечено у всех больных основной группы, причем у большинства двух-трехкратное, сохраняющееся при обследовании в динамике (рис.1).

У всех больных основной группы (БА+АИТ) наблюдалась относительная и абсолютная Т-лимфопения (уменьшение содержания $CD3^+$ -клеток) — рис.2. У большинства больных было повышено содержание натуральных киллеров ($CD16^+$), среднее их значение составило $22,8 \pm 0,5\%$, по сравнению с группой больных БА, но без тиреоидита, где этот показатель был $15,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе у 82% больных были повышены уровни DR-положительных клеток (HLA-DR+) при нормальном содержании В-лимфоцитов и моноцитов (рис.3). Полученные результаты согласуются с гипотезой, предполагающей, что к наиболее вероятным механизмам формирования АИТ относится так называемая “случайная” мутация тиреоцита, которая активирует запрещенный клон органоспецифических Т-лимфоцитов с одновременным формированием органоспецифического иммунного ответа на тироцит, переданный Т-хелперами В-клеткам. Помимо антителозависимой цитотоксичности в поражении тироцитов участвуют периферические К-клетки, то есть дополнительно активизируются другие популяции киллеров: ЕК- и клетки, участвующие в агрессии по отношению к тироцитам. Имеются данные о том, что процентное содержание, абсолютное количество киллерных клеток коррелировало с величиной сывороточного тиреоидного гормона. В то же время сведения о роли ЕК при АИТ противоречивы. Часть авторов указывают на значительное повышение активности ЕК, другие — изменений функциональной активности ЕК при АИТ не отмечают.

Впервые использован показатель соотношения DR-положительных и В-клеток ($DR^+/V_{кл}$), характеризующий позднюю активацию Т-клеток, сохраняющийся

в динамике. Его повышение свидетельствует о наличии длительной стимуляции иммунного ответа. Этот показатель составил в группе больных БА в сочетании с АИТ 1,56, а в контрольной группе — 0,86, что в первом случае может быть обусловлено увеличением киллерной активности клеток. Коэффициент $CD4^+/CD8^+$ был 1,01 и 1,54 соответственно (см. рис.3).

У всех больных БА в сочетании с АИТ выявлено нарушение интерферонового статуса: резко снижен индуцированный митогенами синтез гамма-интерферона (в 16—8 раз), что свидетельствует о выраженной Т-клеточной недостаточности, в то время как титры альфа-интерферона были снижены не более чем в 2 раза. Указанные нарушения интерферонового статуса были более выражены у больных с обострением БА, чем у больных, находившихся в ремиссии.

Данные иммунологического обследования коррелировали с уровнем продукции различных видов антител к щитовидной железе, функциональным состоянием щитовидной железы и тяжестью БА. Так, у больных с высокими титрами антител к щитовидной железе отмечалась наиболее выраженная лимфопения, изменение коэффициентов $CD4^+/CD8^+$ и $DR^+/V_{кл}$, угнетение продукции интерферона Т-клетками и функциональная неполноценность иммуноглобулинов (70—80% низкоавидных антител).

Выявленные изменения иммунологических показателей сохранялись в динамике. Учитывая особенности нарушений иммунного статуса у больных БА в сочетании с высоким титром антител к продуктам щитовидной железы, проводилась экстракорпоральная иммуномодуляция (2 сеанса седиментационного плазмафереза) с применением иммунокорректора тимогена 200 мкг во время процедуры, после чего назначался трехнедельный курс тимогена по 100 мкг в сутки, затем назначалась поддерживающая доза по 100 мкг 2 раза в неделю. Такая схема лечения позволяла добиться не только ремиссии в течение 6—12 месяцев БА, но и снижения титров антител к щитовидной железе, уменьшения количества циркулирующих иммунных комплексов в динамике. Таким образом, больные БА и АИТ нуждаются в длительной иммунокоррекции и иммуно-реабилитирующем лечении.

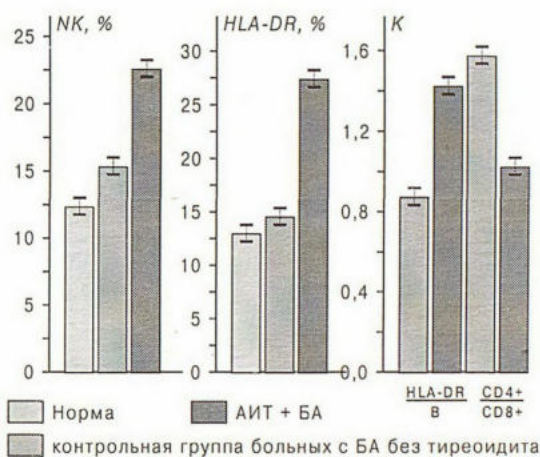


Рис.3. Особенности иммунного статуса больных при сочетании БА с АИТ.

Выводы

Следующие изменения иммунного статуса в динамике характерны для больных бронхиальной астмой в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом:

- Высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.
- Увеличение содержания естественных киллеров (CD16⁺).
- Увеличение содержания DR⁺ клеток.
- Увеличение коэффициента HLA-DR/B (>1,0), стойкое снижение коэффициента CD4⁺/CD8⁺.
- Выраженное угнетение синтеза индуцированного конканавалином-A гамма-интерферона.
- Наличие диагностически значимых титров антител к тиреоглобулину и антител к тиреоидной пероксидазе.
- Выявлено, что не у всех больных с бронхиальной астмой в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, верифицированным пункцией щитовидной железы, титры антител к щитовидной железе достигают высоких значений, так как процесс может иметь волнообразную активность.
- Достоверных различий в количестве иммуноглобулинов А, М, G не выявлено, но отмечается тенденция к снижению количества иммуноглобулинов класса G.

Рекомендации

1. Наличие повышенного содержания ЦИК, натуральных киллеров (CD16⁺), DR-экспрессирующих клеток, снижение общего количества Т-клеток (CD3⁺) в совокупности с характерными данными ультразвукового исследования щитовидной железы является показанием к проведению диагностического поиска для исключения аутоиммунного тиреоидита.
2. Определение антител к щитовидной железе у больных бронхиальной астмой рекомендуется проводить в период ремиссии и отмены системы кортикостероидов, так как на фоне их применения у больных бронхиальной астмой в период обострения титры антител к щитовидной железе временно снижаются вплоть до диагностически незначимых и тем самым могут маскировать аутоиммунный процесс; однако после отмены кортикостероидов вновь повышаются.
3. Применение у больных бронхиальной астмой с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом экстракорпоральной иммуномодуляции в сочетании с иммунокорректорами и/или стероидной пульс-терапией и последующей иммунореабилитацией позволяет подавить процесс выработки антител и достичь клинической ремиссии заболевания.

© ПЕТРОВ М.В., 1997

УДК 616.24-002-022-085.33

М.В.Петров

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЕ

Центральная клиническая больница, Москва

В 1994—1996 гг. в разных отделениях многопрофильной больницы на 1400 коек выявлено и изучено 70 эпизодов внутрибольничной пневмонии (ВП) у 70 больных. Группу сравнения составили 38 больных с внебольничной пневмонией (ВнП), лечившихся в пульмонологическом отделении клиники в тот же период времени. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту: 39 (55,71%) мужчин, 31 (44,29%) женщина — в основной группе и 22 (57,89%) мужчины, 16 (42,11%) женщин — в группе сравнения; средний возраст в основной группе — 71, 4±13,62 года, в группе сравнения — 70,55±9,72 года.

Среди сопутствующих заболеваний в обеих группах преобладала ишемическая болезнь сердца с явлениями сердечной недостаточности (72,85% в основной группе и 78,95% в группе сравнения), а среди фоновой

бронхолегочной патологии — эмфизема легких и пневмоклероз (57,14 и 76,31% соответственно).

Чаще всего лица с ВП выявлялись в терапевтических — 52, 86% (из них 12 случаев ВП у пациентов, находившихся в отделениях интенсивного лечения, что составляет 17,14% от общего числа изученных ВП) и психиатрических (28,57%) отделениях, а в 18,57% случаев в отделениях хирургического профиля. К послеоперационным пневмониям можно отнести 11 эпизодов ВП, что составляет 15,71% от всех изученных ВП.

Этиологическая верификация пневмоний осуществлена на основании данных бактериологических и серологических (на атипичные возбудители) исследований у 58 (из 70) больных с ВП и у 30 (из 38) больных с ВнП. При бактериологических исследованиях пневмоний

Таблица 1

Частота выявления различных этиологических микробных агентов при внутрибольничных и внебольничных пневмониях

Микробные агенты	Внутрибольничные пневмонии n=58			Внебольничные пневмонии n=30		
	кол-во агентов (всего 150)	n	%	кол-во агентов (всего 63)	n	%
Грамположительные	64	44	75,85	32	26	86,66
<i>Streptococcus spp.</i>	36	31	53,44	22	20	66,66
<i>Streptococcus pneum.</i>	12	10	17,24	9	9	30
<i>Staphylococcus spp.</i>	16	14	24,13**	1	1	3,33**
Грамотрицательные	72	43	74,13*	21	12	40*
<i>Neisseria spp.</i>	14	13	22,41	4	4	13,33
<i>Pseudomonas spp.</i>	15	11	18,96**	1	1	3,33**
<i>Acinetobacter spp.</i>	7	7	12,06	3	3	10
<i>Klebsiella spp.</i>	11	8	13,79	1	1	3,33
<i>Enterobacter spp.</i>	5	4	6,89	1	1	3,33
<i>Citrobacter spp.</i>	2	1	1,72	1	1	3,33
<i>Proteus spp.</i>	3	3	5,17	2	1	3,33
<i>Escherichia coli</i>	3	2	3,44	1	1	3,33
<i>Haemophilus spp.</i>	2	2	3,44	2	2	6,66
<i>Serratia spp.</i>	2	2	3,44	0	0	0
<i>Flavobacterium spp.</i>	1	1	1,72	0	0	0
<i>Xanthomonas spp.</i>	1	1	1,72	0	0	0
<i>Chlamydia trachom.</i>	4	4	6,89	4	4	13,33
<i>Legionella pneumoph.</i>	2	2	3,44	1	1	3,33
<i>Candida spp.</i>	14	12	20,68	10	10	33,33

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,05$ (при сравнении основной и контрольной групп).

всего был получен 281 штамм микроорганизмов: 198 штаммов в основной группе и 83 — в группе сравнения; при этом в диагностически значимых концентрациях всего получено: 144 штамма от 58 больных в основной группе (при посевах мокроты, смывов с бронхов, мазков с задней стенки ротоглотки, крови на стерильность) и 58 штаммов от 30 больных в группе сравнения (при посевах мокроты). Наиболее часто при пневмониях в диагностически значимых концентрациях высевались: *Streptococcus (non pneumoniae)*: от 31 (53,44%) больных с ВП и 20 (66,66%) — с ВнП, в качестве монокультуры: от 6 (10,34%) больных с ВП и 5 (16,66%) с ВнП; *Staphylococcus spp.*: от 14 (24,13%) больных с ВП, что достоверно чаще, чем среди больных с ВнП — 1 (3,33%) пациент ($p < 0,05$); *Neisseria spp.*: от 13 (22,41%) больных с ВП и 4 (13,33%) — с ВнП. Диагностически значимый рост *Candida spp.* выявлен у 12 (20,68%) больных с ВП и 10 (33,33%) с ВнП, однако в подавляющем большинстве случаев имели место ассоциации с различными бактериальными возбудителями, высеянными также в диагностически значимых концентрациях. Существенную роль в качестве возбудителей ВП сыграли неферментирующие бактерии: *Pseudomonas spp.* — 11 (18,96%) больных (из них в 4 — 6,8% — случаях в качестве единственного возбудителя) и *Acinetobacter spp.* — 7

(12,06%) больных; в группе сравнения соответственно: 1 (3,33%) и 3 (10%) больных; уровень синегнойной инфекции выявлен в группе больных с ВП достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Грамположительные микробные агенты обнаружены в несколько большем проценте случаев у пациентов с ВнП (86,66%), чем у лиц с ВП (75,85%), что, однако, не имеет статистически достоверного различия ($p > 0,1$). Грамотрицательные бактерии у достоверно большего числа больных являлись этиологическими агентами ВП (74,13%), в отличие от ВнП (40%); $p < 0,01$. Грамположительные бактерии в качестве единственных возбудителей достоверно чаще высевались при ВнП — 16 (53,33%) больных в сравнении с лицами с ВП — 15 (25,86%) больных, из них 40% случаев ВП, вызванных *Staphylococcus spp.*; $p < 0,05$. Грамотрицательные бактерии в качестве монокультуры обнаружены у 14 (24,13%) больных с ВП и 3 (10%) пациентов с ВнП ($p < 0,1$). И грамположительные, и грамотрицательные бактерии расценены как причинные микроорганизмы в 31 (53,44%) эпизоде расшифрованных ВП и 11 (36,66%) ВнП ($p = 0,1$). При серологических исследованиях сыворотки крови на атипичные возбудители обнаружены диагностически значимые титры антител: к *Chlamydia trachomatis* в 4 (6,89%) случаях ВП и 4 (13,33%) — ВнП; к *Legionella pneumophila*

Наиболее частые этиологические микробные агенты ВП различных категорий больных

ВП в отделениях интенсивного лечения n=9		Послеоперационные пневмонии n=10		ВП в психиатрических отделениях n=14	
<i>Streptococcus (non pneumoniae)</i>	77%	<i>Pseudomonas spp.</i>	40%	<i>Streptococcus (non pneumoniae)</i>	64%
<i>Pseudomonas spp.</i>	44%	<i>Streptococcus (non pneumoniae)</i>	40%	<i>Staphylococcus spp.</i>	28%
				<i>Neisseria spp.</i>	28%

в 2 (3,44%) случаях ВП и 1 (3,33%) — ВнП (во всех этих случаях имелись и полученные при бактериологических исследованиях диагностически значимые концентрации других микроорганизмов).

В табл.1 представлены данные по частоте выявления различных микроорганизмов, которые на основании результатов бактериологических и серологических исследований признаны этиологическими микробными агентами ВП и ВнП, а в табл.2 — спектр этиологических микробных агентов ВП, которые встречались с повышенной частотой у различных категорий больных (лиц, находившихся в отделениях интенсивного лечения, психиатрических отделениях и пациентов с послеоперационными пневмониями).

В рамках изучения проблемы внутрибольничных инфекций в разных отделениях многопрофильной больницы (гнойной хирургии, отделениях интенсивного лечения и других) в 1995—1996 гг. обследовано 45 больных в возрасте от 21 года до 87 лет с госпитальными инфекциями различных видов: раневой, кожи и мягких тканей, мочевого, бронхолегочной (14 больных с ВП из основной группы), кровотока, глаз. Осуществлено микробиологическое изучение полученных от пациентов 85 госпитальных грамотрицательных штаммов с определением минимальных ингибирующих концентраций, чувствительности широкого спектра антибио-

тиков посредством постановки E-test. Чаше всего этиологическими агентами госпитальных инфекций являлись: *Pseudomonas spp.* (34,1%), *E.coli* (15,3%), *Proteus spp.* (15,3%), *Acinetobacter spp.* (11,8%), *Klebsiella spp.* (9,4%), *Enterobacter spp.* (5,8%). Из 39 штаммов энтеробактерий (*E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*) отмечено наибольшее число устойчивых штаммов к пиперациллину (20), цефуроксиму (26) и гентамицину (19), а также к комбинациям: амоксициллин / клавуланат (19), пиперациллин / тазобактам (14) и триметоприм / сульфаметоксазол (14); наряду с этим обнаружена высокая чувствительность многих штаммов к имипенему (29), амикацину (32), цефтазидиму (31), ципрофлоксацину (35), цефтриаксону (30), цефотаксиму (31). Из 39 штаммов неферментирующих бактерий (*Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*) наибольшее количество резистентных штаммов получено к гентамицину (26), пиперациллину (25), ципрофлоксацину (23), цефтриаксону (34), цефуроксиму (38) и цефотаксиму (36), а также к комбинациям: триметоприм / сульфаметоксазол (36), амоксициллин / клавуланат (37), пиперациллин / тазобактам (26); при этом многие штаммы оказались чувствительными к имипенему (28) и амикацину (24).

© ВОЛКОВА Н.В., 1997

УДК [616.12-008.331.1-06:616.233-007.271]-085.225.2

Н.В.Волкова

ПРИМЕНЕНИЕ НОРВАСКА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИСТЕМНОЙ И ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ

Кафедра внутренних болезней № 5 ММСИ

В настоящее время все больше внимания уделяется вопросам взаимоотношения системной и легочной артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), взаимному влиянию нарушений гемодинамики и функции внешнего дыхания (ФВД), возможности их медикаментозной коррекции.

В целях уменьшения системной и легочной гипертензии у 48 больных с БА и ХОБ, имеющих мягкую и умеренную степени артериальной гипертензии, повышенное давление в легочной артерии, применен норваск — 5—10 мг в сутки в течение месяца.

В зависимости от преобладания системной или легочной гипертензии больные были разделены на две

Динамика исследуемых показателей под влиянием норваска

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, мм рт.ст.	182,25±2,9***	152,0±2,4***	160,2±5,3***	131,31±2,8***
ДАД, мм рт.ст.	101,5±2,5***	97,25±2,5***	98,63±6,3***	87,0±1,9***
Станд. откл. САД, мм рт.ст.	43,5±2,0***	18,2±4,5***	27,6±3,2***	14,9±4,6***
Станд.откл. ДАД, мм рт.ст.	34,3±2,5***	14,2±4,0***	22,7±2,6***	12,3±2,8***
ЛАД ср, мм рт.ст.	24,7±1,47***	16,8±1,6***	41,6±4,01***	26,3±3,7***
КДО ЛЖ, мл	128,5±36,8*	116,0±10,62*	128,4±23,9*	133,5±38,9*
ФВ ЛЖ, мл	68,3±10,39*	69,1±2,97*	62,5±12,7*	63,6±3,8*
ОО, % от должн.	139,3±23,7**	115,5±8,15**	145,5±19,1**	126,4±10,6**
ОО/ОЕЛ, % от должн.	130,9±6,04**	109±3,63**	116,9±12,8**	116,2±3,88**
ОФВ ₁ , % от должн.	32,3±7,2**	42,4±1,3**	26,4±4,5**	30,9±2,61**
R tot, % от должн.	182,8±3,96**	143,2±2,48**	202,8±4,29**	160,0±2,07**
pO ₂ , мм рт.ст.	70,5±3,8*	75,5±6,32*	56,2±4,7*	54,5±5,61*
ОПСС, дин·с·см ²	1656,7±63,6***	1355,2±91,0***	1969,0±26,8***	1440,0±24,5***

Примечание. * — $p > 0,1$, ** — $p < 0,05$, *** — $p < 0,02$.

группы. Характерно, что у больных с преобладанием системной гипертензии (1-я группа) давность возникновения системной гипертензии в среднем вдвое превышала давность таковой у пациентов с преобладанием легочной гипертензии (2-я группа), а давность легочного заболевания у пациентов 2-й группы была больше практически в два раза.

По данным суточного мониторирования (таблица) можно отметить снижение САД на $16,57 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$) в 1-й группе и $18,18 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$) во 2-й, ДАД на $12,7 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$) в 1-й группе и $11,59 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) во 2-й. При этом у пациентов 1-й группы стандартное отклонение от средних величин составило в среднем $20 \pm 4,3$ мм рт.ст. для САД и $16 \pm 5,4$ мм рт.ст. для ДАД. У пациентов 2-й группы стандартное отклонение от средних суточных величин составило в среднем $14,8 \pm 5,2$ мм рт.ст. для САД и $13,7 \pm 2,1$ мм рт.ст. для ДАД, что соответствует норме стандартного отклонения всех четырех показателей. Среднее давление в легочной артерии (ЛАД ср.) снизилось на $32,38 \pm 1,7\%$ ($p < 0,02$) в 1-й и $36,53 \pm 1,9\%$ ($p < 0,02$) во 2-й группе.

Внутрисердечная гемодинамика в процессе лечения практически не менялась. Было отмечено достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ на $1,2\%$ в 1-й группе и $1,8\%$ во 2-й. Конечный диастолический объем ЛЖ достоверно уменьшился на 9% в 1-й и возрос на 4% во 2-й группе.

Остаточный объем (ОО) и отношение остаточного объема к общей емкости легких (ОО/ОЕЛ) уменьшились на $17 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$) и $16,73 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) соответственно в 1-й группе, в то время как во 2-й структура общей емкости легких практически не изменилась, хотя имела тенденция к уменьшению остаточного объема, он достоверно уменьшился на $12,1 \pm 2,1\%$. Было отмечено увеличение ОФВ₁ на $31,26 \pm 2\%$ ($p < 0,05$)

в 1-й группе и $17,1 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$) во 2-й, хотя бронхиальное сопротивление снизилось в обеих группах одинаково — на $22 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). У 5 пациентов наблюдалось увеличение бронхиального сопротивления и ухудшение бронхиальной проходимости, что было расценено нами как компенсаторная реакция на изменение перфузии легких и снижение ЛАД ср. У этих же больных было отмечено незначительное снижение парциального давления кислорода крови, хотя в целом у пациентов обеих групп снижения рО₂ крови отмечено не было.

Что касается механизма гипотензивного действия, то, по нашему мнению, снижение системного АД происходит за счет уменьшения ОПСС. Так, у пациентов 1-й группы наблюдалось снижение ОПСС на $18,32 \pm 0,9\%$ ($p < 0,02$), а у пациентов 2-й группы на $26,6 \pm 1,4\%$ ($p < 0,02$).

Из побочных явлений у 4 больных было отмечено появление отеков голеней в первую неделю лечения, у 2 ощущение жара и приливов к лицу и неинтенсивных головных болей через 2—3 часа после приема препарата, проходящие в течение 3 часов. Эти же больные отмечали побочное действие в острой лекарственной пробе с коринфаром, однако степень его была более выраженной.

Данные нашего исследования доказывают эффективность норваска в лечении системной и легочной гипертензии у хронических пульмонологических больных, причем более выраженный гипотензивный эффект у пациентов 2-й группы свидетельствует о большей эффективности препарата в условиях гипоксической вазоконстрикции. Кроме того, четкое снижение ЛАД ср. у пациентов 2-й группы при менее выраженном изменении показателей ФВД позволяет говорить о норваске, как о прямом легочном вазодилататоре.

В.П.Гирихиди

ПЛАЗМАФЕРЕЗ КАК СРЕДСТВО, ПОВЫШАЮЩЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИБС

Кафедра внутренних болезней № 5 Московского медицинского стоматологического института

В условиях современной жизни клиническая медицина все чаще сталкивается с проблемой поиска терапевтического подхода к сочетаниям различных нозологий. Ишемическая болезнь сердца и хронические обструктивные заболевания легких являются наиболее часто встречаемой комбинацией болезней, которые осложняют течение друг друга, что в результате приводит к ранней инвалидизации и смерти.

Задачами исследования являлись: оценка влияния однократного и курсового применения плазмафереза на клиническое состояние, функцию внешнего дыхания, гемодинамику, реологию крови у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС и сравнение с обычным лечением; сравнительная оценка эффективности плазмафереза у больных в зависимости от преобладания в клинической картине ХОЗЛ или ИБС.

Обследовано 78 больных с сочетанием стабильной формы стенокардии и хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой. Больных разделили на две группы по принципу ведущей нозологии. 1-ю группу (40 человек) составляли больные с ведущей в клинической картине ИБС, во 2-й группе (38 человек) на первом плане была легочная патология. Каждая группа состояла из основной подгруппы (базисная

терапия+плазмаферез) и контрольной (только базисная терапия). Плазмаферез осуществлялся ручной методикой. Замещение удаленной плазмы производилось реополиглюкином и 0,9% раствором NaCl.

При анализе изменений исследуемых показателей (таблица) обращает на себя внимание, что улучшение сократительной функции миокарда, вентиляционной способности легких, а также реологических свойств крови после плазмафереза были более выражены, чем в контрольных подгруппах. Причем основной терапевтический эффект достигался уже после первой процедуры, в то время как последующие сеансы носили закрепляющий характер. Предпринятая нами попытка применения плазмафереза у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС привела к положительным сдвигам в клинической картине, проявившимся выраженным уменьшением бронхообструктивного и стенокардитического синдромов, что в конечном итоге позволило снизить дозировку и кратность приема бронхолитических и антиангинальных препаратов. Клинически наибольшая эффективность курсового применения плазмафереза отмечена у больных с преобладанием ХОЗЛ, что объясняется снижением концентрации ЦИК и уменьшением бронхиальной обструкции. Однако у больных с преобла-

Т а б л и ц а

Динамика исследуемых показателей

Показатели	Преобладание ХОЗЛ					Преобладание ИБС				
	Контрольная подгруппа		Основная подгруппа			Контрольная подгруппа		Основная подгруппа		
	до лечения	после лечения	до лечения	после 1-го П/Ф	в конце курса	до лечения	после лечения	до лечения	после 1-го П/Ф	в конце курса
ОФВ ₁ , л	2,25±0,4	2,5±0,5	2,12±0,32	2,67±0,45	3,14±0,27**	3,06±0,36	3,08±0,36	2,73±0,33	2,8±0,33	3,23±0,38**
Общее бронхиальное сопротивление, Кпа с/л	0,8±0,05	0,5±0,05	0,75±0,07	0,43±0,03	0,35±0,04*	0,47±0,05	0,5±0,06	0,45±0,04	0,42±0,05	0,40±0,02*
Жизненная емкость легких, л	3,05±0,63	3,32±0,65	3,09±0,23	3,45±0,26	3,66±0,40*	3,43±0,37	3,42±0,36	3,35±0,39	3,42±0,39	3,43±0,42*
Остаточный объем легких/общая емкость легких, %	55,3±2,34	53,6±2,32	57,6±3,04	43,3±2,86	40,4±2,75**	40,3±2,33	40,3±2,43	43,6±2,75	38,7±2,56	38,4±2,56**
Сердечный индекс, л мин/м ²	3,54±0,33	3,32±0,32	3,70±0,34	3,73±0,35	3,88±0,36**	2,74±0,28	3,05±0,31	2,86±0,24	3,28±0,21	3,68±0,25*
Функция выброса, %	52±2,85	55±3,12	56±2,84	58±2,82	58±2,85	41±2,86	43±2,78	42±3,24	54±3,42	56±3,33**
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	40,2±3,62	38,4±3,54	42,2±2,85	28,4±2,17	21,0±2,05**	28,2±2,42	26,1±2,34	30,1±2,53	22,2±2,43	18,3±2,38**
vA/vE	0,7±0,03	0,9±0,02	0,8±0,02	1,1±0,04	1,2±0,03	0,5±0,04	0,6±0,06	0,6±0,05	1,1±0,04	1,5±0,05
Вязкость крови, сПз	3,6±0,45	4,3±0,64	3,7±0,34	3,6±0,40	3,6±0,41*	5,8±0,43	4,9±0,44	5,6±0,32	4,2±0,28	3,7±0,30*
Вязкость плазмы, сПз	1,4±0,33	1,4±0,35	1,5±0,28	1,4±0,24	1,3±0,22*	2,1±0,38	1,9±0,42	1,9±0,27	1,4±0,24	1,4±0,23*
Фибриноген, мг/д л	4,0±0,34	4,3±0,62	3,8±0,22	3,2±0,19	3,0±0,17	4,8±0,11	4,6±0,22	5,1±0,34	3,0±0,34	2,7±0,29
ЦИК, ед.опт.пл.	70±2,54	67±2,78	68±2,43	51±2,31	50±2,32***	42±2,57	48±2,79	49±3,21	47±3,24	46±3,22***

данием ИБС также отмечены выраженные реологические и гемодинамические эффекты, благоприятно влияющие на течение сочетанной патологии.

Таким образом, применение плазмафереза является

патогенетически обоснованным методом, повышающим эффективность общепринятой медикаментозной терапии, что свидетельствует о необходимости его более широкого применения в клинической практике.

© САМСОНОВА М.В., 1997

УДК 616.24-002-091+616.24-003.4-004-085

М.В.Самсонова

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Муковисцидоз — полиорганный экзокринопатия, в основе которой лежит нарушение транспорта ионов хлора эпителиальными клетками, что приводит к формированию густого вязкого секрета. В бронхолегочной системе это приводит к развитию воспалительного процесса с привлечением большого числа полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ).

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение структурных и функциональных особенностей ПЯЛ крови и бронхоальвеолярных смывов (БАС) взрослых больных муковисцидозом.

Основную исследуемую группу составили 8 взрослых больных муковисцидозом, для группы контроля были выбраны 6 лиц без патологии органов дыхания. В качестве материала для исследования были использованы бронхоальвеолярные смывы и кровь больных муковисцидозом и кровь исследуемых контрольной группы.

В работе были использованы цитохимический, цитоферментохимический, цитоспектрофотометрический, хемилюминесцентный и морфометрический методы исследования.

При оценке кислородонезависимой системы ПЯЛ крови выявлено умеренное снижение числа лизосомально-катионных белков в клетках больных муковисцидозом. При этом в ПЯЛ БАС содержание лизосомально-катионных белков было достоверно выше.

При оценке содержания миелопероксидазы в клетках крови больных муковисцидозом, характеризующей состояние кислородозависимой бактерицидной системы ПЯЛ, не обнаружено снижения активности по сравнению с контрольной группой, однако отмечена тенденция к повышению числа клеток с высокой активностью фермента.

При исследовании хемилюминесценции ПЯЛ периферической крови у больных муковисцидозом обнаружена тенденция к повышению реакции "кислородного взрыва". В то же время в БАС больных муковисцидозом хемилюминесцентный ответ ПЯЛ был значительно ниже. Поведение ПЯЛ в различных осмотических средах при муковисцидозе и в контрольной группе практически не отличалось. Как при гиперос-

мотическом сжатии, так и при гипоосмотическом набухании клеток в контрольной группе и при муковисцидозе наблюдалась выраженная дозовая зависимость ингибирования интенсивности хемилюминесценции, индуцированной β -форболовым эфиром, по сравнению с условиями изоосмоса (320 мосМ).

При морфометрической оценке ПЯЛ крови было выявлено, что площадь клеток и цитоплазмы в группе больных муковисцидозом достоверно меньше, чем в контрольной группе, с одновременным увеличением ядерно-цитоплазматического отношения (таблица). При помещении клеток в различные осмотические среды было показано, что площадь клетки и площадь цитоплазмы при муковисцидозе достоверно меньше, чем у здоровых доноров, как в гипо-, так и в гиперосмотической среде. При этом гипоосмотическое набухание было более выражено в ПЯЛ при муковисцидозе и составило 45% по сравнению с изоосмотическим состояни-

Т а б л и ц а

Морфометрия ПЯЛ крови в различных осмотических средах

	Контроль	p	Муковисцидоз
Изоосмос			
Площадь клетки	48,18±1,37	<0,001	32,93±1,17
Площадь цитоплазмы	27,42±1,35	<0,001	15,71±0,99
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,83±0,06	<0,01	1,22±0,08
Гипоосмос			
Площадь клетки	59,21±3,25	<0,001	47,79±2,20
Площадь цитоплазмы	30,89±2,01	<0,01	23,42±1,31
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,98±0,05		1,11±0,07
Гиперосмос			
Площадь клетки	29,09±0,66	<0,01	26,20±1,12
Площадь цитоплазмы	13,91±0,07	<0,01	11,45±1,13
Ядерно-цитоплазматическое отношение	1,17±0,07		1,06±0,007

ем, в контроле же наблюдали увеличение площади клетки лишь на 23%. Однако в гиперосмотической среде сжатие ПЯЛ, выделенных из крови, было выше в группе контроля и составляло 40% от их размеров в изоосмотической среде, тогда как при муковисцидозе площадь клетки уменьшалась приблизительно на 20% (см.табл.).

Таким образом, проведенное комплексное исследование функционального состояния ПЯЛ свидетель-

ствует о полноценности бактерицидных систем нейтрофилов. Меньший размер клеток при муковисцидозе, возможно, объясняется быстрым их созреванием, связанным с постоянным привлечением ПЯЛ в очаг воспаления. Особенности поведения нейтрофилов в гипо- и гиперосмосе, по-видимому, следует объяснять адаптационным приспособлением к измененным условиям осмотичности среды в очаге воспаления при муковисцидозе.

© КАРПУШКИНА А.В., 1997

УДК 616.248-053.2-085.357.45.032.23

А.В.Карпушкина

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Клиника детских болезней ММА им.И.М.Сеченова

В современной стратегии лечения бронхиальной астмы (БА) у детей уделяется большое внимание купированию хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе. Наиболее мощным противовоспалительным эффектом обладают кортикостероиды. Целью нашего исследования было изучить эффективность ингаляционного кортикостероида (ИКС) флунизолид-гемигидрат (ингакорт) у детей с тяжелым течением БА. В исследование было включено 40 детей в возрасте от 2,5 до 15 лет. Длительность заболевания в среднем составила $10,85 \pm 7,2$ года. Детям до 5 лет ИКС назначался в дозе 500 мкг в сутки (1 вдох 2 раза в день), старше 6 лет — 1000 мкг (2 вдоха 2 раза в день). При необходимости больные получали бронхолитики (β_2 -агонисты, метилксантины), 80% пациентов в начальный период обострения преднизолон назначался парентерально в течение 1—2 дней. 4 детей получали преднизолон внутрь в максимальной дозе 35 мг.

У 80% больных на 5—7-й день лечения ингакортом исчезали приступы удушья, уменьшался кашель, хрипы в легких, у остальных — на 2-й неделе терапии. После короткого курса лечения ИКС, в течение 1—3 месяцев, у 2 больных проявлений БА не отмечалось в течение 1—2 лет, у 8 детей существенно уменьшились частота и тяжесть обострений. 14 (35%) детей лечились ИКС в течение 4—6 месяцев в связи с неустойчивым состоянием и возобновлением приступов астмы. Продолжительность ремиссии в этой группе возрастала до 4—6 (10) и 8 месяцев (4). В последующем детям назначали длительный курс кромогликата натрия. 16 (40%) пациентам требовался непрерывный прием ИКС от 1 до 3 лет, так как при отмене препарата через 2—3 дня возникало обострение. Такая тактика позволила контролировать течение заболевания. У 3 детей на фоне лечения ингакортом отменен преднизолон, у 1 — сохранялась поддерживающая доза 7,5 мг.

У большинства детей (85%) нормализация бронхиальной проходимости отмечалась к 3—4-й неделе

лечения ингакортом (таблица).

Не выявлено депрессивного влияния ингакорта на функцию надпочечников даже при длительном применении. У большинства пациентов показатели свободного кортизола в крови и 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в крови и моче были в пределах нормы. Кортизол до лечения $326 \pm 34,1$ нмоль/л, 11-ОКС в крови $199 \pm 21,3$ нмоль/л, 11-ОКС в моче $221,9 \pm 15,6$ нмоль/л; через 1 год после непрерывного лечения ИКС: $371,1 \pm 25,8$; $229 \pm 22,6$; $202,4 \pm 24,5$ нмоль/л соответственно.

Побочные проявления мы наблюдали у 4 детей: осиплость голоса (1), исчезнувшую самостоятельно через 2—3 дня, кандидоз слизистой рта (1), желудка (2). Применение нистатина и полоскание рта привело к исчезновению симптомов молочницы.

Таким образом, наше исследование показало, что ингакорт является эффективным ИКС для лечения тяжелой бронхиальной астмы у детей. Длительность базисной противовоспалительной терапии астмы тяжелого течения должна составлять не менее 6 месяцев. Не выявлено системного действия ингакорта при применении его в дозе 1000 мкг в сутки. Местные побочные эффекты минимальны, частота их не зависит от длительности приема.

Таблица

Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей с БА через 1 мес. лечения ингакортом в % от должного ($M \pm m$)

	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	МОС ₇₅	МОС ₂₅
До лечения	$78,3 \pm 3,5$	$74,8 \pm 3,51$	$58,6 \pm 3,5$	$63,6 \pm 3,5$
После лечения	$103,5 \pm 2,7^*$	$102 \pm 2,5^*$	$86 \pm 2,8^*$	$86,5 \pm 3,5^*$

Примечание. * — $p < 0,001$.

Н.С.Лев

НЕЙРОПЕПТИДЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Отдел пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ

Бронхиальная астма является заболеванием, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей.

В последние годы было доказано, что в формировании воспалительного процесса в бронхах имеют значение нейрогенные механизмы с участием нейропептидов. Нейропептидам придается также существенная роль в развитии реакций гиперчувствительности дыхательных путей и бронхоконстрикции при астме.

В этой связи существенный интерес представляло установление уровня нейропептидов в плазме крови у детей, страдающих бронхиальной астмой, в различные периоды заболевания. Исследование в подобной постановке выполнялось в педиатрии впервые.

Как показали проведенные исследования уровень нейропептидов определялся периодом заболевания, его тяжестью, характером терапевтических воздействий. В период приступов увеличивалось содержание субстанции Р — основного медиатора нехолинергических нервов, вызывающего нейрогенное воспаление (рис.1). Как известно, нейрогенное воспаление усугубляет воспалительный процесс в дыхательных путях при астме, обусловленный реактинзависимой реакцией. В этот же период снижался уровень вазоактивного интестинального пептида (ВИП) — медиатора неадренергических нервов, обладающего бронхолитическим эффектом (рис.2).

Таким образом, эти данные подтверждают правомерность концепции о роли нейрогенного воспаления в развитии бронхиальной астмы у детей.

Следует подчеркнуть, что в работе была также показана роль опиоидного нейропептида — бета-эндорфина при бронхиальной астме у детей. Показано, что приступный период бронхиальной астмы сопровождается увеличением содержания бета-эндорфинов в плазме крови (рис.3). Наиболее высокий уровень бета-эндорфинов в плазме крови был отмечен в приступном периоде при тяжелой астме, особенно у детей, имевших последствия перинатальной патологии нервной системы. Возрастание в приступном периоде содержания в плазме крови бета-эндорфинов у детей с тяжелой астмой не сопровождалось адекватным повышением АКТГ и кортизола в сыворотке крови. Это могло

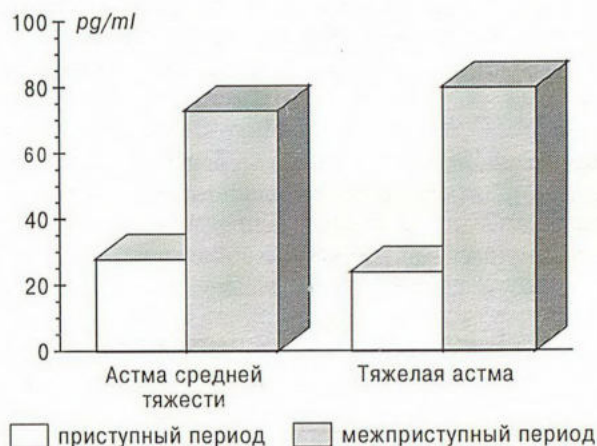


Рис.2. Уровень ВИП в плазме крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и периода заболевания.

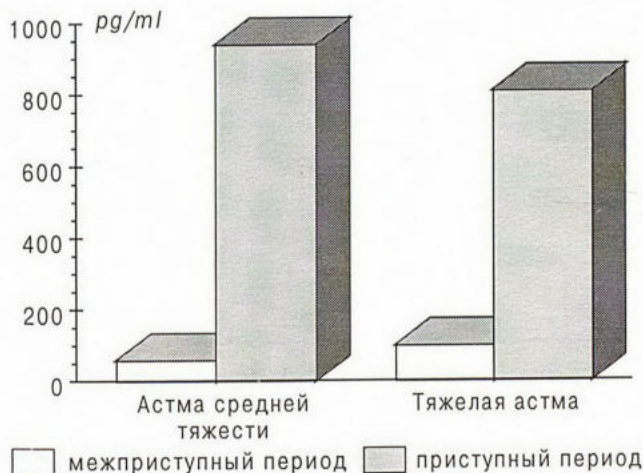


Рис.1. Уровень вещества Р в плазме крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и периода заболевания.

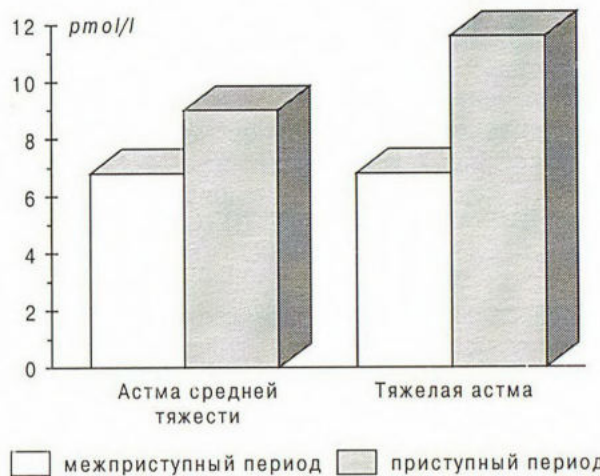


Рис.3. Уровень бета-эндорфинов в плазме крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и периода заболевания.

способствовать развитию глюкокортикоидной недостаточности и формированию гормонозависимой бронхиальной астмы.

Факт участия нейропептидов в патогенезе бронхиальной астмы создает перспективы для разработки принципиально новых лекарственных воздействий.

© АВДЕЕВ С.Н., 1997

УДК 616.24-008.46-036.11-085.816

С.Н.Авдеев

СРАВНИТЕЛЬНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) является одним из самых частых и тяжелых осложнений хронического обструктивного заболевания легких — ХОЗЛ (Derenne J.-P., 1988).

Прогноз у пациентов с ОДН очень серьезный: внутригоспитальная летальность достигает 29—38% (Muir J.P., 1993). Потребность в интубации трахеи (ИТ) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных с ОДН на фоне обострения ХОЗЛ может достигать 54% (Asmundsson T., 1974). Однако ИТ связана с развитием таких тяжелых осложнений, как нозокомиальные пневмонии, синуситы, сепсис, травмы гортани и трахеи, стенозы и кровотечения из верхних дыхательных путей (Stauffer J., 1981). Эти осложнения вносят существенный вклад в неблагоприятный исход ОДН: у больных ХОЗЛ, находящихся на ИВЛ, число смертельных исходов увеличивается с каждым днем — от 42% в первые сутки вентиляции до 75% на седьмые сутки (Knauss W.A., 1989). Пациенты, успешно “пережившие” ИТ и ИВЛ, часто сталкиваются с новой проблемой — “отлучением” от респиратора (Burns S.M., 1995).

В конце 80-х гг. для длительной вентиляции больных со стабильной тяжелой дыхательной недостаточностью был предложен новый метод респираторной поддержки — неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) при помощи носовых и лицевых масок (Kirby G.R., 1987; Ellis E.R., 1987; Bach J.R., 1987; Leger P., 1987). В 90-х гг. появились первые сообщения, посвященные применению НВЛ у больных с ОДН (Brochard L., 1990; Elliott M.W., 1990; Meduri U.G., 1991; Pennock B.E., 1991).

Нашей целью явилось проведение сравнительного контролируемого проспективного исследования эффективности НВЛ у больных с ОДН на фоне обострения ХОЗЛ. Задачами исследования было сравнение влияния НВЛ и “стандартной” терапии на число смертельных исходов, потребность в интубации трахеи/трахеостомии, частоту развития осложнений, длительность пребывания в стационаре.

В исследование были включены 58 больных с ХОЗЛ, диагноз был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики (Consensus Statement of the European Respiratory Society, 1995). Критерием включения в исследование являлось наличие 3 из 5 признаков: 1) $pH < 7,35$; 2) $PaCO_2 > 60$ мм рт.ст.; 3) частота дыхательных движений (ЧДД) в покое > 25 в минуту; 4) признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс); 5) $PaO_2 < 50$ мм рт.ст. при дыхании воздухом комнаты (21% O_2). Пациенты исключались из исследования при: 1) остановке дыхания; 2) нарушении сознания; 3) нестабильной гемодинамике; 4) наличии факторов, препятствующих применению маски, — обильная секреция мокроты, рвота; 5) отсутствии кооперации с пациентом или при желании пациента прекратить участие в исследовании.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы по 29 человек в каждой: 1-я

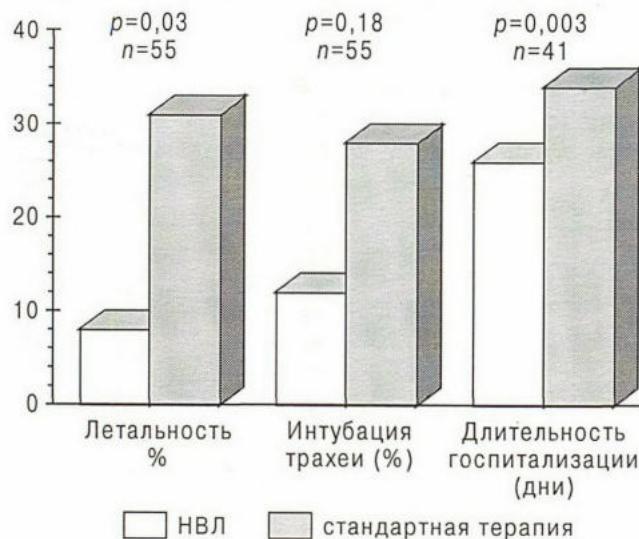


Рис. 1. Влияние НВЛ на смертность, потребность в интубации трахеи и длительность госпитализации.

группа (основная, группа НВЛ), где проводилась "стандартная" терапия в сочетании с НВЛ; 2) 2-я группа (контрольная, "стандартная"), где проводилась только "стандартная" терапия. Стандартная терапия включала: кислород через носовые канюли со скоростью 1—5 литров в минуту, бронхолитики через небулайзер, антибиотики, кортикостероиды и эуфиллин внутривенно, гепарин подкожно, муколитики перорально и через небулайзер, диуретики и растворы, при необходимости — ИТ и ИВЛ. Перевод пациента на "инвазивную" ИВЛ осуществлялся по следующим показаниям: нарушение уровня сознания, нарушение гемодинамики ($AD_{сист} < 70$ мм рт.ст.; $ЧСС < 50$ /мин), отсутствие эффекта от проводимой терапии, ухудшение функциональных показателей (нарастание уровня гиперкапнии более чем на 10 мм рт.ст., адидоза — снижение рН более чем на 0,1).

Неинвазивная вентиляция легких проводилась при помощи респиратора BiPAP S/T-D® (*Respironics, Inc. Murrysville, США*) в режиме Spontaneous (S) и в режиме Spontaneous/Timed (S/T). Дополнительно через порт маски подавался кислород со скоростью, необходимой для поддержания насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2) $> 90\%$. Взаимосвязь пациент — респиратор осуществляли при помощи носовых масок (*Respironics, Inc. Murrysville, PA*), при наличии большой утечки потока через рот применяли подбородочные ремни или лицевые маски (*SealFlex, King System, США*, и *Respironics, Inc. Murrysville, PA*). НВЛ проводили сеансами 1,5—3 часа с перерывами на 0,5—1,5 часа, минимальный срок вентиляции в течение суток — 8 часов. НВЛ прекращали при условии стабилизации состояния пациента: во время самостоятельного дыхания — $ЧДД < 24$; $pH > 7,35$; $SaO_2 > 90\%$ при подаче кислорода со скоростью менее 3 л/мин; $ЧСС < 110$ в мин.

Пациентам 1-й группы проводилась НВЛ в режиме pressure support + EPAP у 19 больных и в режиме pressure-controlled (S/T) — у 10 больных; носовые маски использовались у 21 больного и лицевые маски — у 8 больных. Как правило, лицевые маски и режим S/T применяли у наиболее тяжелых пациентов — с более выраженными явлениями энцефалопатии, при развитии выраженной утечки потока и при плохой кооперации с медицинским персоналом. Общая продолжительность НВЛ составила 29 ± 25 дня (1—8 суток). Трое пациентов отказались от НВЛ из-за плохой адаптации к маске или к процедуре вентиляции и были исключены из исследования.

Интубация трахеи была выполнена у 3 (11,5%) пациентов в 1-й группе и у 8 (27,5%) пациентов во

2-й группе. Разница в числе ИТ между двумя группами оказалась статистически недостоверной ($p=0,18$) — рисунок.

Летальные исходы чаще наблюдались у пациентов в группе "стандартной" терапии — 9 (31,0%) больных, из них 5 находились на ИВЛ. В группе НВЛ умерли 2 (7,7%) больных, один из них находился на ИВЛ. Различие оказалось статистически достоверным ($p=0,03$).

Осложнения, развившиеся при лечении пациентов обеих групп, были в основном связаны с проведением инвазивной или неинвазивной вентиляции. Число осложнений было значительно выше во 2-й группе ($p=0,03$) и они носили более тяжелый характер (пневмония, сепсис, шок), приводя к летальному исходу. Осложнения, связанные с проведением НВЛ, — раздражения глаз, носа, заложенность в ушах, аррозия кожи мостика носа не требовали прекращения вентиляции и носили транзиторный характер. Более тяжелые осложнения у пациентов 1-й группы (пневмония, отек гортани) были связаны с проведением ИВЛ после отсутствия эффекта от неинвазивной вентиляции.

Длительность пребывания больных в стационаре также существенно различалась между двумя группами ($p=0,003$). В группе больных НВЛ продолжительность госпитализации составила $25,5 \pm 7,4$ дня (15—40 дней), а в группе "стандартной" терапии $33,9 \pm 9,7$ дня (20—53 дня). Большое влияние на сроки госпитализации оказало различие в числе ИВЛ между двумя группами больных, так как сама процедура ИВЛ, связанные с ней осложнения и сложное отлучение от вентиляции значительно удлиняют период стационарного лечения больных.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что использование НВЛ у пациентов с ОДН, развившейся на фоне обострения ХОЗЛ, хорошо переносится, имеет небольшое число побочных эффектов и позволяет существенно улучшить прогноз таких больных. В большинстве доступных на сегодня работ успеха при назначении НВЛ пациентам ХОЗЛ удавалось достигнуть в 51—91% (*Ambrosino N., 1995*). В нашем исследовании благоприятный эффект НВЛ — то есть доля выживших больных и тех больных, кому не проводилась ИТ, — отмечен в 84,6% случаев.

Таким образом, применение НВЛ может рассматриваться как терапия первой линии у больных ОДН на фоне обострения ХОЗЛ. НВЛ уменьшает летальность таких пациентов, количество и тяжесть осложнений, длительность пребывания больных в стационаре и имеет тенденцию к снижению числа проведения ИТ и традиционной ИВЛ.

А.Д.Пальман

ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ АПНОЭ ВО СНЕ И ЕГО ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета ММА им.И.М.Сеченова

Синдром апноэ во сне (САС) можно определить как патологическое состояние, при котором у больного возникают множественные кратковременные остановки дыхания во время сна. У части пациентов с САС возникает легочная гипертензия (ЛГ), что в дальнейшем ведет к формированию хронического легочного сердца и правосердечной недостаточности. До настоящего времени остаются не совсем ясными причины, приводящие к возникновению ЛГ у больных с САС, и не разработаны подходы к ее коррекции у этой категории больных.

Целью исследования было выявить частоту ЛГ у больных с САС, факторы, влияющие на ее формирование, а также динамику давления в легочной артерии (ДЛА) у этих пациентов в результате лечения методом дыхания с постоянным положительным давлением воздуха во время сна (ДППДВ) и блокатором ангиотензинпревращающего фермента капотеном.

Всем больным проводились общее клиническое и лабораторное обследование, исследование показателей функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ₁) и газотранспортной функции крови (рО₂ и рСО₂) в состоянии бодрствования.

ДЛА измерялось методом эхооплерикардиографического исследования по *A.Kitabatake et al.* (1983). Больные считались имеющими ЛГ при ДЛА > 20 мм рт. ст.

Для диагностики нарушений дыхания во время сна использовался монитор "MESAM-4" (ФРГ) с регистрацией сатурации кислорода и автоматической компьютерной обработкой данных. Эпизод десатурации определялся как падение сатурации кислорода на 4% и более от исходного уровня длительностью более 10 секунд. Диагноз САС ставился при индексе десатурации (ИД) более 10 эпизодов за час сна. Ростовые отношения также автоматически рассчитывались в рамках этой программы и выражались в виде индекса Брока в процентах от должного.

Нами было обследовано 63 пациента с факторами риска САС (48 мужчин и 15 женщин в возрасте $51,6 \pm 10,4$ года с индексом Брока $138 \pm 30\%$ от должного), у 33 из которых имелись сопутствующие хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ). В результате проведенного обследования САС был диагностирован у 44 (70%) больных (ИД 36 ± 19 эпизодов в час), которые образовали основную группу, а 19 (30%) пациентов составили группу сравнения.

ЛГ в группе больных с САС встречалась существенно чаще, чем в группе больных без САС (79 и 53% соответственно). Величина ДЛА в основной группе также была достоверно выше, чем в группе сравнения ($28,5 \pm 8,2$ и $23,4 \pm 7,5$ мм рт.ст. соответственно; $p < 0,05$). В обеих группах частота ЛГ была большей в подгруппах с сопутствующими ХНЗЛ, но величина ДЛА внутри групп у больных с ХНЗЛ и без ХНЗЛ достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Была выявлена зависимость величины ДЛА у пациентов с САС от ИД ($r = 0,85$; $p < 0,05$), рО₂ в состоянии бодрствования ($r = -0,86$; $p < 0,05$) и индекса Брока ($r = 0,78$; $p < 0,05$).

Лечение методом ДППДВ проводилось у 21 пациента. 3 (14%) больных отказались от лечения из-за его субъективной непереносимости. У остальных 18 (86%) больных лечение было эффективным и привело к устранению или существенному уменьшению выраженности дыхательных расстройств во время сна.

ДЛА исследовалось в динамике у 14 пациентов и достоверно снизилось у 10 (72%) больных с $30,9 \pm 9,0$ до $23,8 \pm 7,2$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), достоверно повысилось у 3 (21%) с $21,7 \pm 2,4$ до $29,6 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и не изменилось у 1 (7%) пациента.

Терапию капотеном получали 19 пациентов — 13 с САС и 6 без САС. ДЛА в динамике исследовалось у 16 больных (10 с САС и 6 без САС).

ДЛА в подгруппе с САС снизилось у 9 больных с $29,0 \pm 6,8$ до $21,8 \pm 7,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и не изменилось у 1. В подгруппе без САС ДЛА снизилось у 5 пациентов с $28,0 \pm 8,9$ до $21,7 \pm 9,0$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) и не изменилось у 1. Степень снижения ДЛА в подгруппах с САС и без САС достоверно не различалась (на 26 ± 16 и $27 \pm 17\%$ соответственно; $p > 0,05$).

Таким образом, ЛГ является частым осложнением у больных с САС, особенно при наличии у них сопутствующих ХНЗЛ. Величина ДЛА зависит в первую очередь от тяжести САС, выраженности гипоксемии в состоянии бодрствования и степени ожирения.

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым САС патогенетическая терапия методом ДППДВ является также и основным способом коррекции ЛГ. При отсутствии показаний к его применению, непереносимости или недостаточной эффективности методом выбора для снижения ДЛА может явиться назначение препаратов из группы блокаторов ангиотензинпревращающего фермента.

РУЛИД®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

Р О К С И Т Р О М И Ц И Н

НОВЫЙ ОРАЛЬНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ДЕТЕЙ



КОНТРОЛИРУЕМАЯ СИЛА ЭФФЕКТИВНОГО МАКРОЛИДА



- ПРЕВОСХОДСТВО ПО СРАВНЕНИЮ
С КЛАССИЧЕСКИМИ МАКРОЛИДАМИ
В ОТНОШЕНИИ БИОДОСТУПНОСТИ
И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
- ПОДТВЕРЖДЕННОЕ ЭФФЕКТИВНОЕ
ДЕЙСТВИЕ НА ВСЕ МИКРООРГАНИЗМЫ,
ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ
ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА И КОЖНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- ИСКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Курс лечения успешно прошли 60 миллионов пациентов,
взрослых и детей, более чем в 80 странах мира

Хёхст Мэрион Руссель

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК [616.248+616.5-002-056.3+616.995.122]-07:616.155.35-07

А.Б.Берестецкий, И.В.Лещенко, Е.К.Бельтюков, С.Д.Попова, И.А.Кардашина

РАЗЛИЧИЯ СВОЙСТВ ЭОЗИНОФИЛОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ОПИСТОРХОЗОМ

АОЗТ МТФ "Авиценна", МО "Новая больница", г.Екатеринбург

THE DIFFERENCES OF CHARACTERISTICS OF BLOOD EOSINOPHILS IN PATIENTS AFFECTED
WITH BRONCHIAL ASTHMA, ATOPIC DERMATITIS AND OPISTHORCHIASIS

A.B.Berestetzky, I.V.Leshenko, E.K.Beltukov, S.D.Popova, I.A.Kardashina

Summary

E-rosette formation by low-density (LDE) and high-density (HDE) eosinophils was studied in sheep erythrocytes. The group of patients revealed a 4—17 times greater quantity of LDE than the healthy group. HDE demonstrated a much smaller difference. The very high rosette-forming capacity of LDE in the patient group exceeded that of the control group 11- to 24-fold. Incubation of patients' LDE with adrenalin and obsidan revealed tolerance of adrenergic stimulation and blockade. The rosette-forming capacity of patients' HDE did not differ spectacularly from the control group's, though its HDE incubation with adrenalin resulted in a stronger suppression of rosette formation, while the adrenergic blockade considerably increased the number of rosette-forming eosinophils. Patients' native serum demonstrated a capacity to strongly increase the quantity of rosette-forming HDE in healthy persons. This capacity was far greater pronounced in BA patients. BA and atopic dermatitic patients revealed a more pronounced abnormality of eosinophilic characteristics, while these numerical and qualitative characteristics in chronic opisthorchiatic patients were somewhere in between the sick and healthy groups.

Резюме

Исследовалось Е-розеткообразование эозинофилов низкой плотности (ЭНП) и высокой плотности (ЭВП) с эритроцитами барана. Число ЭНП у больных было значительно выше, чем у здоровых (в 4—17 раз), но содержание ЭВП различалось в меньшей степени. Отмечена очень высокая розеткообразующая способность ЭНП больных, превосходящая контрольную в 11—24 раза. Инкубация ЭНП больных с адреналином и обзиданом выявила толерантность к адренергической стимуляции и блокаде. ЭВП больных по розеткообразующим свойствам сравнительно мало отличались от ЭВП здоровых, но в контроле инкубация ЭВП с адреналином в большей степени подавляла розеткообразование, а адренергическая блокада значительно увеличивала число розеткообразующих эозинофилов. Нативная сыворотка больных обладала способностью значительно увеличивать число розеткообразующих ЭВП здоровых лиц, более выраженной у больных БА. В большей степени аномальность свойств эозинофилов прослеживалась у больных БА и атопическим дерматитом, у больных хроническим описторхозом число и свойства эозинофилов занимали промежуточное положение между больными и здоровыми.

В настоящее время имеется большой фактический материал, свидетельствующий о значении эозинофилов как важного звена патогенеза бронхиальной астмы (БА), а также целого ряда заболеваний, сопровождающихся эозинофилией крови и тканевой эозинофилией. Изучены антигельминтное действие эозинофилов, их роль в модуляции реакций гиперчувствительности и участие в формировании хронического воспалительного

процесса [10,19—21]. Показано, что состав эозинофилов крови неоднороден, существует по крайней мере две субпопуляции этих клеток [12,17,18]. Вместе с тем остаются нерешенными многие вопросы, например, связанные с избирательностью поражения различных систем и органов у больных, объединенных общим симптомом — эозинофилией крови. В самом деле, у лиц с одинаковым уровнем эозинофилии крови разви-

ваются совершенно различные по клинике болезни бронхов, легких, сердца и сосудов, кожи и другие [14,22,23].

Цель работы заключалась в выделении эозинофилов высокой плотности (ЭВП) и эозинофилов низкой плотности (ЭНП) и сравнительном исследовании их рецепторной активности у больных БА, atopическим дерматитом (АД) и хроническим описторхозом (ХО).

Выбор групп сравнения был обусловлен умеренной эозинофилией крови, присущей этим заболеваниям.

Материалы и методы

Исследование проводилось у 9 больных atopической БА среднетяжелого течения в фазе обострения заболевания (средний возраст в группе 37 ± 3 года), у 29 больных АД в фазе обострения (средний возраст 26 ± 3 года) и у 15 больных ХО с гепатопанкреатическим синдромом или бессимптомным течением (средний возраст 31 ± 7 лет). Контрольную группу составили 24 здоровых донора (средний возраст 25 ± 2 года).

Описторхоз — природноочаговое заболевание, вызванное трематодой *Opisthorchis felinus*, распространенное среди жителей Обь-Иртышского бассейна (Тюменская область и северо-восток Свердловской области). Диагноз устанавливался по данным копрологического исследования и/или исследования дуоденального содержимого. Выбор этой категории больных был обусловлен тем, что нередко инвазия описторхом предшествует формированию у них БА или АД, или усугубляет течение этих заболеваний [3,5].

Выделение эозинофилов производилось на трех градиентах плотности фиколла (молекулярная масса 400 000) и 35% раствора верографина: 1,082; 1,092 и 1,115 г/см³. Кровь из вены набирали утром натощак в центрифужную пробирку объемом 20 мм³ с гепарином из расчета 0,1 мм³ на 10 мм³ крови и помещали в термостат при температуре 37°C на 30 мин. Отстоявшуюся лейкоцель собирали в силиконированную центрифужную пробирку и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 20 мин. Осадок разводился 3 мл питательной среды 199 и осторожно ресуспендировался. Смесь инкубировалась 15 мин при 20°C. В центрифужную пробирку насливался градиент фиколла-верографина плотностью 1,082; 1,092 и 1,115 г/см³. На градиент плотности осторожно насливалась лейкоцель и центрифугировалась 35 мин при 1500 об/мин. Клетки над выбранными градиентами плотности собирались пипеткой. Все три фракции вносились в отдельные пробирки и отмывались средой 199 три раза.

Реакция Е-розеткообразования. В центрифужные пробирки вносилось по 0,1 мм³ взвеси эозинофилов с градиентом плотности менее 1,115 г/см³ и более 1,115 г/см³ и по 0,1 мм³ 0,5% взвеси эритроцитов барана. У больных часть эозинофилов предварительно инкубировали с 0,05 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида и с 0,05 мл 0,1% раствора обзидана. У здоровых доноров эозинофилы помещались в пять пробирок: 1) с 0,05 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, 2) с 0,05 мл 0,1% раствора обзидана,

3) с нативной сывороткой больных БА, 4) с нативной сывороткой больных АД и 5) с нативной сывороткой больных ХО. Пробирки центрифугировали 3 мин при 1000 об/мин и инкубировали 15 мин при 22°C. Затем во все пробирки добавляли по 0,1 мл 3% раствора глютаральдегида и инкубировали 5 мин при комнатной температуре. Клетки осторожно ресуспендировали и отмывали 0,9% раствором хлорида натрия, надосадочную жидкость сливали и готовили нативные мазки, окрашенные по методу Романовского-Гимзы. В реакции розеткообразования учитывали только эозинофилы, присоединявшие 3 и более эритроцитов барана.

Результаты

Выделение ЭНП на градиенте плотности фиколла-верографина менее 1,115 г/см³ обнаружило значительное преобладание абсолютного числа этих клеток в крови больных по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокое значение получено у больных с АД ($132,62 \pm 26,9$ на 1000 клеток), затем у больных БА ($96 \pm 30,81$) и у больных ХО ($34,27 \pm 9,08$). У здоровых лиц абсолютное число ЭНП было достоверно ниже, чем в сравниваемых группах, — всего $7,55 \pm 2,46$ на 1000 клеток (табл.1). У больных ХО количество ЭНП оказалось достоверно ниже, чем у больных АД ($p < 0,01$).

Абсолютное количество ЭВП в целом отразило ту же тенденцию: $263,31 \pm 27,55$ на 1000 клеток у больных АД, $198,33 \pm 43,16$ у больных БА, $153,87 \pm 33,06$ у больных ХО и $148,18 \pm 22,23$ в контрольной группе, при этом у здоровых и больных ХО число ЭВП оказалось также достоверно меньше, чем у больных АД (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$) — см. табл.1.

Реакция спонтанного Е-розеткообразования с эритроцитами барана выявила значительную активность Е-рецепторов ЭНП больных: у больных АД $21,6 \pm 3,7\%$ ЭНП образовывали розетки, $18,3 \pm 5,6\%$ ЭНП у больных

Таблица 1

Абсолютное количество эозинофилов низкой (ЭНП) и высокой плотности (ЭВП) в крови больных бронхиальной астмой, atopическим дерматитом, хроническим описторхозом и у здоровых лиц (на 1000 клеток)

N	Группа	n	Количество ЭНП (M±m)	Количество ЭВП (M±m)
1	БА	9	96,83±30,81*	177,00±62,14
2	АД	29	132,62±26,90*	263,34±27,55*
3	ХО	15	34,27±9,08*	153,87±33,06
4	Контроль	24	7,55±2,46	148,18±22,23
	p	1—4	<0,05	>0,05
		2—4	<0,01	<0,01
		3—4	<0,01	>0,05
		1—2	>0,05	>0,05
		1—3	>0,05	>0,05
		2—3	<0,01	<0,05

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

БИОПАРОКС®

ФУЗАФУНЖИН

ИНФЕКЦИИ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Уникальный ингаляционный препарат,
обладающий антимикробными
и противовоспалительными свойствами*

4 пероральные ингаляции и
4 ингаляции через каждый
носовой ход
4 раза в день

7 основных
показаний
к применению

синусит

ринит

фарингит

тонзиллит

ларингит

трахеит

бронхит

МЕСТНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА ВСЕХ УРОВНЯХ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА



103109, Москва,
Газетный пер., 17/9
Тел.: (095) 234 3866
Факс: (095) 234 3299



ТАЙЛЕД®

а теперь и новый

ТАЙЛЕД® МИНТ

ПРЕПАРАТ ПЕРВОГО ВЫБОРА ДЛЯ БАЗИСНОЙ
ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕТЕЖЕЛОЙ АСТМЫ

*Для пациентов
старше 5 лет*

**Преимущества
синхронера**

▲ Эффективность

▲ Визуальный контроль

▲ Приятный вкус

*Для пациентов
младше 5 лет*



Простой режим дозирования: **2** ингаляции 2 раза в день
(При необходимости дозировка может быть увеличена до 2 ингаляций 4 раза в день)

Таблица 2

Количество розеткообразующих эозинофилов (РОЭ) низкой плотности у больных бронхиальной астмой, atopическим дерматитом, хроническим описторхозом и у здоровых лиц (в %)

N	Группа	n	РОЭс (M±m)	РОЭа (M±m)	РОЭо (M±m)
1	БА	9	18,3±5,6*	14,0±3,8*	—
2	АД	29	21,6±3,8*	12,0±3,0*	22,7±6,0*
3	ХО	15	10,4±2,4*	8,9±2,7*	10,1±2,5*
4	Контроль	24	0,9±0,7	0,1±0,1	3,5±1,7
	p	1—4	<0,01	<0,001	—
		2—4	<0,001	<0,001	<0,01
		3—4	<0,001	<0,01	<0,05
		1—2	>0,05	>0,05	—
		1—3	>0,05	>0,05	—
		2—3	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание: РОЭс — спонтанное розеткообразование эозинофилов; РОЭа — розеткообразование эозинофилов, инкубированных с адреналином; РОЭо — розеткообразование эозинофилов, инкубированных с обзиданом (в группе больных БА тест не проводился); * — различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

БА и 10,4±2,4% ЭНП у больных ХО, в то время как только менее 1% ЭНП здоровых обладали способностью формировать розетки (табл.2).

Напротив, если ЭВП у больных сравниваемых групп существенно не отличались по своей розеткообразующей активности от ЭНП, то в группе доноров 12,2±1,4% ЭВП формировали розетки и сравнительно мало отличались по этому показателю от ЭВП больных (см.табл.2).

Предварительная инкубация ЭНП с раствором адреналина обнаружила разную степень подавления Е-рокеткообразующей активности у больных. Наиболее заметно снизилось число розеткообразующих клеток у больных АД (с 21,6±3,8 до 12,0±3,0% ЭНП), однако разница статистически недостоверна ($p>0,05$). В то же время у больных БА и ХО адреналин практически не влиял на розеткообразование ЭНП. Несмотря на видимое резкое уменьшение числа розеткообразующих ЭНП в контрольной группе после инкубации с адреналином (с 0,9±0,7 до 0,1±0,1% клеток), то есть в 9 раз, статистически разница оказалась недостоверной из-за слишком малого числа здоровых лиц, у которых было выявлено спонтанное розеткообразование.

Инкубация с раствором обзидана почти в 4 раза увеличила число розеток, образуемых ЭНП здоровых доноров (с 0,9±0,7 до 3,5±1,7%), однако разница также статистически недостоверна. Вместе с тем адренергическая блокада не повлияла на розеткообразование у ЭНП больных АД и ХО (у больных БА этот тест не проводился) — см.табл.2.

Следует отметить, что в более ранних исследованиях с меньшим числом наблюдений вообще не удавалось обнаружить феномен розеткообразования у ЭНП здоровых лиц. Среди 24 здоровых доноров лишь

у двоих ЭНП образовывали розетки с эритроцитами барана. После инкубации с адреналином число розеток в одном случае уменьшилось с 13% до 0, в другом — с 8 до 3%. Адренергическая блокада раствором обзидана стимулировала розеткообразование как у этих лиц (соответственно до 21 и 28% клеток), так и еще у двоих доноров (с 0 до 11 и 21% ЭНП). Малое число контрольных исследований, в которых ЭНП образовывали розетки, делает затруднительными статистические сопоставления с группой больных. Однако важно отметить, что ЭНП здоровых людей обнаруживают тенденцию к значительно большей чувствительности к адренергической стимуляции и блокаде, чем ЭНП больных.

Своеобразно изменялась розеткообразующая активность ЭВП. Среди больных наибольшее подавление розеткообразования адреналином обнаружено у страдающих ХО - в этой группе число розеток снизилось с 10,8±2,2 до 3,7±1,7% ($p<0,05$), затем у больных АД (с 18,7±2,0 до 11,9±1,9%, $p<0,05$) и больных БА (с 20,1±4,9 до 12,5±6,5%, $p>0,05$). Наибольший супрессивный эффект вновь наблюдался у ЭВП здоровых доноров (уменьшение числа розеткообразующих клеток с 12,2±1,4 до 2,7±1,0%, $p<0,001$), то есть почти в 5 раз (табл.3).

ЭВП здоровых также более активно отреагировали на инкубацию с обзиданом - число розеток возросло до 22,6±2,3% ($p<0,001$). У больных АД также достоверно увеличилось число розеткообразующих эозинофилов (с 18,7±2,0 до 30,4±4,3%; $p<0,05$), тогда как у ЭВП больных ХО наметилась лишь тенденция к увеличению числа розеткообразующих клеток (у больных БА тест не проводился).

Инкубация ЭВП здоровых лиц с нативной сывороткой больных обнаружила наиболее выраженный

Таблица 3

Количество розеткообразующих эозинофилов (РОЭ) высокой плотности у больных бронхиальной астмой, atopическим дерматитом, хроническим описторхозом и у здоровых лиц (в %)

N	Группа	n	РОЭс (M±m)	РОЭа (M±m)	РОЭо (M±m)
1	БА	БА	20,1±4,9	12,5±6,5	—
2	АД	29	18,7±2,0	11,9±1,9*	30,4±4,3*
3	ХО	15	10,8±2,2	3,7±1,7*	14,2±2,2
4	Контроль	24	12,2±1,4	2,7±0,1**	22,6±2,3**
	p	1—4	>0,05	>0,05	—
		2—4	>0,05	<0,001	>0,05
		3—4	>0,05	>0,05	<0,05
		1—2	>0,05	>0,05	—
		1—3	>0,05	>0,05	—
		2—3	<0,05	<0,01	<0,01

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению со спонтанным Е-рокеткообразованием; ** — $p<0,001$ по сравнению со спонтанным Е-рокеткообразованием.

Таблица 4

Количество розеткообразующих эозинофилов (РОЭ) высокой плотности у здоровых лиц после инкубации с сывороткой больных бронхиальной астмой (РОЭсба), атопическим дерматитом (РОЭсад) и хроническим описторхозом (РОЭсхо) в %

Показатель	n	Количество РОЭ	p
РОЭ	24	12,2±1,4	
РОЭсба	4	57,8±9,5**	<0,001
РОЭсад	6	23,0±4,2*	<0,05
РОЭсхо	6	24,9±5,8*	<0,05

Примечание. * — ** — p достоверно по сравнению со спонтанным розеткообразованием.

эффект на розеткообразование со стороны сыворотки больных БА (с 12,2±1,4 до 57,7±9,5%, $p<0,001$), превышающий аналогичный эффект обзидана почти в 2,5 раза. Сыворотки больных АД и ХО также стимулировали розеткообразование ЭВП здоровых значительно слабее (соответственно до 23,0±4,2 и до 24,9±5,8% клеток; $p<0,05$) — табл.4.

Дискуссия

Несмотря на значительное число работ, посвященных роли эозинофилов в патогенезе заболеваний, сопровождающихся эозинофилией крови, многие аспекты этой проблемы не ясны. Совершенно очевидно, что высокий уровень эозинофилии крови в целом отражает тяжесть заболевания [2,13,21] и эозинопенический эффект терапии, в частности глюкокортикоидами, эффективность проводимого лечения [2,6,16]. Вместе с тем взаимосвязь абсолютного числа эозинофилов крови и степени тяжести проявлений заболевания не имеет прямой зависимости. Этим объясняется противоречивый характер работ, в которых авторы пытались установить корреляционные связи между уровнем эозинофилии крови и отдельными проявлениями болезни, поддающимися количественной оценке. Так, если одни авторы обнаружили сильную корреляционную связь между величиной эозинофилии крови и степенью нарушений функции внешнего дыхания у больных БА [1,8], то в других исследованиях такой связи выявить не удалось [4]. Идея такой взаимосвязи послужила предпосылкой для поиска оптимальных режимов лечения больных, степень эффективности которых могла быть количественно определена абсолютным числом эозинофилов крови. Однако в разных публикациях по этой проблеме абсолютное число эозинофилов крови, отражающее адекватность проводимой терапии, варьировало в широких пределах [2,16]. Это обстоятельство приводит к мысли, что общая эозинофилия периферической крови, вероятно, недостаточно информативна. Хорошо известно, что эозинофилы способны инактивировать многие факторы, вызывающие воспаление [21]. По-видимому, неоднородность пула эозинофилов больных приводит к про-

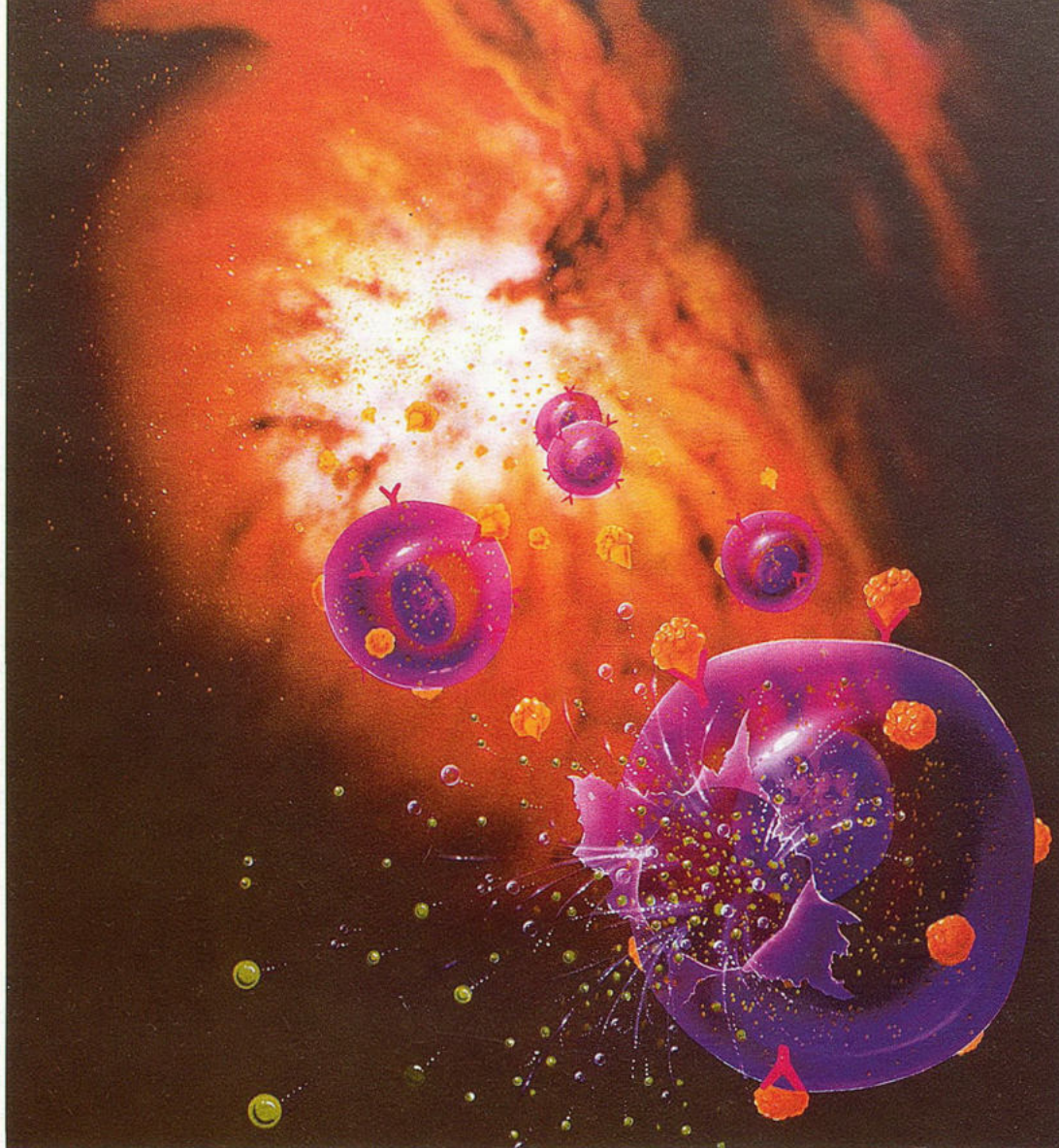
тиворечивым результатам исследований, так как ЭНП и ЭВП могут играть совершенно различную роль в патогенезе заболеваний, сопровождающихся одинаковой общей эозинофилией крови. Сведения, полученные в сравнительном изучении ЭВП и ЭНП больных с эозинофилией крови, позволяют считать, что имеют место по крайней мере два типа клеток, объединенных способностью окрашиваться эозином, но совершенно различных по морфологическим и функциональным свойствам [7,18], резистентности к проводимой терапии [15] и, вероятно, тропности к различным тканям.

В нашем исследовании мы коснулись лишь одного аспекта этой проблемы — гетерогенности функциональной активности Е-рецепторов ЭВП и ЭНП у больных БА, АД и ХО, объединенных общим симптомом эозинофилии крови. Выбор сравниваемых групп определялся нередким сочетанием этих заболеваний. В частности, заболевание ХО нередко предшествует формированию кожных симптомов и бронхиальной обструкции, а у детей с АД впоследствии часто присоединяется БА.

В известной степени эта концепция подтвердилась в настоящем исследовании. У больных с ХО количественные и качественные характеристики ЭНП и ЭВП во всех тестах занимали промежуточное положение между здоровыми и больными БА и АД. Аномальность свойств Е-рецепторов эозинофилов, и прежде всего ЭНП, была наиболее отчетливой в группе больных БА и АД, и пока не представляется возможным объяснить этот феномен.

Интересным представляется и то обстоятельство, что ЭНП больных во всех группах оказались практически одинаково резистентны к стимуляции адреналином в отличие от эозинофилов здоровых лиц (уменьшение числа розеток почти в 9 раз). Напротив, адренергическая блокада обзиданом, повысившая розеткообразование у ЭНП здоровых почти в 4 раза, не оказала никакого эффекта на состояние Е-рецепторов больных. ЭВП больных также отличались от ЭВП здоровых по своему ответу на адренергическую стимуляцию и блокаду, то есть и ЭВП у исследованных больных не оказались тождественны ЭВП здоровых по степени экспрессии рецепторов, обуславливающих присоединение эритроцитов барана. Если предположить обратно пропорциональный характер активности адренергических рецепторов и Е-рецепторов клеток [8], то полученные результаты свидетельствуют о выраженном дисбалансе в системе аденилатциклаза — 3,5-цАМФ во всех сравниваемых группах больных, в том числе без явных поражений кожи и бронхов, более значительном у ЭНП, в меньшей степени — у ЭВП.

Нерешенным остается вопрос о происхождении ЭНП. Есть предположения, что они представляют собой молодые незрелые формы эозинофилов, преждевременно поступившие в сосудистое русло из костного мозга или уже зрелые эозинофилы, реактивирующиеся под влиянием внешних причин [9]. Выраженная стимуляция розеткообразующей активности эозинофилов здоровых лиц, инкубированных с нативной сывороткой больных, позволяет высказаться в пользу



КестинTM

эбастин

Новый антигистаминный
препарат с уникальной
возможностью гибкого
дозирования при
полном отсутствии
седативного эффекта



 **RHÔNE-POULENC RORER**

101000, Москва, Уланский пер., д. 5.
Тел. (095) 926 57 11/12/13/14/15/16. Факс (095) 926 57 10

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ

СПИРАМИЦИН



R 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей - быстро и полностью

**сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения**

**великолепные
клинические результаты**

безопасность пациента



 **RHÔNE-POULENC RORER**

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период полуабсорбции составляет 20 минут). После приема внутрь 6 млн МЕ препарата пик его концентрации в крови наблюдается через 1,5-3 ч; период полувыведения составляет приблизительно 8 ч. РОВАМИЦИН не проникает в спинномозговую жидкость, однако хорошо диффундирует в слюну и ткани, а также в молоко матери, в связи с чем применение его кормящими женщинами не рекомендуется. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Препарат метаболизируется в печени и выводится через желчные протоки, кишечник и почки (10-14%). **ПОКАЗАНИЯ:** Применение РОВАМИЦИНА рекомендовано в оториноларингологии, бронхопульмонологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки 1,5 млн МЕ по 16 шт. в упаковке; таблетки 3 млн МЕ по 10 шт. в упаковке; флаконы с лиофилизированным порошком 1,5 млн МЕ для внутривенного введения.

второй гипотезы. Кроме того, в тех относительно редких случаях, когда ЭНП здоровых лиц обладали способностью образовывать розетки с эритроцитами барана, их реакция на стимуляцию или блокаду адренорецепторов разительно отличалась от реакции ЭНП больных. Это может свидетельствовать о том, что по своей физиологической сущности ЭНП больных имеют иную природу, чем ЭНП здоровых. По-видимому, у больных аллергическими заболеваниями в сыворотке крови имеются факторы, трансформирующие свойства эозинофилов и придающие им патогенные свойства, которые обуславливают аутоагрессию против различных тканей хозяина.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более углубленных исследований роли ЭНП и ЭВП в патогенезе аллергических заболеваний, которые могут раскрыть пока неясные стороны их медикаментозной терапии.

Выводы

1. Абсолютное число ЭНП у больных БА, АД и ХО значительно выше, чем у здоровых. Количество ЭВП у больных также выше, но недостоверно.
2. Эозинофилы больных отличаются толерантностью к адренергической стимуляции и блокаде, более выраженной у ЭНП.
3. Эозинофилы больных представлены двумя неоднородными в функциональном отношении пулами: ЭНП больных резко отличаются по розеткообразующей способности от ЭНП здоровых, в то время как различия ЭВП больных и здоровых значительно меньше.
4. В большей степени аномальность розеткообразующей активности эозинофилов прослеживается у больных БА и АД. Эозинофилы больных ХО занимают промежуточное положение.
5. Нативная сыворотка больных обладает способностью увеличивать розеткообразующую активность эозинофилов у здоровых лиц, в большей степени выраженной у больных БА и практически одинаковой у больных АД и ХО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и их морфологические и функциональные свойства при лечении бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1996.— № 3.— С.54—57.
2. Берестецкий А.Б. Опыт применения адекватных по эозинофильному тесту доз кортикостероидов в комплексном лечении больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1989.
3. Куделя Л.М. Бронхиальная астма и описторхоз — взаимотягачущие заболевания // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 6-й: Сборник резюме.— Новосибирск, 1996.— С.366.— № 1394.
4. Мармолевская Г.С., Берестецкий А.Б., Сергеева Л.Н. О роли эозинофилов при бронхиальной астме // Тер.арх.— 1989.— № 5.— С.91—94.
5. Попова С.Д. Анализ популяции эозинофилов и других лейкоцитов периферической крови при обострении атопического дерматита и хроническом описторхозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Челябинск, 1994.
6. Baigelman W., Chodosh S., Pizzuto D., Cuples L.A. Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma // Am. J. Med.— 1983.— Vol.75, № 6.— P.929—936.
7. Capron M., Jonault T. IgE receptors on human eosinophils and eosinophil heterogeneity // Ann. Inst. Pasteur Immunol.— 1986.— Vol.137, № 3.— P.371—374.
8. Dahl R., Venge P., Olsson I. Variations of blood eosinophils and eosinophil cationic protein in serum in patients with bronchial asthma: studies during inhalation challenge test // Allergy.— 1978.— Vol.33, № 4.— P.211—215.
9. Fukuda T., Dunnette S.L., Reed C.E. et al. Increased number of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.132, № 5.— P.981—985.
10. Gleich G.J. The function of eosinophils // Ann. Inst. Pasteur Immunol.— 1986.— Vol.137D, № 1.— P.136—141.
11. Jondal M. Использование теста розеткообразования с эритроцитами барана в качестве маркера человеческих Т-лимфоцитов // Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика / Под ред. Дж.Натвига, П.Перлманна, Х.Вигзелля: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1980.— С.130.
12. Kauffman H.F., Van der Belt B., deMonchy J.G.R. et al. Leukotriene C4 production by normal density and low-density eosinophils of atopic individuals and other patients with eosinophilia // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79, № 4.— P.611—619.
13. Kay A.B. Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders // Clin. Exp. Immunol.— 1985.— Vol.62, № 1.— P.1—12.
14. Parish W.E., Luckhurst E. Eosinophilia VI, spontaneous synthesis of chemokinetic, chemotactic, complement receptor-inducing activities of eosinophils by bronchial T lymphocytes of asthmatic-bronchitic patients // Clin. Allergy.— 1982.— Vol.12, № 5.— P.475—488.
15. Prin L., Capron M., Tonnel A.B. et al. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophils: variability in cell density and cytotoxic ability in relation to the level and the origin of hypereosinophilia // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1983.— Vol.72.— P.336—346.
16. Schatz M., Wasserman S., Patterson R. The eosinophil and the lung // Arch. Intern. Med.— 1982.— Vol.142, № 8.— P.1515—1519.
17. Sedgwick J.B., Frick W.E., Soudel P.M. et al. The appearance of hypodense eosinophils during interleukin-2 treatment // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol.85, № 3.— P.557—566.
18. Sorice F., De Simone C. Human eosinophil heterogeneity // Ric. Clin. Lab.— 1986.— Vol.16, № 3.— P.429—434.
19. Spry C.J.F. New properties and roles for eosinophils in disease: discussion paper // J.R.Soc. Med.— 1985.— Vol.78, № 10.— P.844—848.
20. The Eosinophil in Health and Disease / Ed. A.A.F.Mahmoud, K.F.Austen.— New York, 1980.— 364 p.
21. Weller P.F. Eosinophilia // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.73, № 1.— Pt 1.— P.1—10.
22. Wardlaw A.J., Kay A.B. The role of the eosinophil in the pathogenesis of asthma // Allergy.— 1987.— Vol.42, № 5.— P.321—335.
23. Wiggins C., Patterson R. Hilar adenopathy, asthma and eosinophilia in a 17-year-old girl // Ann. Allergy.— 1988.— Vol.60, № 6.— P.497—498.

Поступила 14.05.97.

А.Л.Черняев

КОММЕНТАРИИ

к статье А.Б.Берестецкого, И.В.Лещенко, Е.К.Бельтюкова,
С.Д.Поповой, И.А.Кардашиной**“РАЗЛИЧИЯ СВОЙСТВ ЭОЗИНОФИЛОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И
ОПИСТОРХОЗОМ”**

Статья А.Б.Берестецкого и соавт., посвященная оценке сравнительной рецепторной активности эозинофилов высокой и низкой плотности при бронхиальной астме, атопическом дерматите и хроническом описторхозе, затрагивает фундаментальный вопрос о неоднородности популяции эозинофилов. В связи с этим следует говорить о различной функции эозинофилов в процессе воспаления. Известно, что при бронхиальной астме и ряде других аллергических и паразитарных заболеваний в очаг воспаления привлекается большое число эозинофилов крови. Такое воспаление стимулирует эозинофилопоз в костном мозге. Однако до настоящего времени известно лишь, что на высоте воспаления в крови увеличивается число эозинофилов низкой плотности. В то же время морфологическая характеристика этого вида клеток остается пока недостаточно изученной. Можно лишь предполагать, что эта популяция клеток принадлежит к молодым, неполностью созревшим клеткам, содержащим умеренное число неактивных гранул. Это подтверждается в статье А.Б.Берестецкого и соавт. и Р.С.Фассахова и соавт. [2], которые отмечают увеличение низкоплотностных форм эозинофилов во время обострения. Появление таких форм в крови может служить одним из биологических маркеров степени выраженности воспаления при аллергических заболеваниях. Косвенным подтверждением того, что низкоплотностные эозинофилы крови являются молодыми незрелыми клетками, служат результаты, полученные в работе Э.Х.Анаева и соавт. [1], показавших увеличение числа крупных эозинофилов с относительно малым ядром и сниженным ядерно-цитоплазматическим отношением во время обострения бронхиальной астмы. В то же время в мокроте на высоте приступа преобладают эозинофилы меньших размеров, то есть, по всей видимости, высокоплотностные. Это может свиде-

тельствовать о созревании эозинофилов в период миграции в очаг воспаления, где они дегранулируют, выбрасывая свои цитотоксические высокоактивные вещества, прежде всего основной щелочной белок и эозинофильный катионный протеин. Это подтверждается в работе С.Г.А. Persson *et al.* [3], которые обнаружили увеличение числа кластеров эозинофильных гранул в бронхиальном секрете. Видимо, эозинофилы низкой плотности обладают меньшей биологической активностью, о чем свидетельствуют данные А.Б.Берестецкого и соавт., сообщающих о низкой резистентности эозинофилов низкой плотности к стимуляции адреналином.

Представляется, что морфометрическая характеристика эозинофилов, полученная с использованием электронной микроскопии, позволит более полно охарактеризовать обе популяции эозинофилов в норме и при патологии.

Таким образом, имеющиеся данные о наличии двух пулов эозинофилов открывают для исследователей широкое поле деятельности в изучении этих клеток при аллергическом воспалении. Всесторонняя морфофункциональная характеристика двух видов клеток позволит внести вклад в понимание процесса воспаления при аллергических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Морфометрическая характеристика эозинофилов крови и мокроты у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1997.— № 3.— С.23—25.
2. Фассахов Р.С., Бойчук С.В., Рахматуллин И.М. Роль эозинофилов при бронхиальной астме // Там же.— 1992.— № 1.— С.147—151.
3. Persson C.G.A., Erjefailt J.S., Greiff L. *et al.* Clusters of free eosinophil granules (Cfegs) in rhinitis and asthma // Eur. Respir. J.— 1997.— Vol 10, Suppl.25.— P.137s.— № P0963.

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ
УША, ГОРЛА, НОСА И ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

РИБОМУНИЛ

МЕМБРАННЫЕ ПРОТЕОГЛИКАНЫ + РИБОСОМЫ

Сочетание свойств пероральной
вакцины и неспецифического
иммунокорректора

РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы
рецидивирующих инфекций:

- В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- В ЛОР и пульмонологической практике у взрослых:
хронические ЛОР-заболевания, бронхиты, бронхиальная астма
- Клинически целесообразная и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость
- Отсутствие значимых побочных эффектов

Состав и форма выпуска

Таблетки,
в упаковке 12 шт.

Пакетики для приготовления питьевого раствора,
в упаковке 4 шт.



Пьер Фабр

119899 Москва, Воробьевы горы,
Научный парк МГУ, корпус 3
Тел.: (095) 247 6202
Факс: (095) 247 6203

Открытая миру и ориентированная на будущее компания

Амоксиклав®



lek

Lek Pharmaceutical and
Chemical Company d.d.

Ljubljana, Slovenia

В.К.Кузнецова, В.Ф.Жданов, Н.Г.Яковлева, Н.А.Кузубова

ДИНАМИКА ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРЕНТАЛА

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

DYNAMICS OF AIRFLOW LIMITATION IN BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS AFTER TRENTAL THERAPY

V.K.Kuznetsova, V.F.Zhdanov, N.G.Yakovleva, N.A.Kuzubova

Summary

Changes of static lung volumes and airflow limitations were studied in 49 bronchial asthmatic patients after a 100 mg intravenous trental infusion and two-week trental monotherapy (600 mg *per os* daily). Bronchial resistance after an acid test was reduced in 14 patients (frequency 0.28) — a broncholithic effect; and rose in another 15 (frequency 0.31) — a bronchospastic effect. The other twenty cases did not reveal shifts beyond the scope of reproducibility. These changes were unstable, and reduced bronchial resistance persisted with only 11 patients (frequency 0.23) 1.5 hours later. Irrespective of the nature of bronchial resistance changes, the clinical manifestations of the obstructive syndrome after an acid test did not offer any noticeable changes. Two-week trental monotherapy reduced airflow limitation in 17 patients, judging by bodyplethysmographic and spirometric tests, while 37 patients revealed a positive clinical effect, with obstructive syndrome symptoms reduced. As no interdependence was revealed between the dynamics of airflow limitations and the clinical signs of obstructive syndrome, we can ascribe the positive curative effect of trental on BA patients to its anti-inflammatory properties, rather than bronchoactive.

Резюме

Изменения статических легочных объемов и проходимости ДП были изучены у 49 больных БА под влиянием внутривенного введения 100 мг трентала и 2-недельной монотерапии *per os* (600 мг в сутки). При острой пробе у 14 (частота 0,28) больных R_{aw} понизилось (бронхолитический эффект), у 15 (частота 0,31) — повысилось (бронхоспастический эффект), а в остальных случаях сдвиги не превышали диапазона воспроизводимости. Эти изменения не были стойкими и через 1,5 часа понижение R_{aw} сохранялось только у 11 (частота 0,23) больных. Независимо от характера изменений R_{aw} клинические проявления обструктивного синдрома после острой пробы существенно не изменялись. 2-недельная монотерапия тренталом привела к существенному улучшению проходимости ДП (данные общей плетизмографии и спирометрии) у 17 больных, но положительный клинический эффект был отмечен у 37 пациентов. Так как зависимости между динамикой проходимости ДП и изменениями клинических данных получено не было, то положительный клинический эффект трентала у больных БА можно считать обусловленным его противовоспалительным, а не бронхоактивным действием.

Патогенез нарушений проходимости (НП) дыхательных путей (ДП) при бронхиальной астме (БА) сложен и не представляется достаточно изученным, несмотря на значительное число разнообразных исследований, посвященных изучению различных патофизиологических механизмов этих нарушений. В последние годы все большее внимание клиницистов привлекает изучение взаимосвязи микроциркуляции легких и проходимости ДП. Первое применение трентала (пентоксифиллина), препарата, изменяющего кровоток в капиллярах и мелких сосудах, у больных БА продемонстрировало благоприятные результаты [1,5]. Поэтому мы провели исследование динамики проходимости ДП у больных БА под влиянием однократного введения и курсовой монотерапии тренталом.

Изучаемую группу составили 49 больных (16 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 33 до 64 лет (средний возраст $49 \pm 5,4$ года), согласившихся на участие в исследовании и изменение плановой терапии (отмену на 2 недели противовоспалительных и бронхолитических средств). Неаллергическая БА была у 33 человек, легкое ее течение было у 27, средней тяжести — у 22 больных. У большинства пациентов (33 человека) определялась фаза затихающего обострения болезни. 26 больных имели сопутствующую системную артериальную гипертензию, соответствующую гипертонической болезни (ГБ) I и II стадии.

Функционально-диагностическое исследование было выполнено на установке фирмы "Егер" (ФРГ) и включало в себя плетизмографию всего тела (ОПГ) и

Таблица 1

Показатели механики дыхания у больных бронхиальной астмой перед началом (I) и после двухнедельного курса лечения тренталом (II) ($M \pm m$)

Показатели	Границы нормальных значений	I	II
ОЕЛ, % должн.	>81<125	105±1,6	103±1,6
ЖЕЛ, % должн.	>81	81±3,1	81±2,7
ООЛ, % должн.	>81<150	153±5,3	138±5,2*
ОО/ООЛ, % должн.	>81<150	146±4,8	135±4,8
R_0 , кПа·л ⁻¹ ·с	<0,3	0,35±0,02	0,31±0,02
R_{IN} , кПа·л ⁻¹ ·с	<0,3	0,47±0,03	0,46±0,04
R_{EX} , кПа·л ⁻¹ ·с	<0,3	0,58±0,06	0,53±0,05
ОФВ ₁ , % должн.	>81	60±3,3	65±3,0
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % должн.	>85	73±2,1	75±1,8
ПОС, % должн.	>71	66±3,6	73±3,6
МОС ₂₅ , % должн.	>71	43±3,5	48±3,6
МОС ₅₀ , % должн.	>61	33±2,7	36±2,7
МОС ₇₅ , % должн.	>51	29±2,0	31±1,9
ИПДП	<2,0	6,8±0,4	6,3±0,3

Примечание: * — статистически достоверные различия, $p < 0,05$.

регистрацию отношений поток-объем в процессе маневра форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ).

Для более подробной характеристики состояния просвета ДП получаемое при ОПГ сопротивление потоку воздуха рассчитывали не только как интегральную характеристику вдоха и выдоха (R_{aw}), но и в различные фазы дыхательного цикла: в начале вдоха (R_0) и в моменты максимальных потоков вдоха (R_{IN}) и выдоха (R_{EX}) [3]. Оценку статических легочных объемов и показателей, получаемых с помощью маневра ФЖЕЛ, проводили на основе должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и соавт. [2]. Выраженность НП ДП определяли по интегральному показателю — индексу проходимости ДП (ИПДП), величину которого рассчитывали исходя из отклонений от нормы всех показателей, получаемых с помощью теста ФЖЕЛ (ОФВ₁, ПОС, МОС_{25,50,75}, СОС₂₅₋₇₅). Отсутствию нарушений соответствуют значения ИПДП от 1,0 до 2,0, а крайне резким НП ДП — 10,0.

Всем больным сначала однократно вводили внутривенно 100 мг трентала. Затем на фоне отмены другой лекарственной терапии (в том числе и бронхоспазмолитической) проводили 2-недельный курс приема препарата внутрь в дозе 600 мг в сутки. Непосредственное влияние трентала на проходимость ДП оценивали по динамике R_0 , R_{IN} , R_{EX} через 20 мин (острая проба) и через 1,5 часа (отсроченная реакция) после инъекций. Эффект курсового приема трентала оценивали по результатам исследования статических легочных объемов и проходимости ДП, которое выполнялось до и после 2-недельного курса.

Обработку полученных данных проводили с помощью вариационной статистики. Индивидуальную оценку результатов как внутривенного введения, так и 2-недельного курса трентала осуществляли, используя разработанные ранее критерии [4] на основе воспроизводимости и повторяемости показателей. Положительную или отрицательную реакцию констатировали в случаях, когда изменение показателя превышало диапазон его воспроизводимости (острая проба) или повторяемости (отсроченная реакция и изменение после курса) в ту или другую стороны.

В исходном состоянии в среднем по группе (табл.1) величина ОЕЛ была нормальной, ЖЕЛ — на нижней границе нормы, а ООЛ — умеренно повышен. R_{aw} было на верхней границе нормы при измерении его в начале вдоха и умеренно повышено как при вдохе, так и во время выдоха. Отклонения отдельных показателей, получаемых с помощью теста ФЖЕЛ, соответствовали умеренным или значительным. В среднем, как следует из значений ИПДП, ухудшение проходимости ДП было значительным.

При индивидуальной оценке результатов исходного исследования было подтверждено, что около половины изучаемой группы (частота 0,47) составили больные со значительными и резкими НП ДП по данным теста ФЖЕЛ, умеренно выраженные нарушения наблюдались несколько реже (частота 0,43), а их отсутствие было установлено в единичных случаях (частота 0,10). Для всех пациентов с ухудшением проходимости ДП были характерны перестройка структуры малоизмененной ОЕЛ по обструктивному типу (повышение ООЛ при нормальной или уменьшенной ЖЕЛ) и повышение R_{aw} . В случаях отсутствия НП ДП отклонений от нормы других показателей выявлено не было.

После острой пробы в среднем по группе не было установлено статистически достоверных изменений R_{aw} ни в одну из фаз дыхательного цикла. Но все-таки заслуживает внимания, что общая направленность изменений R_{aw} (рис.1), особенно R_{IN} , была в сторону повышения, что могло быть результатом выраженных бронхоспастических реакций у ряда больных. Для

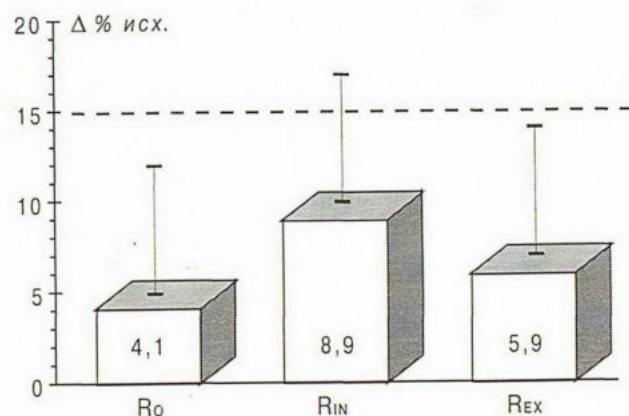


Рис.1. Изменения (Δ) бронхиального сопротивления в начале вдоха (R_0) и в моменты максимальных потоков вдоха (R_{IN}) и выдоха (R_{EX}) у больных бронхиальной астмой после внутривенного введения трентала в % от исходной величины ($M \pm m$). Прерывистой линией обозначен диапазон воспроизводимости ($\pm 15\%$).

БУДЕСОНИД

аэрозоль

СПОКОЙНЫЙ СОН - СПОКОЙНЫЙ ДЕНЬ



✖ ОКАЗЫВАЕТ СИЛЬНОЕ МЕСТНОЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ

✖ УМЕНЬШАЕТ НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ
ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ
И УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ
ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

✖ ЭФФЕКТИВНО ДЕЙСТВУЕТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

✖ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ 2 РАЗА В ДЕНЬ

Будесонид мите 1 доза содержит 50 мкг будесонида
Будесонид форте 1 доза содержит 200 мкг будесонида



200 год

Таблица 2

Частота выявления положительных (бронхолитических ↓) и отрицательных (бронхоспастических ↑) реакций R_{aw} при острой пробе с тренталом в зависимости от некоторых показателей механики дыхания и клинической характеристики больных

Показатели и клинические признаки	Изменения R_{aw}		Число наблюдений
	↓	↑	
Бронхиальное сопротивление, $\text{кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$			
<0,3	0,18	0,41	17
0,3—0,6	0,35	0,27	26
>0,6	0,33	0,17	6
ИП ДП			
<0,4	0,45	0,18	8
>0,4	0,24	0,34	41
ОЛЛ, % должн.			
<150	0,24	0,38	26
>150	0,32	0,25	23
Форма БА			
аллергическая	0,19	0,25	16
неаллергическая	0,30	0,30	33
Течение БА			
легкое	0,30	0,26	27
средней тяжести	0,21	0,36	22
Наличие сопутствующей ГБ			
+	0,31	0,38	26
—	0,23	0,24	21

уточнения характера реакций у разных больных мы провели индивидуальную оценку результатов проб. Поскольку в ряде случаев имели место сдвиги R_{aw} только в одну из фаз дыхательного цикла или даже разнонаправленные изменения, в целях объективизации результатов мы оценивали различие значений R_{aw} , рассчитываемого до и после острой пробы, как интегральное для вдоха и выдоха. В целом выраженность индивидуальной реакции ни у одного больного не была сопоставима с той, которая наблюдается у больных БА при пробах с бронхоактивными веществами, так как лишь очень незначительно превышала диапазон воспроизводимости. Тем не менее было установлено, что у 1/3 больных (частота 0,28) R_{aw} уменьшилось (бронхолитический эффект, положительная реакция) и практически у такого же числа больных (частота 0,31) его величина повысилась (бронхоспастический эффект, отрицательная реакция). Эти сдвиги R_{aw} у большинства больных были неустойчивыми. Так, через 1,5 часа в случаях с уменьшением R_{aw} сохранение его пониженной величины или дальнейшее снижение имели место только у 1/3 больных (частота 0,34), более часто (частота 0,44) его значения возвращались к исходному уровню, а у 1/5 (частота 0,22) даже становились больше исходных значений. В половине проб (частота 0,56) с отсутствием быстрой существенной динамики R_{aw} этот статус сохранился, в ос-

тальных же случаях с одинаковой частотой (0,22) происходило последующее или повышение, или понижение R_{aw} . В случаях же с первичным повышением R_{aw} , напротив, дальнейшее его возрастание происходило в 1/2 наблюдений (частота 0,50), отсутствие динамики было выявлено у 1/3 (частота 0,33), а почти у 1/5 больных (частота 0,17) оно отчетливо снижалось. В результате через 1,5 часа после внутривенного введения трентала уменьшение R_{aw} было зарегистрировано только у 1/5 больных (частота 0,23), а у половины существенных изменений не было зафиксировано (частота 0,49), а почти у 1/3 было выявлено повышение R_{aw} (частота 0,28). Другими словами, бронхолитический эффект трентала через 1,5 часа после острой пробы был зарегистрирован у 1/5 больных, но только у трети из них имело место первичное понижение R_{aw} . Надо отметить, что, независимо от направления первичных или отсроченных изменений R_{aw} , ни у одного больного через 1,5 часа не было зарегистрировано существенных изменений клинических проявлений обструктивного синдрома.

Так как в обследованную группу были включены больные с разной выраженностью НП ДП и клиническими проявлениями заболевания, мы провели сопоставление характера реакции R_{aw} на острую пробу с тренталом в зависимости от наиболее значимых показателей механики дыхания, а также от формы и тяжести течения БА и наличия ГБ (табл.2). И хотя статистически достоверных различий по частоте выявления бронхолитических и бронхоспастических сдвигов R_{aw} выявлено не было, анализ представленных данных позволяет сделать следующие обобщения. Положительная реакция R_{aw} более часто наблюдалась при исходном его повышении и при малоизменном ИПДП. И, напротив, повышение R_{aw} после острой пробы чаще происходило на фоне отсутствия выраженного начального повышения R_{aw} , но при увеличенном ИПДП. Каких-либо существенных различий результатов острой пробы в зависимости от величины ООЛ, тяжести и формы БА, наличия или отсутствия ГБ как сопутствующего заболевания, у исследуемой группы проследить не удалось. После острой пробы с тренталом, следовательно, в целом по группе обследованных не было выявлено его отчетливого бронхоактивного действия, но почти у 1/3 больных все-таки происходило непродолжительное понижение R_{aw} , а еще у 1/3 — его повышение, но как одно, так и другое первичное изменение R_{aw} в более позднем периоде изменялось на обратное.

После курса монотерапии тренталом в среднем по группе было обнаружено только статистически достоверное уменьшение ООЛ (см. табл. 1). Изменения остальных показателей, несмотря на тенденцию некоторых к положительным сдвигам, были недостоверными. При индивидуальной оценке изменений отдельных показателей на основе их повторяемости было установлено, что положительные реакции всех показателей (за исключением МОС_{50}) наблюдались примерно в 1/3 случаев (рис.2). Отрицательные сдвиги в целом были гораздо реже, но чаще наблюдались со стороны

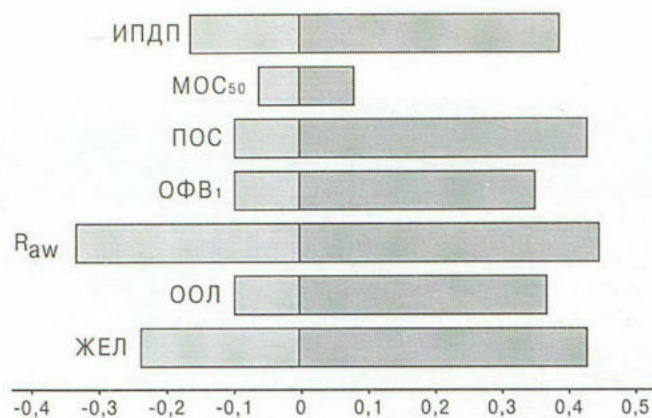


Рис.2. Частота положительных и отрицательных достоверных изменений показателей механики дыхания после курса терапии тренталом.

ЖЕЛ и R_{aw} . Различие частоты положительных изменений ОФВ₁ и ПОС по сравнению со сдвигами МОС₅₀ обусловлено одновременным увеличением ЖЕЛ, что приводит к смещению точки, в которой рассчитывается МОС₅₀, в область большей вогнутости кривой отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ и уменьшению, таким образом, ее величины. Как и при острой пробе выраженность изменений показателей после курса трентала была небольшой и в случае самых больших сдвигов превышала диапазон повторяемости не более чем в 2 раза.

Помимо выявленных различий в изменениях ОФВ₁, ПОС и МОС₅₀ не у всех больных ИПДП и R_{aw} обнаружили однонаправленные сдвиги, что несколько затрудняло интегральную индивидуальную оценку реакции проходимости ДП на курс приема трентала. Поэтому при ее проведении достоверными мы расценивали только те случаи, в которых происходили или существенные (превышающие диапазон повторяемости) изменения как R_{aw} , так и ИПДП, или если имелось отчетливое, более чем на 1,0, увеличение ИПДП при отсутствии существенной динамики R_{aw} . Таким способом было установлено, что в результате 2-недельной монотерапии тренталом состояние проходимости ДП улучшилось у 17 больных, у 6 — ухудшилось, а в остальных случаях (26) оно не изменилось, то есть несмотря на отмену основной патогенетической терапии ухудшение проходимости ДП произошло лишь в единичных случаях, но и оно не потребовало принятия срочных мер по улучшению состояния этих больных, так как динамика клинических проявлений обструктивного синдрома в период монотерапии тренталом была в среднем благоприятной. Так, у 9 больных полностью прекратились приступы удушья и исчезли аускультативные проявления бронхоспазма. У 28 больных было установлено снижение числа приступов удушья (с $2,5 \pm 0,03$ до $1,1 \pm 0,03$) и уменьшение аускультативных проявлений бронхоспазма. Существенных изменений клинического статуса не произошло у 12 больных. По клинической оценке, следовательно, у большинства больных были установлены положительные изменения состояния, при этом общий результат можно было оценить как хороший у 9 больных и еще у 28 — как удовлетворительный.

Сопоставление характера динамики проходимости ДП после лечения тренталом (табл.3) с выраженностью исходных значений R_{aw} , ИПДП и ООЛ, а также с результатами острой пробы, некоторыми клиническими признаками и результатами клинической оценки состояния больных статистически достоверных различий по частоте положительных и отрицательных изменений не выявило. Тем не менее полученные данные позволяют сделать заключение, что улучшение проходимости ДП после курса трентала чаще происходило у больных с исходными: умеренным повышением R_{aw} , значительным увеличением ИПДП и резким повышением ООЛ. Каких-либо других различий в частоте положительной динамики от результатов острой пробы, формы и течения БА, наличия

Таблица 3

Частота выявления положительной (+) и отрицательной (—) динамики проходимости дыхательных путей после курса лечения тренталом в зависимости от исходных значений показателей, результатов острой пробы, некоторых клинических признаков

Показатели/ Исходные значения	Изменения проходимости ДП		Число наблюдений
	+	—	
R_{aw} , кПа·л ⁻¹ ·с			
<0,3	0,29	0,06	17
0,3—0,6	0,43	0,19	26
>0,6	0,17	—	6
ИП ДП			
<4,0	0,13	0,13	8
4,0—6,0	0,08	0,25	12
6,0—8,0	0,50	0,13	8
>8,0	0,57	0,05	21
ООЛ, % должн.			
<150	0,27	0,15	26
150—200	0,35	0,12	17
>200	0,67	—	6
Измерение R_{aw} после острой пробы			
↓	0,43	0,14	14
↑	0,40	0,07	15
0	0,25	0,15	20
Форма БА			
аллергическая	0,31	0,13	16
неаллергическая	0,36	0,12	33
Течение БА			
легкое	0,25	0,19	27
средней тяжести	0,45	0,05	22
Наличие сопутствующей ГБ			
+	0,35	0,15	26
—	0,35	0,09	23
Результат по клинической оценке			
хороший	0,22	0,11	9
удовлетворительный	0,36	0,11	28
отсутствует	0,42	0,16	12

или отсутствия ГБ и изменения клинического статуса больных проследить не удалось. Отрицательная динамика проходимости ДП чаще происходила при исходном меньшем повышении R_{aw} и ИПДП и легком течении БА. Заслуживает также внимания, что только у 12 из 37 больных с благоприятной динамикой клинических данных аналогичные сдвиги происходили и со стороны ИПДП.

Следовательно, 2-недельная монотерапия тренталом, несмотря на положительный клинический эффект у 3/4 больных изучаемой группы, привела к существенному улучшению проходимости ДП только у 1/3 из них. Положительная динамика проходимости ДП чаще наблюдалась при исходном выраженном повышении R_{aw} и ИПДП. Связи же ее положительной динамики с другими исходными значениями показателей, а также с тяжестью и формой БА, характером сдвигов R_{aw} после острой пробы и даже изменениями клинического состояния пациентов проследить не удалось.

Оценка и трактовка полученных результатов представляет определенную сложность, с одной стороны, из-за нечеткости результатов острой пробы, а с другой — из-за несоответствия изменений клинического статуса больных и проходимости ДП. Из нечеткости результатов острой пробы вполне правомерным представляется заключение, что трентал не обладает выраженным бронхоактивным действием, другими словами, не оказывает непосредственного сколько-нибудь значительного влияния на гладкую мускулатуру бронхов. Улучшение проходимости ДП в процессе лечения тренталом в некоторой степени может быть объяснено известными изменениями микроциркуляции в легких и реологических свойств крови, вызываемыми этим препаратом [6], которые могут приводить к изменению геометрии мелких ДП и таким путем к снижению выраженности обструктивных нарушений. Однако выявленное нами на фоне монотерапии тренталом у большинства больных сочетание сокращения числа приступов удушья и благоприятных изменений клинических проявлений обструктивного синдрома с отсутствием существенной положительной динамики проходимости ДП этими эффектами препарата сложно. В последние годы было показано, что трентал способен потенцировать противовоспалительную активность простаглицлина, простаглицлинов группы Е [8,11], а также ингибировать экспрессию фактора некроза опухоли [9,10], интерлейкина 1, интерферона [9] и оказывает антипротеолитическое действие [6,8]. Вполне вероятно, что в результате курсового лечения тренталом перечисленные действия препарата могут обеспечить определенный противовоспалительный эффект. Не исключено, что именно с этим его влиянием связано сокращение приступов удушья, улучшение клинического состояния и проходимости ДП у некоторых больных. Уточнение показаний для включения трентала в терапию больных БА, трактовка различных вариантов действия препарата требуют продолжения исследований, но, несомненно, что трентал может

играть существенную роль в улучшении состояния некоторых больных БА.

Выводы

1. Несмотря на то, что трентал не обладает выраженным бронхоактивным действием, у 1/3 больных после курса монотерапии произошло уменьшение выраженности НП ДП, что может быть связано с другими эффектами препарата (реологическими, противовоспалительными и пр.).
2. Характер динамики проходимости ДП после курса монотерапии не обнаружил четкой зависимости от выраженности ее нарушений и изменений основных клинических признаков.
3. Существенное улучшение клинического состояния большинства обследованных больных после 2-недельной монотерапии тренталом и отсутствие выраженных отрицательных реакций со стороны легочных объемов и проходимости ДП позволяет считать трентал одним из терапевтических средств при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов В.Ф., Кузнецова В.К., Кузубова Н.А., Амосов В.И., Яковлева Н.Г. О влиянии трентала на реологические свойства крови, микроциркуляцию легких и функциональное состояние внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой // Основные пути совершенствования специализированной пульмонологической помощи населению. — Л., 1990. — С.120—123.
2. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. — Л., 1987. — С.5—20.
3. Кузнецова В.К., Любимов Г.А. Оценка сопротивления дыхательных путей, определяемого методом плетизмографии всего тела // Бюл. эспер. биол. — 1989. — № 4. — С.392—395.
4. Кузнецова В.К., Осинин С.Г., Смирнова Т.С. Реактивность дыхательных путей здорового человека как критерий оценки результатов проб с бронхоспазмолитиками при заболеваниях легких // Тер. арх. — 1983. — № 9. — С.29—34.
5. Панфилов Ю.А., Гельфед Л.Ф. Клинико-патогенетическое обоснование применения трентала у больных хроническим обструктивным бронхитом с дыхательной недостаточностью // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких. — М.; Барнаул, 1985. — С.97—98.
6. Ременник О.И. О механизме действия трентала // Врач. дело. — 1988. — № 4. — С.50—54.
7. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. — Л., 1980.
8. Reineck K., Diamant M., Haahe P.M., Schonharting M., Bendtzen K. *In vitro* immunomodulatory effects of pentoxifylline // Immunol. Lett. — 1993. — Vol.37, № 2—3. — P.131—138.
9. Sullivan G.W., Carper H.T., Novick W.J. Jr., Mandell G.L. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline // Infect. Immun. — 1988. — Vol.56, № 7. — P.1722—1729.
10. Weiss J.M., Vanscheidt W., Pilarski K.A., Weyl A., Peschen M. Pentoxifylline inhibits tumor necrosis factor — alpha (TNF — alpha) induced T-lymphoma cell adhesion to endothelioma cells // J. Invest. Dermatol. — 1995. — Vol.104, № 5. — P.824—828.
11. Zabel P., Schade F.V. Therapeutic strategies against mediators of septic shock // Immunol. Infect. — 1993. — Vol.21, № 2. — P.45—50.

А.Ф.Колпакова, С.Я.Скачилова

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ САВЕНТОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ НА СЕВЕРЕ

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск;
НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва; ВНИЦ БАВ, Купавна

EFFICIENCY STUDIES OF SAVENTOL IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES IN THE NORTH

A.F.Kolpakova, S.Y. Skachilova

Summary

We studied the clinical efficiency of a beta-2-agonist, whose manufacture was recently launched in Russia on the basis of saventol, a salbutamol derivative, in the treatment of 31 patients affected with chronic obstructive pulmonary diseases. Based in Taimyr, an Arctic Russian peninsula, the studies revealed a high broncholithic efficiency of the preparation, its bronchodilatation index exceeding 29%. Electronic paramagnetic resonance tests revealed selective effects of saventol on intracellular metabolism, which promoted the normalisation of the recuperative oxidation process. Fluorescent probe studies of patients after saventol treatment revealed an improvement of certain physico-chemical characteristics of erythrocytic membranes.

Резюме

Изучена клиническая эффективность нового отечественного бета-2-агониста на основе производного сальбутамола — савентола при лечении 31 больного хроническими обструктивными заболеваниями легких на Таймырском Севере. Выявлена высокая бронхолитическая эффективность препарата — коэффициент бронходилатации более 29%. Методом электронного парамагнитного резонанса установлено, что савентол избирательно действует на внутриклеточный метаболизм, способствуя нормализации окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах. Используя флуоресцентные зонды, найдено улучшение некоторых физико-химических характеристик мембран эритроцитов больных после лечения савентолом.

Рост заболеваемости хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), особенно среди пришлого населения на Севере, заставляет продолжать поиски оптимальных методов лечения. Выраженным бронхорасширяющим действием обладают селективные стимуляторы бета-2-адренергических рецепторов [2,8]. Исследованию фармакокинетики, биодоступности и бронхолитической активности различных лекарственных форм сальбутамола посвящено большое количество работ [3,4,5,9,11], однако некоторые патогенетические аспекты этой группы препаратов недостаточно изучены.

Цель данного исследования — изучение клинической эффективности савентола, полученного [9] на основе бета-2-агониста сальбутамола, при лечении ХОЗЛ в экстремальных условиях Севера.

Основная группа обследованных состояла из 31 больного (10 мужчин и 21 женщина) в возрасте 23—62 лет (средний возраст $45,4 \pm 1,9$ года) с длительностью заболевания от 2 до 22 лет (средняя длительность $9,3 \pm 1$ год), средний срок проживания на Таймырском Севере $22,1 \pm 1,9$ года. 20 больных страдали хроническим обструктивным бронхитом в

фазе обострения средней тяжести, 11 — бронхиальной астмой (7 — инфекционно-зависимой и 4 атопической формами) легкой и средней степени тяжести. Лечение проводилось в пульмонологическом отделении Таймырского противотуберкулезного диспансера. Больные получали монотерапию савентолом по 1 таблетке (4 мг) 3 раза в день в течение 28 дней. Больным бронхиальной астмой средней степени тяжести кроме этого лечения разрешалось при крайней необходимости пользоваться инъекциями эуфиллина. Группой сравнения служили 7 больных хроническим обструктивным бронхитом и 3 больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой с аналогичным основной группе распределением по полу, возрасту, степени тяжести обострения, которым проводилось традиционное лечение, включающее противовоспалительные, отхаркивающие, бронхолитические препараты метилксантинового ряда.

Контрольную группу составляли 10 практически здоровых лиц (3 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 27 до 60 лет, проживающих на Таймырском Севере более 5 лет.

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ при лечении савентолом

Показатели	До лечения	На 14-й день лечения	На 28-й день лечения	КБД на 28-й день лечения, %
FVC, л/с	2,33±0,17	2,90±0,22	3,12±0,19	33,9
FEV ₁ , л/с	1,91±0,15	2,27±0,18	2,46±0,18	29,4
PEF, л/с	3,98±0,32	4,54±0,34	5,24±0,35	31,6
MEF ₇₅ , л/с	3,25±0,31	3,75±0,31	4,22±0,36	29,8
MEF ₅₀ , л/с	2,01±0,23	2,47±0,24	2,61±0,24	29,8
MEF ₂₅ , л/с	1,10±0,17	1,23±0,13	1,42±0,13	29,1

Всем больным проводилось общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование. Критериями клинической эффективности лечения были состояние бронхиальной проводимости, коэффициент бронходилатации (КБД), динамика приступов удушья, сухие хрипы в легких, динамика электронных парамагнитных характеристик фракций крови, физико-химических свойств мембран эритроцитов. Для оценки бронхиальной проводимости исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) на портативном компьютерном спироанализаторе АТ-6 (фирма "Schiller", Швейцария) по программе поток-объем: FVC — формированная жизненная емкость на выдохе, FEV₁ — объем формированного выдоха за 1 сек, MEF_{75,50,25} — максимальные потоки воздуха на уровнях 75, 50, 25% FVC. Исследование ФВД проводили до лечения, на 14-й и 28-й дни лечения. Регистрация электронных парамагнитных характеристик эритроцитов и плазмы крови проводилась при 77 град на радиоспектрометре РЗ-1307. В качестве внутреннего эталона использовали радикал дефинилпикрилгидразина, внутренним стандартом были электронные парамагнитные (ЭПР) сигналы от хрома в поликристаллическом корунде. Интенсивность сигналов измерялась в условных единицах. Изучены парамагнитные центры, содержащие ионы железа и меди (метгемоглобин, трансферрин, церулоплазмин, супероксиддисмутаза), свободное негемовое

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания больных ХОЗЛ при традиционном лечении

Показатели	До лечения	После лечения	КВД, %
FVC, л/с	2,52±0,40	2,77±0,3	3,9
FEV ₁ , л/с	1,99±0,29	2,36±0,37	18,5
PEF, л/с	3,84±0,43	4,94±0,46	28,6
MEF ₇₅ , л/с	3,27±0,49	4,21±0,66	28,7
MEF ₅₀ , л/с	2,28±0,49	2,64±0,46	15,8
MEF ₂₅ , л/с	1,20±0,12	1,28±0,43	6,7

железо, свободные радикалы с характерными радиоспектрическими параметрами [6]. Образцы крови для анализа ЭПР-характеристик готовили как описано [10] и сохраняли в жидком азоте до момента измерения. Условия записи спектров ЭПР: Р СВЧ 200 мВт, Н модуляция 5 Гс. Определение химических свойств мембран эритроцитов выполнялось д.м.н. В.П.Терещенко и Т.А.Колодяжной в лаборатории физиологии и патологии обмена веществ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН с использованием флуоресцентных зондов АНС (1-анилинонафталин-8-сульфонат), ДМХ (4-диметиламинохалькон), пирена [1]. Все результаты исследований обработаны на персональной ЭВМ.

Результаты лечения считались хорошими, если к концу курсового лечения савентолом полностью исчезали приступы удушья и хрипы в легких, нормализовалась или восстанавливалась бронхиальная проходимость, по данным спирографии, удовлетворительными — при урежении приступов удушья, уменьшении количества сухих хрипов в легких, улучшении функции внешнего дыхания не менее чем на 15—20%. При отсутствии положительной динамики клинических и функциональных показателей или их ухудшении результаты считались неудовлетворительными. Хороший терапевтический эффект достигнут у 18 (64,5%) больных (15 больных хроническим бронхитом и 3 — бронхиальной астмой), удовлетворительный — у 12 больных и неудовлетворительный — у 1 больной

Таблица 3

Динамика электронных парамагнитных характеристик фракций крови при лечении савентолом (в условных единицах)

Характеристики	Контрольная группа	Больные ХОЗЛ	
		до лечения	на 28-й день лечения
Трансферрин	0,92±0,09	0,85±0,04	0,90±0,08
Церулоплазмин	1,19±0,08	1,40±0,05	1,37±0,06
Метгемоглобин	0,08±0,009	0,15±0,02	0,10±0,01
Свободное негемовое железо	0,06±0,004	0,07±0,004	0,06±0,008
Супероксиддисмутаза	0,30±0,02	0,37±0,01	0,29±0,02
Свободные радикалы эритроцитов	0,68±0,05	0,84±0,06	0,81±0,08

Динамика физико-химических характеристик мембран эритроцитов при лечении савентолом (в относительных единицах)

Группы обследованных	Белковая флуоресценция мембран	Микровязкость липидного бислоя	Показатель константы связывания мембраны с зондом АНС	Число мест связывания зонда АНС	Флуоресценция зонда ДМХ
Больные ХОЗЛ до лечения	0,33±0,02	0,56±0,02	0,90±0,07	0,85±0,04	60,6±2,2
Больные на 28-й день лечения	0,39±0,02	0,52±0,01	1,08±0,22	0,87±0,03	64,2±2,3
Практически здоровые лица	0,41±0,03	0,47±0,04	0,76±0,08	0,77±0,06	63,9±2,3

бронхиальной астмой со средней тяжестью обострения. Показатели изменения функций внешнего дыхания при лечении савентолом представлены в табл.1.

Из табл.1 видно, что при лечении савентолом определялось улучшение бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхов уже на 14-й день и более существенное ($p=0,05-0,01$) на 28-й день, что подтверждается высоким коэффициентом бронходилатации. В конце курса традиционного лечения улучшение бронхиальной проходимости получено преимущественно на уровне крупных и средних бронхов, коэффициент бронходилатации был существенно ниже, чем при лечении савентолом (табл.2).

При анализе электронных парамагнитных характеристик крови больных до лечения выявлен более высокий окислительно-восстановительный потенциал: повышенное содержание метгемоглобина, супероксиддисмутазы, свободных радикалов в эритроцитах, повышенное содержание церулоплазмينا в плазме по сравнению с контролем (табл.3). После курса лечения савентолом существенных изменений амплитуды ЭПР-сигналов трансферрина и церулоплазмينا по сравнению с исходным уровнем не выявлено. В эритроцитах после лечения савентолом установлено достоверное ($p<0,05$) снижение уровня метгемоглобина, супероксиддисмутазы, приближение их к показателям лиц контрольной группы. Интенсивность ЭПР-сигналов свободных радикалов эритроцитов после лечения савентолом достоверно не снизилась.

Учитывая, что изменение флуоресценции отражает структурные перестройки в макромолекулах, нами изучены мембраны больных до и после лечения савентолом (табл.4).

Из табл.4 видно, что у больных зарегистрировано снижение флуоресценции белковых структур в области ароматических аминокислот мембран, увеличение константы связывания и числа мест связывания зонда АНС с мембраной, флуоресценция зонда ДМХ по сравнению с контролем, что подтверждает молекулярную перестройку мембраны.

Микровязкость липидного бислоя, определяемая по пирену, выше у больных ($p<0,05$). В конце курса лечения савентолом сниженные белковая флуоресценция (триптофанилов) и флуоресценция зонда ДМХ (отражающая полярность структур, окружающих зонд при встраивании его в мембрану) возвратились к норме, понизилась микровязкость липидного бислоя,

но не достигла нормы. Константа и число мест связывания зонда АНС с мембраной эритроцитов несколько увеличились после лечения, то есть конформационные перестройки этих структур остались и, возможно, носят приспособительный характер к условиям Севера [7].

Побочный эффект савентола в виде тремора верхних конечностей был выявлен у 10 (32%) больных, гипотония у 4 (12,9%), головная боль, головокружение, сонливость у 3 (9,7%) больных. Побочные явления были маловыраженными, кратковременными (3—4 дня) и ни в одном случае не потребовали отмены препарата или дополнительной медикаментозной терапии.

Таким образом, новый отечественный препарат савентол обладает высокой бронхолитической активностью на всех уровнях бронхов и более эффективен, чем таблетированные формы метилксантинового ряда при лечении ХОЗЛ в условиях Севера.

В результате лечения савентолом улучшилось физико-химическое состояние билипидного слоя мембран эритроцитов, приблизились к норме показатели окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах больных ХОЗЛ. Однако механизм этих изменений пока недостаточно изучен.

Применение савентола дает положительный эффект у значительной части больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения, что расширяет возможности в лечении обструктивных заболеваний легких, особенно в условиях Севера.

Считаем своим приятным долгом поблагодарить коллектив Таймырского окружного противотуберкулезного диспансера, возглавляемый З.С.Губановой, за содействие проводимому исследованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М., 1980. — 320 с.
2. Даниляк И.Г. Современная фармакокинетика больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1983.
3. Даниляк И.Г., Сцинаренко В.Ю., Гусева Т.П., Стремоухов А.А. Арубендол — β_2 -агонист в терапии больных бронхиальной астмой // Пульмонология. — 1993. — № 1. — С.65—67.
4. Кисляк Л.В. Новый пролонгированный β_2 -агонист салтос в лечении бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
5. Мирошниченко И.И., Титова В.Е., Цой А.Н., Кузьмина С.Ю., Скачилова С.Я. Фармакокинетика β_2 -адреномиметика пролонгированного действия салтоса после однократного приема // Пульмонология. — 1994. — № 2. — С.29—32.

6. Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптева З.В. Электронный парамагнитный резонанс в молекулярной радиобиологии.— М., 1989.— 232 с.
7. Терещенко В.П., Колодяжная Т.А. Возрастная характеристика физико-химических свойств эритроцитарных мембран детей, проживающих в Эвенкии // Институт медицинских проблем Севера. Сиб. отд. РАМН. Науч. итоговая конф. за 1993 г.: Доклады.— Красноярск, 1995.— С.91—92.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.— 94 с.
9. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Поиск и создание селективных стимуляторов бета-2-адренергических рецепторов // Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида.— М., 1992.— С.66—76.
10. Чучалин А.Г., Грובה О.М., Байдер Л.М. и др. Выявление радиационно-индуцированных биохимических изменений в клетках крови и бронхоальвеолярного смыва у людей, подвергшихся облучению с малой интенсивностью дозы в результате аварии на Чернобыльской АЭС, с помощью метода электронного парамагнитного резонанса // Пульмонология.— 1993.— № 4.— С.32—50.
11. Jonson J. β -adrenoceptor agonist: optimal pharmacological profile // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol.5, Suppl.15.— P.316.

Поступила 22.03.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК616.233-002.2-092:612.017.1

О.А.Суховская, И.В.Походзей, Н.И.Александрова, А.Г.Булычев, Е.А.Леонтьева

ПОГЛОТИТЕЛЬНАЯ И ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Институт цитологии РАМН,
Санкт-Петербург

THE ABSORBING AND FERMENTING ACTIVITY OF PHAGOCYTIC CELLS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

O.A.Sukhovskaya, I.V.Pokhodzei, N.I.Alexandrova, A.G.Bulychev, Ye.A.Leontieva

Summary

We studied the phagocytic activity of alveolar macrophages and neutrophils in the peripheric blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in 37 patients affected with chronic obstructive bronchitis (COB) and healthy persons to determine the activity of elastase and collagenase in BALF cells and their supernate.

The peripheric blood of COB patients revealed normal neutrophilic and monocytic phagocytosis, while the monocytes of complementary pulmonary emphysematous patients revealed an increased absorbing activity.

BALF demonstrated an acute depression of alveolar macrophagal phagocytosis, which a remission of the inflammatory process raised close to normal only with persons not affected with pulmonary emphysema. COB patients revealed increased activities of elastase and collagenase both in an acute inflammatory process and during remissions. COB patients not affected with pulmonary emphysema displayed the greatest activity increase of elastase.

Резюме

Исследовалась фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов периферической крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у 37 больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) и здоровых лиц. Определялась активность эластазы и коллагеназы как в клетках ЖБАЛ, так и в супернатанте клеток ЖБАЛ.

Показано, что у больных ХОБ в периферической крови фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов был в норме, однако у больных со вторичной эмфиземой легких отмечалось повышение поглотительной активности моноцитов.

В ЖБАЛ наблюдалось резкое угнетение фагоцитоза альвеолярных макрофагов, который повышался почти до нормы в ремиссии воспалительного процесса только у лиц без эмфиземы легких. У больных ХОБ как в обострении, так и ремиссии воспалительного процесса усилена активность эластазы и коллагеназы. Наиболее выраженное увеличение активности эластазы наблюдалось у больных ХОБ без эмфиземы легких.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) характеризуется обструкцией мелких бронхов с последующим неизбежным развитием эмфиземы легких (ЭЛ) со свойственной ей деструкцией альвеол и нарастающей дыхательной недостаточностью.

Особую роль при этом играют нейтрофилы и альвеолярные макрофаги (АМ). Активированные антигенами и медиаторами Т-лимфоцитов АМ вырабатывают хемотоксические факторы для нейтрофилов, обеспечивая приток нейтрофилов из кровяного русла и их активацию [9].

Показано, что при ХОБ наблюдается агрегация нейтрофилов в сосудах легких, что сопровождается освобождением метаболитов активированного кислорода, медиаторов воспаления и протеолитических ферментов [1]. Важная роль в деструкции альвеол принадлежит протеолитическим ферментам АМ и нейтрофилов: эластазе и коллагеназе, точкой приложения которых являются белки соединительной ткани легких [7,11]. Таким образом, в патогенезе ХОБ важное значение имеют межклеточные взаимодействия в очаге воспаления, которые во многом и обеспечивают развитие ЭЛ.

В настоящей работе исследовалась функциональная активность фагоцитов в бронхоальвеолярном лаваже и периферической крови у больных ХОБ.

Всего было обследовано 37 больных ХОБ в возрасте от 42 до 67 лет, из них 33 мужчины и 4 женщины, лечившиеся в отделении терапии неспецифических заболеваний легких. Больные были обследованы при вялотекущем обострении. У 18 больных диагностировали ЭЛ. Контрольную группу составили 100 здоровых лиц и 12 волонтеров, которым было выполнено исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ).

Для характеристики АМ, моноцитов и нейтрофилов определяли поглотительную активность клеток с частицами латекса [4]. Исследования проводились в стерильных пенициллиновых флаконах с покровными стеклами. Время инкубации лейкоцитами или ЖБАЛ

с частицами латекса (1,1 мкм в расчете 100 частиц на клетку) составляло 1,5 часа при 37,0°C. Затем покровные стекла вынимали, отмывали от избытка латекса, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому. Подсчитывали число клеток, поглотивших частицы латекса (фагоцитарное число, ФЧ), и количество частиц, поглощенных в среднем одной клеткой (фагоцитарный индекс, ФИ). Протеолитические ферменты (эластаза и коллагеназа) определяли в супернатанте клеток ЖБАЛ и непосредственно в клетках ЖБАЛ. Клетки разрушали с помощью гомогенизатора "Доже" в среде, содержащей 0,1 КСl и 0,1 % раствора Трилон-х-100 (0°C), под контролем фазово-контрастного микроскопа. Активность коллагеназы определяли с помощью меченного ³H-коллагена по методу J. Cawston et al. [8]. Результаты выражали в импульсах на 1 миллион клеток в минуту. Нативный мономерный коллаген готовили из хвостового сухожилия крыс (*Chandrasekaran I. et al.*, 1976). Активность эластазы в ЖБАЛ, клетках ЖБАЛ оценивали спектрофотометрически с использованием синтетического субстрата п-нитро-фенил-N-тербутилоксикарбонил-L-аланината по методу L. Visser et al. [12].

Больные были обследованы при вялотекущем воспалении в бронхах и ремиссии заболевания. Ведущими жалобами у больных были одышка и кашель. Кашель, постоянный или периодический, беспокоил больных на протяжении многих (от 5 до 20) лет и сопровождался выделением трудноотделяемой мокроты слизистого характера (как правило, до 50 мл в сутки). При обострении заболевания отмечались слабость, потливость, часто субфебрильная температура тела. У 18 больных рентгенологически выявлялась сетчатость легочного рисунка, преимущественно в нижних отделах легких, обеднение рисунка и повышенная прозрачность легочной ткани, что в совокупности с клиническими признаками свидетельствовало об ЭЛ.

В крови больных при вялотекущем обострении воспалительного процесса количество лимфоцитов,

Таблица 1

Показатели фагоцитарной активности клеток ЖБАЛ при вялотекущем обострении воспалительного процесса

Показатель	Группы больных ХОБ		Здоровые n=12
	1-я группа n=19	2-я группа n=18	
Фагоцитарная активность АМ			
ФЧ, %	45,0±3,7	41,0±4,0	50,3±3,5
ФИ, усл. ед.	3,2±0,2*	3,0±0,4*	5,4±0,5
Фагоцитарная активность нейтрофилов			
ФЧ, %	56,40±4,91**	49,00±3,70	—
ФИ, усл. ед.	6,6±0,8**	4,0±0,5	—
Эластаза, нмоль·10 ⁶ кл/мин	0,94±0,11*,**	0,64±0,06*,**	0,05±0,004
Коллагеназа, имп·10 ⁶ кл/мин	2,85±0,27*	2,07±0,3*	1,29±0,12

Примечание. Здесь и в табл.2. * — различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой здоровых, ** — различия достоверны (p<0,05) между группами больных ХОБ (1-й и 2-й).

моноцитов и нейтрофилов было в норме, при этом поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов также не отличалась от значений, определяемых у здоровых (ФЧ нейтрофилов $70,55 \pm 4,06\%$, ФИ $8,04 \pm 0,66$ усл. ед. при норме ФЧ $76,67 \pm 2,89\%$, ФИ $7,62 \pm 0,36$ усл. ед. $p > 0,05$, ФЧ моноцитов $40,33 \pm 3,86\%$, ФИ $3,38 \pm 0,29$ усл. ед. при норме ФЧ $35,86 \pm 3,55\%$, ФИ $2,87 \pm 0,47$ усл. ед. $p > 0,05$). Однако у больных с выраженной ЭЛ фагоцитоз моноцитов был повышен (ФЧ $51,06 \pm 2,18\%$, ФИ $4,71 \pm 0,33$ усл. ед. при норме ФЧ $35,86 \pm 3,55\%$, ФИ $2,87 \pm 0,47$ усл. ед., $p < 0,05$). Эти данные позволяют предположить, что повышение поглотительной активности моноцитов связано, вероятно, с повышенным содержанием различных метаболитов и ферментов, выделяемых нейтрофилами и АМ при ЭЛ. Так как развитие ЭЛ во многом зависит от межклеточных взаимодействий в очаге воспаления, была изучена фагоцитарная и ферментативная активность клеток в ЖБАЛ.

В ЖБАЛ резко увеличивалось содержание нейтрофилов при вялотекущем обострении и в ремиссии заболевания ($1,06 \pm 0,2 \cdot 10^6$ кл/мл). Причем у больных с рентгенологически выраженной ЭЛ (1-я группа) количество нейтрофилов было несколько ниже ($6,64 \pm 0,81 \cdot 10^6$ кл/мл при норме $0,20 \pm 0,02 \cdot 10^6$ кл/мл, $p < 0,001$), чем у тех больных, у которых ЭЛ рентгенологически еще не выявлялась ($6,64 \pm 0,8 \cdot 10^6$ кл/мл). Фагоцитоз нейтрофилов также был выше у больных ХОБ 1-й группы по сравнению с больными, страдающими выраженной ЭЛ, как по фагоцитарному числу (ФЧ $56,40 \pm 4,91\%$ и $49,00 \pm 3,70\%$ соответственно), так и по фагоцитарному индексу ($6,6 \pm 0,8$ и $4,0 \pm 0,5$ усл. ед. соответственно, табл.1). К сожалению, не представляется возможным оценить фагоцитоз нейтрофилов у здоровых, так как их содержание в ЖБАЛ очень мало ($0,2 \pm 0,05 \cdot 10^6$ кл/мл). Фагоцитоз АМ можно сравнивать не только между группами больных ХОБ, но и с группой здоровых. Так, по сравнению с нормой наблюдается значительное угнетение поглотительной способности АМ у больных ХОБ как с выраженной ЭЛ, так и без нее (см. табл.1).

Угнетение фагоцитоза АМ в ЖБАЛ может быть связано с большим антигенным воздействием на клетку и поглощением АМ микроорганизмов, при котором клетка теряет способность поглощать частицы латекса. Косвенно эту гипотезу подтверждают и данные ряда авторов, показывающих большой процент незавершенного фагоцитоза АМ при ХОБ, высокую антигеносемию [3,5,6].

Для характеристики нейтрофилов и АМ было проведено исследование активности эластазы и коллагеназы. При вялотекущем обострении воспалительного процесса уровень активности этих ферментов в ЖБАЛ был повышен. Активность эластазы у больных ХОБ 1-й группы составила $0,94 \pm 0,11$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин при норме $0,05 \pm 0,004$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин, $p < 0,001$, а коллагеназы $2,85 \pm 0,27$ имп $\cdot 10^6$ кл/мин, при норме $1,29 \pm 0,12$ имп $\cdot 10^6$ кл/мин ($p < 0,05$, см. табл.1). У больных с ЭЛ активность эластазы была ниже ($0,64 \pm 0,06$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин), чем у больных без ЭЛ (см. табл.1), однако была также значительно выше ($p < 0,001$), чем у здоровых. Различия в содержании эластазы у больных ХОБ могут быть связаны с более высокой ферментативной активностью нейтрофилов на ранних этапах формирования ЭЛ. В дальнейшем при наличии очагов деструкции для поддержания патологического процесса становится достаточным гораздо меньшей выработки протеолитического фермента. Кроме того, у больных с ЭЛ с течением времени формируется недостаточность ингибиторов протеаз, особенно α_1 -антитрипсина [2], поэтому, несмотря на снижение выработки эластазы, она, по-видимому, продолжает доминировать над ингибиторами протеиназ.

При исследовании содержания эластазы не в клетке, а в супернатанте клеток ЖБАЛ, то есть при определении суммарной эластазы нейтрофилов, АМ и микроорганизмов, ее активность, как и следовало ожидать, наиболее высокой была у больных ХОБ с выраженной ЭЛ ($2,80 \pm 0,11$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин в 1-й группе и $0,94 \pm 0,07$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин у больных ХОБ 2-й группы, $p < 0,05$), что связано как с недостаточностью ингибиторов протеиназ [2], так и с большим

Таблица 2

Показатели фагоцитарной активности клеток ЖБАЛ в ремиссии заболевания

Показатель	Группы больных ХОБ		Здоровые n=12
	1-я группа n=19	2-я группа n=18	
Фагоцитарная активность АМ			
ФЧ, %	$47,5 \pm 4,3$	$42,4 \pm 4,5$	$50,3 \pm 3,5$
ФИ, усл. ед.	$4,7 \pm 0,35^{**}$	$3,7 \pm 0,3^*$	$5,4 \pm 0,5$
Фагоцитарная активность нейтрофилов			
ФЧ, %	$54,0 \pm 5,2$	$51,0 \pm 4,9$	—
ФИ, усл. ед.	$6,2 \pm 0,5^{**}$	$4,2 \pm 0,3^{**}$	—
Эластаза, нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин	$0,32 \pm 0,04^{*,**}$	$0,49 \pm 0,05^{*,**}$	$0,05 \pm 0,004$
Коллагеназа, имп $\cdot 10^6$ кл/мин	$2,00 \pm 0,18^*$	$1,64 \pm 0,19$	$1,29 \pm 0,12$

вирусо- и бактерионосительством у этой группы пациентов.

В ремиссии воспалительного процесса в периферической крови больных ХОБ снижался фагоцитоз нейтрофилов: у лиц 1-й группы по фагоцитарному числу, а у больных 2-й группы как по фагоцитарному числу, так и по фагоцитарному индексу (табл.2). У больных ХОБ с рентгенологически выраженной ЭЛ, также как и при обострении заболевания, поглотительная способность моноцитов была выше, чем у здоровых и больных ХОБ без ЭЛ (см.табл.2).

В ЖБАЛ в ремиссии заболевания также уменьшалось общее содержание нейтрофилов и их активность, но число их превышало норму примерно в 5 раз в 1-й группе больных и в 9 раз у лиц 2-й группы. При этом у больных 1-й группы повышалась поглотительная способность АМ почти до нормы, оставаясь практически без изменений на низком уровне у лиц с ЭЛ (см.табл.2).

Восстановление фагоцитоза АМ у лиц 1-й группы можно объяснить значительным по сравнению с больными с выраженной ЭЛ снижением выявления вирусных и микробных антигенов в ремиссии заболевания, а следовательно, уменьшением их токсического воздействия на клетку и восстановлением способности АМ к поглощению частиц латекса.

Несмотря на отсутствие клинических проявлений болезни и снижение выявления вирусов и бактерий, активность эластазы была очень высокой ($0,32 \pm 0,04$ нмоль· 10^6 кл/мин без рентгенологически определяемой ЭЛ и $0,49 \pm 0,05$ нмоль· 10^6 кл/мин у больных с ЭЛ), причем ее повышенные значения регистрируются не только в клетках ЖБАЛ, но и непосредственно в супернатанте клеток ЖБАЛ, что свидетельствует о низкой ее утилизации и согласуется с клиническими представлениями о прогрессировании и необратимости обструктивных изменений в бронхах при ХОБ.

Таким образом, у больных ХОБ повышена ферментативная активность нейтрофилов и АМ в ЖБАЛ как в обострении воспалительного процесса, так и в ремиссии, что создает в легких условия для самоподдерживающего процесса. По-видимому, под влиянием антигенных воздействий в организме активируются АМ, которые вырабатывают хемотаксический фактор для нейтрофилов. Приток нейтрофилов в легкие, усиление их ферментативной активности приводят к разрушению поверхностного защитного слоя эластичных волокон, а затем деструкция последних осуществляется эластазой макрофагов [13]. Повышение ферментативной активности нейтрофилов и АМ необратимо приводит к развитию ЭЛ, так как установлено, что у больных ХОБ как в обострении, так и в ремиссии

заболевания падает содержание α_1 -антитрипсина в сыворотке крови [2]. В свою очередь, продукты распада коллагена стимулируют увеличение синтеза коллагена, при этом происходит изменение соотношения III/I его типов [10], что стимулирует активность коллагеназы. Данные о более высоком уровне эластазы и коллагеназы у больных с ХОБ по сравнению с результатами, полученными у больных со вторичной ЭЛ, свидетельствуют о том, что формирование ЭЛ начинается гораздо раньше проявлений клинических симптомов заболевания, и лечение больных ХОБ должно способствовать снижению ферментативной активности фагоцитов.

Выводы

1. В периферической крови больных хроническим обструктивным бронхитом с выраженной эмфиземой легких отмечалась повышенная поглотительная активность моноцитов, как в обострении, так и в ремиссии болезни, на фоне угнетения фагоцитоза альвеолярных макрофагов.
2. У больных хроническим обструктивным бронхитом повышена ферментативная активность нейтрофилов и альвеолярных макрофагов.
3. Наиболее выраженное усиление активности эластазы и коллагеназы наблюдается у больных хроническим обструктивным бронхитом, не имеющим клинических и рентгенологических признаков эмфиземы легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермаков Е.В., Новожилов В.Т., Коломоец Н.М. и др. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С.102—105.
2. Дрозденников С.Ф., Лутешкин С.Ф., Резников Ю.П., Сильвестров В.П. // Клин. мед.— 1989.— № 5.— С.56—59.
3. Трубиных Г.В., Кижватова О.К. // Тер. арх.— 1987.— № 3.— С.66—70.
4. Шмелев Е.И., Бумагин Т.К., Митерев Ю.Г. // Иммунология.— 1981.— № 3.— С.61—63.
5. Яковлева Н.В., Походзей И.В., Товт-Коршинская М.И. и др. // Тер. арх.— 1987.— № 7.— С.41—50.
6. Bercea O., Diaconescu C., Martinas O. // Pneumoftiziologia.— 1984.— Vol.33, № 4.— P.335—340.
7. Campbell R.W., Welgus H.S. // J. Clin. Invest.— 1982.— Vol.70.— P.806—822.
8. Cawston I.E., Murphy G. // Meth. Enzymol.— 1981.— Vol.80.— P.711—722.
9. Yemsa D., Debatin K.M., Krama W. // J. Immunol.— 1983.— Vol.131, № 2.— P.833.
10. Lang M.R., Tiaux G.W., Gillooly M. et al. // Thorax.— 1994.— Vol.49.— P.319—326.
11. Laureny C.L. // Ibid.— 1986.— Vol.41, № 6.— P.418—428.
12. Visser L., Blout E.K. // The Use of P-Nitrophenyl-N-Tertbutyloxycarbonyl L-Alanine as Substrate for Elastase.— New York, 1972.— P.919—923.
13. Wood-Ward S.C. // Hum. Pathol.— 1989.— Vol.20, № 7.— P.613—614.

Поступила 23.01.95

А.С.Ростовщиков, А.Л.Черняев, А.А.Жаворонков

СТЕРЕОУЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ТРАХЕИ И БРОНХОВ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТУПЕНЧАТОМ ОБЩЕМ ОХЛАЖДЕНИИ

Кафедра патологии медицинского факультета УГУ, НИИ пульмонологии МЗ РФ,
НИИ морфологии РАМН

THE STEREOULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF RATS' TRACHEAL AND BRONCHIAL EPITHELIUM IN TOTAL EXPERIMENTAL COOLING

A.S.Rostovschikov, A.L.Chernyayev, A.A.Zhavoronkov

Summary

25 while male rats of no breed were subjected to gradual total cooling from +5 to -15 degrees Centigrade every day for 5 weeks, six hours a day, to study the stereoultrastructural surface epithelium arrangement of the trachea and major bronchi. Our research singled out and allowed to characterise three stages of the adaptive compensatory reaction of the respiratory tract epithelium: adaptive tension, stabilisation and adaptation.

Резюме

Изучена стереоультраструктурная организация поверхности эпителия трахеи и крупных бронхов 25 беспородных белых крыс-самцов при ступенчатом общем охлаждении от +5°C до -15°C в течение пяти недель по 6 часов ежедневно. Выделены и охарактеризованы три периода компенсаторно-приспособительной реакции эпителия воздухопроводящих путей во время общего ступенчатого охлаждения: период адаптационного напряжения, период стабилизации и период адаптированности.

В условиях Севера органы дыхания человека и животных подвергаются глубокой приспособительной перестройке, направленной на обеспечение нормальной жизнедеятельности организма [1]. В этих условиях возникает затрудненное дыхание, напряжение газообмена, что клинически проявляется одышкой, носящей название полярной. Известно, что низкие температуры являются раздражителем рецепторов верхних дыхательных путей, вызывая ларинго- и бронхоспазм. Описаны наблюдения с развитием ознобления легких в условиях антарктических экспедиций [1]. При этом может возникнуть острый бронхит и бронхиолит с десквамацией эпителия трахеи и крупных бронхов. Однако морфологическое описание изменений трахеи и бронхов при общем охлаждении организма было проведено лишь на светооптическом уровне [1,3,4]. Вместе с тем до сих пор остается неясной роль холодового воздействия на мукоцилиарный клиренс и возникновение патологии легких, то есть не описан морфологический субстрат повреждения эпителия дыхательных путей при этом. Динамика стереоультраструктурных изменений трахеи и крупных бронхов может быть оценена только в условиях эксперимента при общем охлаждении животных при низких температурах.

Целью настоящего исследования явилось изучение стереоультраструктурных изменений эпителия трахеи

и бронхов при экспериментальном общем ступенчатом охлаждении.

Исследование выполнено на 25 беспородных крысах-самцах с начальной массой тела 105 ± 5 г.

Модель общего ступенчатого охлаждения. В климатической камере "Фоутрон" (Германия) животных подвергали общему охлаждению ежедневно по 6 часов шесть дней в неделю в течение 5 недель: первая неделя (+5°C), вторая (0°C), третья (-5°C), четвертая (-10°C), пятая (-15°C). Животные в камере находились в отдельных ячейках, не стеснявших их движение. Во время пребывания в камере подсчитывалось число дыхательных движений у крыс в 1 минуту и измерялась ректальная температура на глубине 1,5 см от анального отверстия до и после извлечения их из холодильной камеры. Контрольную группу составили 5 животных с той же начальной массой тела, которые находились в 2 метрах от холодильной камеры в отдельных ячейках по 6 часов ежедневно в течение 5 недель эксперимента. В конце каждой недели эксперимента под нембуталовым наркозом забивали по 5 животных.

После усыпления животным интратрахеально через канюлю до извлечения легких из грудной полости вводили 2,5% раствор глютаральдегида на 0,135 М фосфатном буфере (рН 7,4) для фиксации эпителия дыхательных путей в легких под давлением [6]. После

извлечения комплекса легкие—сердце трахею и бронхи вскрывали по задней поверхности. Из верхней, средней и нижней трети трахеи, из главных и сегментарных бронхов брали по 3 кусочка стенки размерами 0,7×0,7 см, которые фиксировали в том же растворе глутаральдегида в течение 6 часов. Затем кусочки дегидратировали в спиртах восходящей крепости и высушивали при критической точке в CO₂. Полученные кусочки монтировали эпителием вверх на металлических держателях, поверхность напыляли золотом, просматривали и фотографировали в сканирующем электронном микроскопе "Hitachi S-500" (Япония) при ускоряющем напряжении 20—25 кВт.

Во время охлаждения частота дыханий в первые 2 часа после помещения крыс в камеру в среднем увеличивалась на 33% и дыхание было поверхностным, в последующие 4 часа частота дыхания практически не отличалась от первоначальных показателей (до помещения в холодильную камеру). После 6 часов охлаждения ректальная температура падала в среднем на $0,45 \pm 0,02^\circ\text{C}$.

При стереоультраструктурном исследовании трахеи у контрольных животных поверхность во всех отделах была представлена непрерывным однонаправленным реснитчатым покровом (рис.1, а), в крупных и сегментарных бронхах между реснитчатыми клетками были видны промежутки с апикальной поверхностью бокаловидных клеток (рис.1, б).

При стереоультраструктурном исследовании трахеи и бронхов через неделю охлаждения существенных изменений поверхности эпителия не происходило.

Через две недели общего охлаждения в трахее (рис.2, а) и бронхах (рис.3, а) всех изученных калибров увеличивалось число бокаловидных клеток в пред- и постсекреторной фазе. При этом особенно в бронхах наблюдалось повреждение ресничек, которые местами частично или полностью отсутствовали и почти вся поверхность замещалась бокаловидными клетками (см. рис.3, а). В трахее на поверхности эпителия встречались отдельные эритроциты (см. рис.2, а).

На третьей неделе эксперимента наблюдались наиболее выраженные изменения покровного эпителия трахеи и бронхов. При этом увеличивалось число бокаловидных клеток в постсекреторной фазе с широкими устьями на апикальной поверхности клеток (рис.2, б). Реснички располагались в разных направлениях, местами слипались между собой (рис.2, б; 3, б). В бронхах в этот период появлялись обширные поля, полностью лишенные ресничек, а также реснитчатые клетки на разных стадиях цилиогенеза, что свидетельствовало о начале регенераторных процессов.

На четвертой неделе охлаждения при -10°C в трахее число бокаловидных клеток уменьшалось по сравнению с предыдущей неделей эксперимента. При этом реснитчатый покров эпителия почти полностью восстанавливался, хотя множество ресничек были

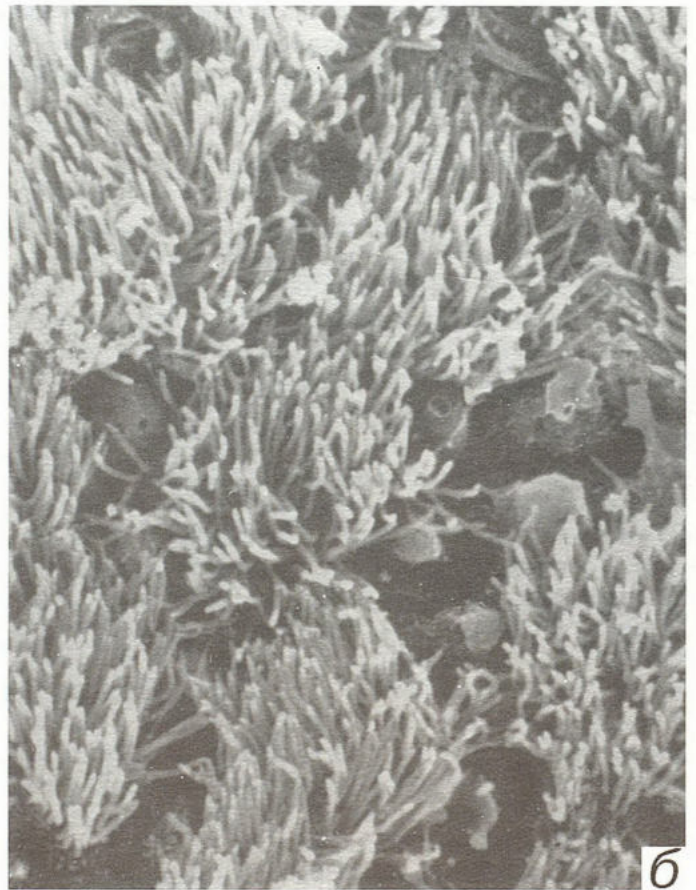
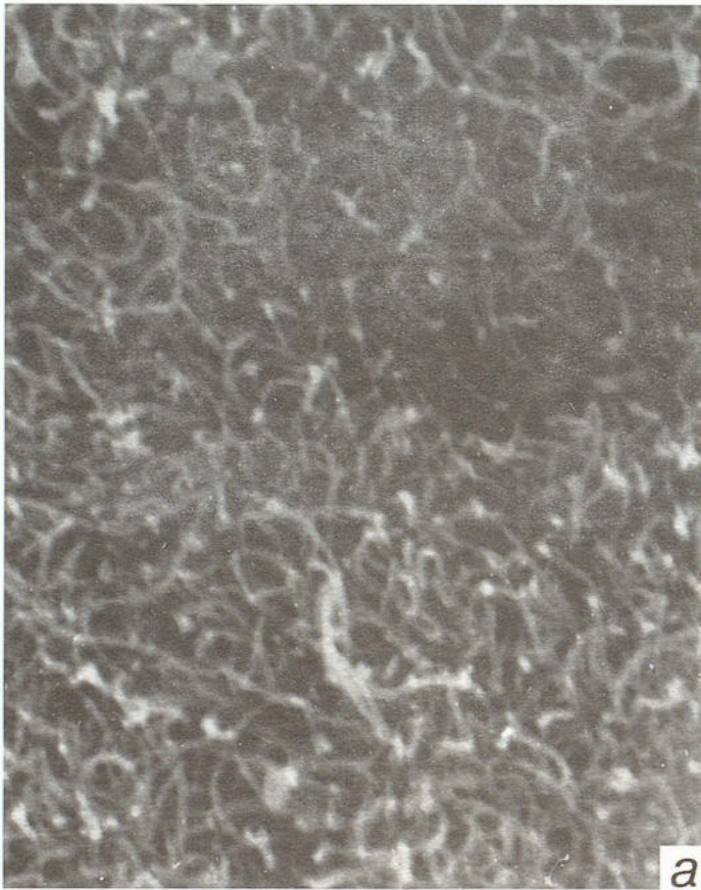


Рис.1. Стереоультраструктура поверхности эпителия трахеи (а) и бронха (б) у контрольных крыс. Непрерывный однонаправленный реснитчатый покров; а $\times 3000$, б $\times 3500$.

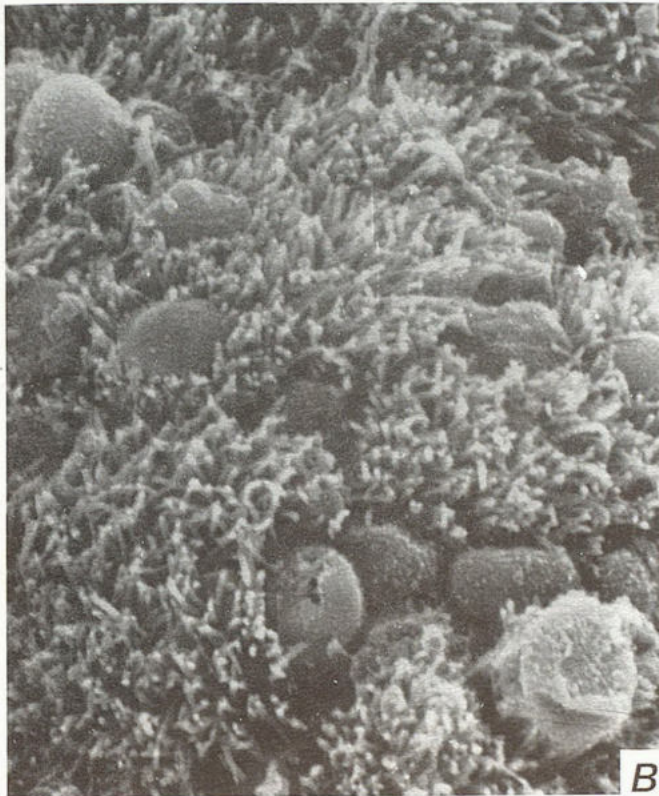
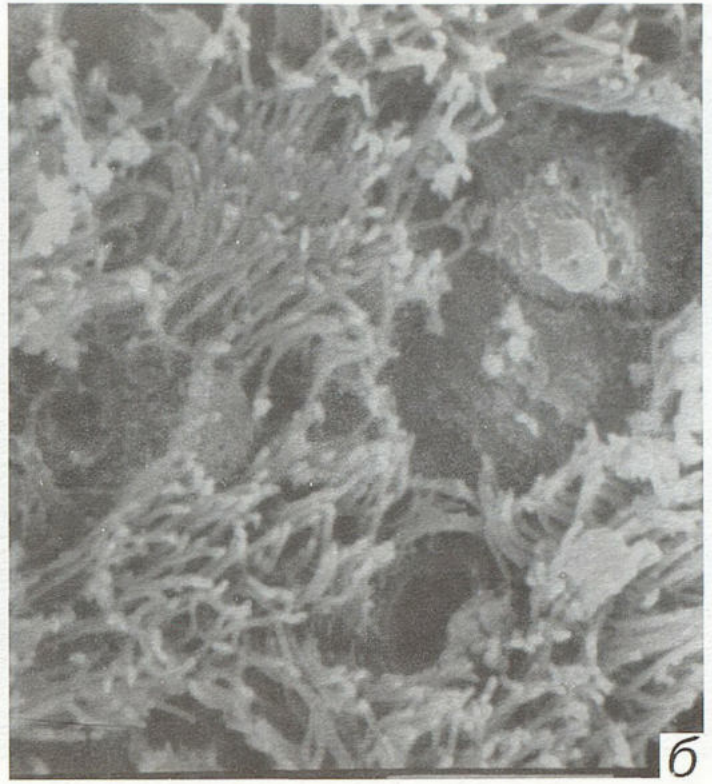
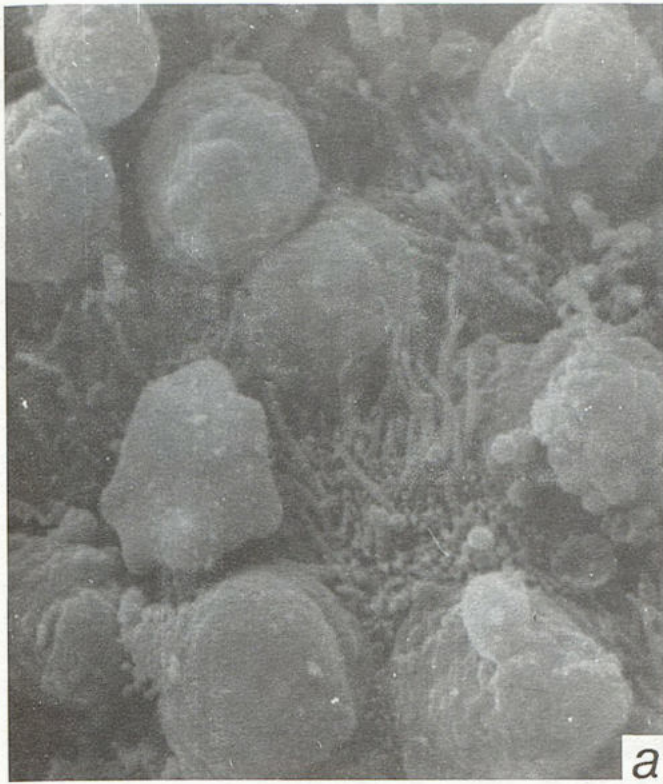


Рис.2. Стереоультраструктура эпителия трахеи у крыс при ступенчатом общем охлаждении.

а — вторая неделя охлаждения. Усиление секреторной активности бокаловидных клеток, слипание ресничек. $\times 3500$; б — третья неделя охлаждения. Пред- и постсекреторные фазы секреции бокаловидных клеток. $\times 4000$; в — четвертая неделя охлаждения. Увеличенное число секреторных гранул бокаловидных клеток, почти полностью восстановившийся реснитчатый покров эпителия. $\times 2500$; г — пятая неделя охлаждения. Полное восстановление реснитчатого покрова эпителия и разнонаправленность групп ресничек. $\times 1500$.

слипшимися между собой и направлены в разные стороны (рис.2, в). В крупных и сегментарных бронхах число бокаловидных секретирующих клеток оставалось

на том же уровне, что и на третьей неделе охлаждения, реснички эпителиальных клеток располагались хаотично, иногда слипались между собой, а иногда

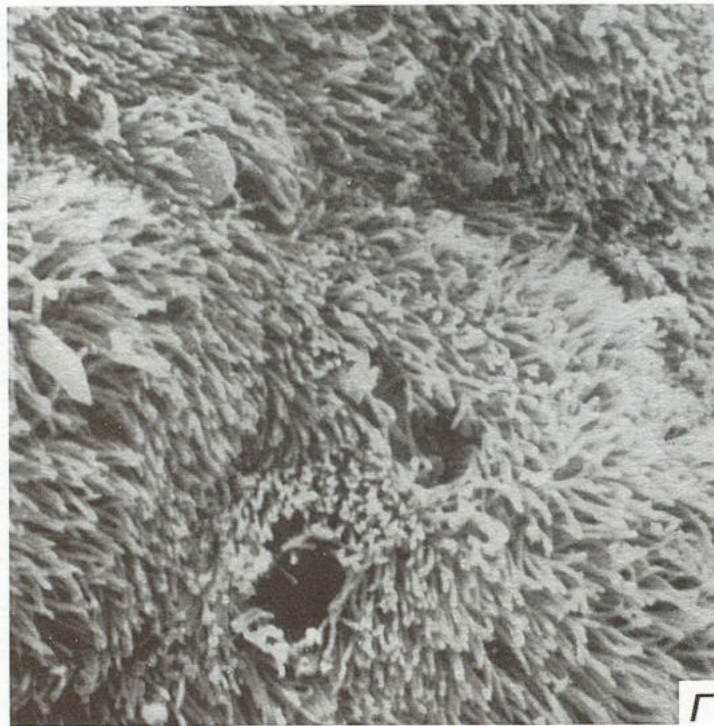
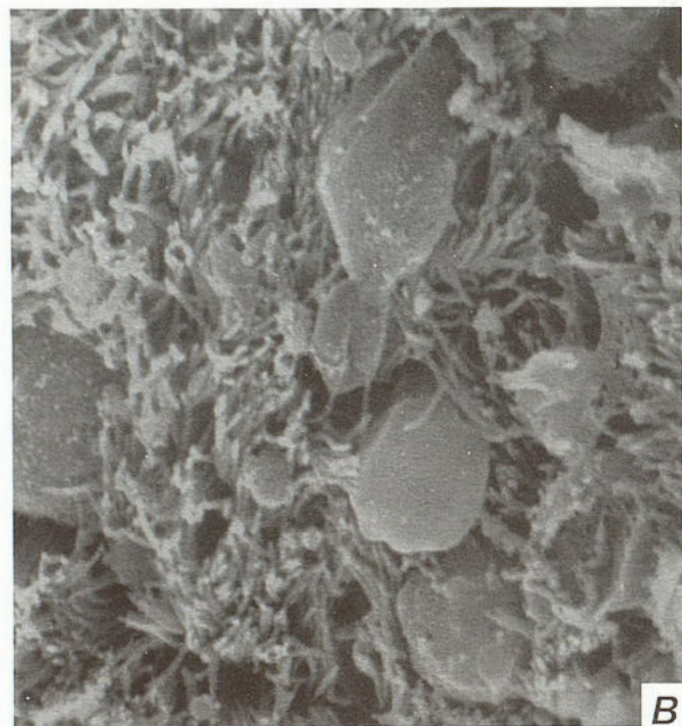
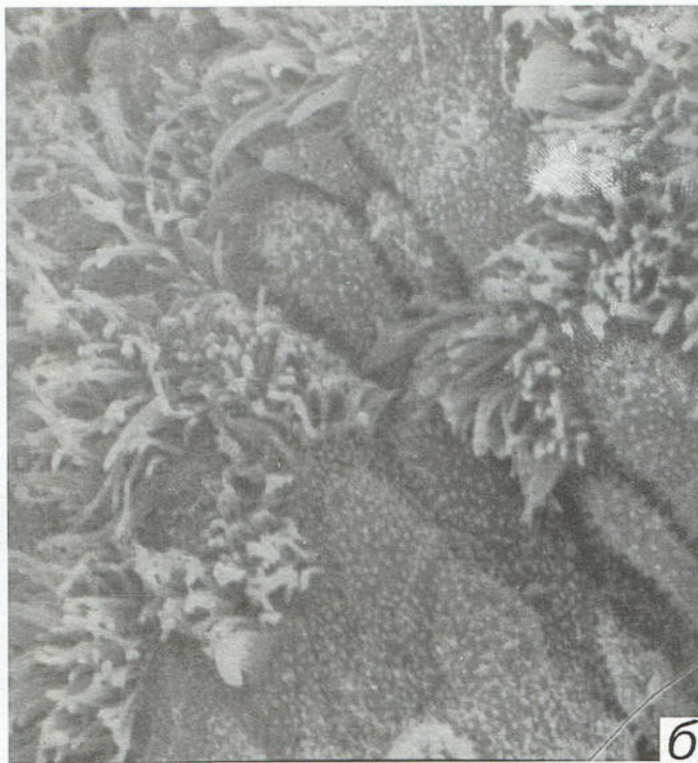
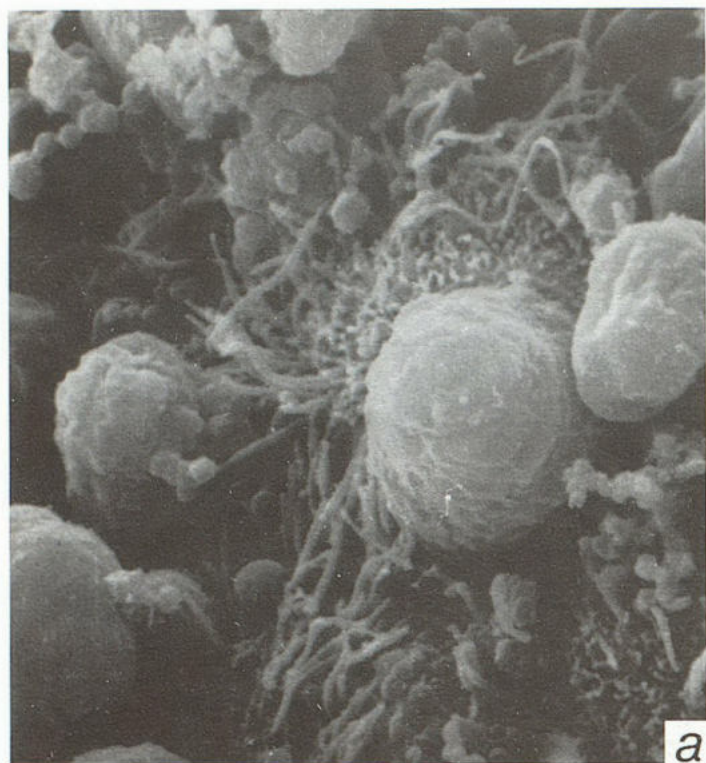


Рис.3. Стереультраструктура эпителия главных, долевых и сегментарных бронхов у крыс при ступенчатом общем охлаждении.

а — вторая неделя охлаждения. Главный бронх правого легкого. Увеличенное число секретирующих бокаловидных клеток, утрата части ресничек. $\times 4000$; *б* — третья неделя охлаждения. Нижнедолевой бронх левого легкого. Множество эпителиальных клеток, лишенных ресничек, сохранившиеся реснички разной длины, очаговый межклеточный отек. $\times 3500$; *в* — четвертая неделя охлаждения. Пятый сегментарный бронх правого легкого. Большое число бокаловидных клеток, нарушенный реснитчатый покров. $\times 4000$; *г* — пятая неделя охлаждения. Главный бронх правого легкого. Полное восстановление реснитчатого покрова эпителия при разнонаправленности групп ресничек. $\times 3000$

было видно слущивание отдельных эпителиоцитов (рис.3, *в*).

Несмотря на усиление холодового режима на пятой неделе эксперимента в трахее и бронхах число реснит-

чатых клеток преобладало над бокаловидными, реснитчатый покров почти полностью восстанавливался. Крайне редко можно было встретить слипшиеся реснички и углубления на местах выделившегося секрета

из бокаловидных клеток (рис.2, г; 3, г). Следует, однако, заметить, что группы ресничек были дискоординированы.

Адаптированность к экстремальным условиям обитания достигается определенной "платой" в виде потерь и повреждений клеточных элементов разных систем организма человека и животных [1,2]. При адаптации к общему охлаждению наиболее выраженные патоморфологические изменения возникают в верхних дыхательных путях, в трахее и хрящевых бронхах. В ответ на холодовое воздействие и гипоксию усиливается секреторная активность бокаловидных клеток и желез подслизистого слоя при одновременном повреждении апикальной поверхности реснитчатых клеток. Эти изменения, с одной стороны, обусловлены согреванием поступающего через дыхательные пути холодного воздуха, а с другой — приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса, что может явиться причиной возникновения бронхопневмонии. В нашем исследовании, однако, ни в одном наблюдении пневмония не встретилась. Наиболее выраженные изменения эпителиального покрова были обнаружены на второй и третьей неделях эксперимента. Подобные изменения верхних дыхательных путей наблюдали Ю.Б.Исхаки и др. (1989) при высокогорной адаптации кроликов. В их исследовании имело место сочетание воздействия холодного воздуха и гипоксии. Следует отметить однотипность адаптационных реакций верхних дыхательных путей, а также трахеи и бронхов на экстремальное ингаляционное воздействие. В нашем исследовании начиная с четвертой недели эксперимента развиваются репаративные процессы в реснитчатых клетках трахеи и, в меньшей степени, в бронхах. В то же время в этот период еще сохраняется высокая секреторная активность бокаловидных клеток. К пятинедельному сроку эксперимента реснитчатый покров трахеи практически не отличался от контрольных наблюдений. Обращает на себя внимание, что к этому времени все еще сохраняется дискоординация реснитчатого аппарата при одновременном резком уменьшении числа секретирующих бокаловидных клеток.

Следовательно, при ступенчатом холодовом воздействии адаптация эпителиального покрова наступает к пятой неделе эксперимента и, скорее всего, будет носить долговременный характер. Это согласуется с

результатами исследований по адаптации дыхательных путей к высокогорью [2] и общей теории стресса по Г.Селье [5]. Описанные стереоультраструктурные изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов при ступенчатом общем охлаждении характеризуют три периода адаптогенеза, описанные Ю.Б.Исхаки и др. [2]. Первый период — период адаптационного напряжения (первые три недели охлаждения) характеризуется повреждением реснитчатого аппарата эпителиальных клеток, вплоть до его частичной гибели, и увеличением числа секретирующих бокаловидных клеток. Второй период — период стабилизации (третья-четвертая неделя охлаждения) — характеризуется частичным восстановлением реснитчатых клеток, снижением числа и уровня секреции бокаловидных клеток. Для третьего периода — периода адаптированности (пятая неделя эксперимента) — характерно полное восстановление реснитчатого аппарата трахеи и бронхов и резкое уменьшение секретирующих бокаловидных клеток.

Таким образом, представленные стереоультраструктурные изменения трахеи и бронхов при ступенчатом охлаждении животных носят компенсаторно-приспособительный характер, что позволяет в пятинедельный период достичь состояния адаптированности слизистой оболочки дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. — М.: Медицина, 1985. — 416 с.
2. Исхаки Ю.Б., Жаворонков А.А., Ростовицков А.С. Дыхательные пути и высокогорье. — Душанбе: Ифрон, 1989. — 128 с.
3. Луценко М.Т., Целуйко С.С., Красавина Н.П. Особенности морфологических изменений органов дыхания к воздействию низких температур // Международный симпозиум по приполярной медицине, 4-й. — Новосибирск, 1978. — С.99—100.
4. Милованов А.П., Моммадов А. Повреждение и адаптация бронхов легких у крыс в процессе длительного ступенчатого охлаждения // Биологические проблемы Севера. — Магадан, 1983. — С.111—112.
5. Романова Л.К., Покровская М.С. Реакция сурфактантной системы и воздушно-кровяного барьера легких на общую острую гипотермию // Бюл. exper. биол. — 1982. — № 9. — С.97—101.
6. Селье Г. Стресс и сердечно-сосудистые заболевания // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. — М.: Медицина, 1976. — С.14—26.

Поступила 10.07.97.

В.Н.Минеев, И.И.Нестерович, Г.Б.Федосеев, Е.А.Шпетная
**ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ НА
ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МОДЕЛИ**

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова

DIAGNOSIS OF DRUG INTOLERANCE ON AN ERYTHROCYTIC MODEL

V.N.Mineyev, I.I.Nesterovich, G.B.Fedoseyev, E.A.Shpetnaya

S u m m a r y

This study intended to elaborate an erythrocytic model approach to diagnosis of drug sensibilisation through an evaluation of lipid peroxidation and the electrophoretic mobility of erythrocytes.

The contact of erythrocytes with causal drugs resulted in a major increase of dien conjugate levels and an increased percentage of erythrocytes with a high electrophoretic mobility.

The erythrocytic model revealed effects of the causal drug even in patients taking glucocorticoids.

Р е з ю м е

Целью исследования явилась разработка подхода к диагностике лекарственной непереносимости с помощью эритроцитарной модели на основе оценки перекисного окисления липидов и электрофоретической подвижности эритроцитов.

Было показано, что контакт с причинно-значимым лекарственным агентом приводил в эритроцитах к существенному нарастанию уровня диеновых конъюгатов, а также к нарастанию процента содержания эритроцитов с большой электрофоретической подвижностью.

Эффект влияния причинно-значимого лекарственного агента выявлен с помощью эритроцитарной модели даже у больных, получающих глюкокортикоидные препараты.

Для клинициста проблема диагностики лекарственной непереносимости в силу нарастания аллергических заболеваний и использования высокоактивных лекарственных препаратов представляет особый интерес.

Справедливо полагают, что лекарственная непереносимость — это не только медицинская, но и социальная проблема [15].

Наша заинтересованность в данной проблеме связана с возможностью исследования изменений мембрано-рецепторного комплекса в условиях моделирования процессов, происходящих при взаимодействии эритроцитарной мембраны и лекарства, вызывающего у больного непереносимость. Несомненным достоинством эритроцитарной модели для изучения мембрано-рецепторных нарушений при бронхиальной астме (БА) является ее относительная однородность, отсутствие в эритроцитах так называемых внутренних мембран, а также доступность для клинического анализа. Кроме этого получает развитие представление об активной иммунорегуляторной роли эритроцитов [6].

Несмотря на большое количество информационного материала по диагностике лекарственной непереносимости, нет ни одного метода, как *in vivo*, так и *in vitro*, который позволил бы клиницисту с большой достоверностью и соответственно без всякой опасности для здоровья и жизни больного поставить этиоло-

гический диагноз лекарственной непереносимости [11]. Тщательно, умело собранный анамнез по-прежнему имеет решающее значение и во многих случаях позволяет своевременно предсказать возможность лекарственной непереносимости.

По Л.Йегеру (1990) различают следующие виды нежелательных действий лекарственных препаратов [5]: интоксикация, побочное действие, парадоксальный эффект (например, возбуждение при назначении барбитуратов), вторичное действие (например, реакция Яриша-Герксгеймера, микозы или дисбактериоз при антибиотикотерапии), реакции, возникающие при неправильном введении лекарств, псевдоаллергические, аллергические. Считается [5], что в принципе любое лекарственное средство может вызвать аллергическую сенсibilизацию, однако к настоящему времени становится все более актуальным значение так называемых псевдоаллергических реакций на лекарства, при которых, в отличие от истинно аллергических, не участвуют иммунологические механизмы.

Псевдоаллергические реакции имеют две стадии развития: патохимическую и патофизиологическую [11], причем особая роль в развитии этих реакций отводится таким медиаторам, как гистамин, лейкотриены, продукты активации комплемента, калликреин-кининовой системы.

Пожалуй, основная трудность, осложняющая разработку способов лекарственной непереносимости, в понятие которой нами включены как аллергические, так и псевдоаллергические реакции, связана с тем, что один и тот же препарат может вызывать не только различные патологические синдромы, но и любой тип гиперчувствительности, хотя считается [15], что реакции немедленного типа встречаются с наибольшей частотой.

Поэтому перед нами встала задача разработать такой способ диагностики лекарственной непереносимости, который позволил бы выявить и оценить те процессы, которые составляют центральный коммуникационный этап при взаимодействии клетки и ксенобиотика. В качестве такого биохимического этапа мы выбрали перекисное окисление липидов (ПОЛ), ибо активация этого процесса рассматривается как неспецифическая ответная реакция на любой стресс в процессе адаптации клетки при воздействии внешних факторов, включая реакцию на ксенобиотики [13].

Будет рассмотрен еще один аспект исследования мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов при моделировании процессов, связанных с лекарственной непереносимостью, — исследование электрофизиологических особенностей эритроцитарной мембраны.

Мы проводили исследования лекарственной непереносимости с помощью двух методов: с помощью оценки динамики диеновых конъюгатов в эритроцитах и с помощью определения электрофоретической подвижности (ЭФП) эритроцитов в присутствии различных лекарственных препаратов.

В контрольную группу лиц, у которых не было получено анамнестических данных о наличии лекарственной непереносимости, вошли практически здоровые лица (4 человека) и 7 больных БА с различными клинко-патогенетическими вариантами.

Группу больных, у которых были выявлены анамнестические данные о наличии лекарственной непереносимости при исследовании динамики диеновых конъюгатов, составили 7 больных БА с различными клинко-патогенетическими вариантами, включая 3 больных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. В группу больных с лекарственной непереносимостью, получающих глюкокортикоидные препараты, включено 4 больных БА.

Исследования проводили с лейкоцезвесью и эритроцезвесью одновременно, исследовали влияние преимущественно пенициллина, эритромицина и анальгина. Учитывая однотипность реакции на воздействие различных препаратов в соответствующих группах обследованных лиц, результаты исследования объединены.

В группу обследованных лиц с лекарственной непереносимостью, не принимавших и принимающих глюкокортикоидные препараты при исследовании ЭФП эритроцитов, вошли больные БА с различными клинко-патогенетическими вариантами заболевания (11 и 5 больных соответственно указанным группам).

Эритромаасса, полученная из венозной крови, трижды отмывалась и в количестве 1 мл инкубировалась с лекарствами (5 тыс. ЕД пенициллина, эритромицина, 0,1 мл 1% раствора анальгина), в контрольную пробирку

вносили 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Опытную и контрольные пробирки инкубировали в термостате при 37°C в течение 20 мин. После этого, используя 0,2 мл субстрата, проводили исследование содержания диеновых конъюгатов по известному методу В.А.Костюка, А.И.Потаповича и Е.Ф.Лунец (1984). Исследования проводили совместно с А.К.Бадиной.

При определении лекарственной непереносимости к пенициллину с помощью определения ЭФП эритроцитов по 0,05 мл капиллярной крови помещали в пробирки (№ 1 — контрольная, № 2 — с 5 тыс. ЕД пенициллина), содержащие по 1,0 мл забуференного (рН 7,2) физиологического раствора. Обе пробирки инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре (20°C). После инкубации определяли ЭФП эритроцитов с помощью микроэлектрофореза (автоматический измерительный микроскоп Пармоквант-2, Карл Цейсс Йена, Германия). Измеряли ЭФП по 100 эритроцитов в контроле и в присутствии пенициллина, высчитывали процентное содержание эритроцитов с ЭФП, равной $1,0 \text{ мкм} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{см}$ и более.

Динамика нарастания диеновых конъюгатов насыщенных жирных кислот как показателя начальных этапов ПОЛ в лейкоцезвеси и эритроцезвеси в присутствии различных лекарственных препаратов представлена в табл.1.

В результате исследования обнаружено, что как в лейкоцитах, так и в эритроцитах контакт клеток с причинно-значимым лекарственным агентом приводил к существенному нарастанию диеновых конъюгатов, что свидетельствовало о нарастании ПОЛ, причем это касалось как лекарств, вызывающих обычно аллергические реакции (пенициллин), так и лекарств, приводящих к псевдоаллергическим реакциям (анальгин). Применение эритроцитарной модели позволяет установить лекарственную непереносимость у больных, получающих глюкокортикоидные препараты, что делает эту модель неопределимой у широкого контингента больных.

Результаты исследования ЭФП эритроцитов приведены в табл.2. Оценивалось процентное содержание

Таблица 1

Результаты исследования лекарственной непереносимости с помощью оценки динамики диеновых конъюгатов в лейкоцезвеси и эритроцезвеси ($M \pm m, \%$)

	Лекарственная переносимость (1)	Лекарственная непереносимость	
		Гормоны - (2)	Гормоны + (3)
Лейкоцезвесь	$9,2 \pm 3,1$ $n=14$	$51,7 \pm 4,8$ $n=12$	$2,7 \pm 3,6$ $n=8$
		$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$
Эритроцезвесь	$7,2 \pm 2,1$ $n=14$	$31,4 \pm 3,8$ $n=12$	$32,3 \pm 4,0$ $n=8$
		$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} > 0,05$

П р и м е ч а н и е. n — количество исследований с лекарственным препаратом.

Таблица 2

Динамика ЭФП эритроцитов при воздействии пенициллина ($M \pm m, \%$)

Группы	Лекарственная переносимость (1)	Лекарственная непереносимость (2)
I. Глюкокортикоиды не получали	$-5,1 \pm 1,5$ $n=10$	$+15,1 \pm 1,0$ $n=11$ $p_{1-2} < 0,001$
II. Глюкокортикоиды получали		$+17,4 \pm 1,3$ $n=5$ $p_{1-II} > 0,05$

эритроцитов с ЭФП, равной $1,0 \text{ мкм} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{см}$ и более, до и после воздействия пенициллина.

Как видно из табл. 2, при лекарственной непереносимости пенициллина нарастает процентное содержание субпопуляции эритроцитов с большой ЭФП, появлялись даже отдельные эритроциты с ЭФП, равной $1,30 \text{ мкм} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{см}$. Подчеркнем, что эффект пенициллина сохранялся и у больных, получающих глюкокортикоиды.

Анализируя преимущества и недостатки разработанных к настоящему времени методов диагностики лекарственной непереносимости *in vitro*, таких, как тест дегрануляции базофилов по Шелли, тест дегрануляции тучных клеток, тест торможения миграции лейкоцитов, бласттрансформации лейкоцитов, тест ППН по Фрадкину и целого ряда других, обращало внимание на то, что большинство исследователей обходит такую, на наш взгляд, существенную проблему, как эффективность диагностики у больных, получающих глюкокортикоиды. Область применения глюкокортикоидов становится, к сожалению, все шире, причем эти препараты нередко применяются в течение длительного времени постоянно, используются и пролонгированные препараты (например, кеналог).

Установлено, что глюкокортикоиды могут проявлять свой биологический эффект на всех трех стадиях аллергической реакции [11], причем этот эффект касается и ПОЛ, и тесно связанного с ним метаболизма арахидоновой кислоты [14].

Сравнительная оценка методов лекарственной непереносимости *in vitro* [2] показала, что, действительно, у больных, получающих глюкокортикоиды, информативность диагностики снижается и при применении оценки прироста диеновых конъюгатов в лейкоцитах, и при оценке адренозависимого гликогенолиза в лимфоцитах. Надо отметить, что все клетки, применяемые для диагностики лекарственной непереносимости, являются ядродержащими и, таким образом, могут быть подвержены влиянию глюкокортикоидов через цитозольные глюкокортикоидные рецепторы. В эритроцитах, как безъядерных клетках, рецепторов в цитозоле не обнаружено [4].

Нельзя не сказать, однако, что в настоящее время предполагается наличие мембранных рецепторов глю-

кокортикоидов [12]. Подобные рецепторы выявлены и на эритроцитах [4]. Так, на тенях эритроцитов человека число специфических связывающих мест для кортизола составило $2,59 \cdot 10^{-13}$ моль/мг белка и $2,58 \cdot 10^{-13}$ моль/мг белка при использовании дексаметазона.

Правда, трудно пока выделить вклад мембранного этапа в реализацию действия гормона, гипотетичен пока и физиологический смысл преобразования гормонального сигнала на уровне мембраны, хотя стоит учитывать данные, тоже пока гипотетические, что глюкокортикоиды, наряду с простагландинами, ионами металлов, входят как основные компоненты в состав "посадочной площадки" адренорецептора [10].

Нельзя, конечно, исключить влияние глюкокортикоидов на мембранный ответ клетки в процессе их неспецифического связывания с мембраной, учитывая хорошую растворимость гормонов в липидах, что одинаково касается как лейкоцитов, так и эритроцитов [4]. Во всяком случае с помощью эритроцитов как безъядерных клеток, лишенных цитозольных глюкокортикоидных рецепторов, можно было бы оценить относительный вклад этих рецепторов в ответ клетки на взаимодействие с причинно-значимым лекарственным агентом.

Как известно, электрический заряд клетки является одной из фундаментальных мембранных характеристик. Выраженность электрического заряда, его динамика интегрально отражают физиологические и патофизиологические процессы, происходящие прежде всего на мембранном уровне [7].

В связи с этим было решено оценить модификацию электрического заряда эритроцитов при контакте их с причинно-значимым лекарственным агентом — пенициллином. Выбор пенициллина был обусловлен широкой распространенностью случаев непереносимости, связанных с этим лекарственным препаратом. Приводится удручающая статистика шоков с летальным исходом в результате применения инъекций пенициллина: в США ежегодно регистрировалось от 300 до 1000 смертельных случаев [15].

Антигенные детерминанты пенициллина могут вызвать не только шоковые реакции, но и аллергический бронхоспазм, отек Квинке, крапивницу. При этом считается, что доминирующими являются реакции немедленного типа [5,15]. Представляло также интерес оценить влияние пенициллина на электрический заряд эритроцитов, учитывая известный факт, что молекулы пенициллина имеют отрицательный электрический заряд [7].

Подытоживая исследования мембрано-рецепторного комплекса эритроцитов с помощью воздействия пенициллином, можно отметить, что эритроцитарные мембраны обнаруживают способность взаимодействовать с пенициллином, обладающим отрицательным зарядом. О механизмах подобного взаимодействия сведений в литературе нет, однако выскажем некоторые предположения.

Во-первых, феномен нарастания субпопуляции эритроцитов с большой ЭФП при воздействии пенициллина обнаружен только в случаях, где имела лекарственная непереносимость. В группе, где лекарственная

непереносимость не отмечалась, наблюдали тенденцию к уменьшению содержания субпопуляции эритроцитов с высокой ЭФП, что можно объяснить влиянием положительно заряженных молекул натрия, контактирующих с эритроцитарной мембраной, учитывая, что нами применена натриевая соль бензилпенициллина. Избыточная же адсорбция пенициллина на эритроцитах приводит при лекарственной непереносимости к нарастанию содержания данной субпопуляции эритроцитов.

Заманчиво объяснить избыточность адсорбции пенициллина при лекарственной непереносимости тем, что в процессе взаимодействия пенициллина как причинно-значимого агента и мембраны возникает деполяризация мембраны, тесно связанная с включением в регуляцию Ca^{2+} и активацией Ca^{2+} -зависимых процессов метаболизма липидов. Вероятность такого хода событий существует, учитывая, что пенициллинсвязывающий компонент имеет липидную природу и входит в состав мембраны [7]. Если предлагаемый ход событий имеет место при взаимодействии пенициллина и эритроцитарной мембраны, то он, вероятно, аналогичен мембранным событиям, протекающим в лимфоцитах при их контакте с различными возмущающими сигналами, такими, в частности, как антитела [9].

Заключение

Таким образом, показано участие мембраны эритроцитов в реализации ответа клетки при взаимодействии ее с лекарственным агентом, вызывающим непереносимость, которая проявляется, судя по анамнезу, клинически, то есть на уровне органа (бронхоспазм, крапивница, отек Квинке) и организма (шок). В настоящее время пока рано делать определенные выводы о возможном участии эритроцитов в генерализации реакций непереносимости, однако такую возможность следует предположить, учитывая хотя бы данные о том, что эритроциты могут стать источником продуктов липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, тесно сопряженного с активацией ПОЛ [3], а также решающую роль эритроцитов в зоне микроциркуляции.

Во всяком случае при исследовании лекарственной непереносимости могут быть использованы эритро-

цитарные мембраны как с целью изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе непереносимости, так и с прикладной целью диагностики, что было учтено нами при разработке изобретений [1,8].

В заключение подчеркнем преимущество разработанных нами методов диагностики, позволяющих выявить лекарственную непереносимость у больных, получающих глюкокортикоидные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.с. 1681253 СССР. Способ диагностики лекарственной непереносимости / Баина А.К., Минеев В.Н. // Открытия.— 1991.— № 36.
2. Баина А.К. Разработка методов диагностики лекарственной непереносимости in vitro с использованием показателей, характеризующих состояние мембрано-рецепторного комплекса лимфоцитов у больных бронхиальной астмой и другими заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1990.
3. Вершигора А.Е. Общая иммунология.— Киев: Выща школа, 1990.— 736 с.
4. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта.— М.: Медицина, 1988.— 288 с.
5. Иегер Л. Клиническая иммунология и аллергология.— М.: Медицина, 1990.— Т.2.— 560 с.
6. Каральник Б.В. Эритроциты, их рецепторы и иммунитет // Успехи соврем. биол.— 1992.— Т. 112, № 1.— С.52—61.
7. Мирошников А.И., Фомченко В.М., Иванов А.Ю. Электрофизический анализ и разделение клеток.— М.: Наука, 1986.— 184 с.
8. Пат. 2023268 РФ Способ определения гиперчувствительности к пенициллину / Минеев В.Н., Жихарев С.С. // Открытия.— 1994.— № 21.
9. Петров Р.В., Атауллаханов Р.И. Клеточные мембраны и иммунитет.— М.: Медицина, 1991.— 144 с.
10. Подымов В.К., Пирузян Л.А., Гладких С.П., Кац М.М., Нижний С.В. Простагландины, стероиды и рецепция (опыт моделирования структуры активных центров адренорецепции) // Изв. АН СССР. Сер. Биол.— 1980.— № 1.— С.27—44.
11. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.— М.: Медицина, 1990.— 368 с.
12. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М.: Медицина, 1987.— 400 с.
13. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.— 168 с.
14. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.— 272 с.
15. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены.— М.: Медицина, 1990.— 256 с.

Поступила 07.04.97.

*И.В.Двораковская, Б.Г.Лисочкин, Е.М.Дембо, Е.Е.Леенман***ГИСТИОЦИТОЗ X ЛЕГКИХ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА**

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

PULMONARY HISTIOCYTOSIS X FROM LANGERHANS' CELLS

*I.V.Dvorakovskaya, B.G.Lisochkin, E.M.Dembo, E.E.Leenman***S u m m a r y**

Out of the 75 cases of pulmonary histiocytosis X from Langerhans' cells under study, the diagnosis found morphological proof in 54. Alongside cytological and histological tests, we also resorted to electronic microscopic studies, and cell immunotyping with KP-1 (CD-68), MAC-387, and S-100 protein — specific markers of histiocytosis X. This diagnosis is considered proved only when specific markers (Birbeck bodies) and/or the characteristic immunochemical markers of Langerhans' cells — KP-1 (CD-68) and S-100 protein — are identified in the macrophages of lesion sites.

Р е з ю м е

Изучено 75 случаев гистиоцитоза X легких из клеток Лангерганса; в 54 случаях диагноз подтвержден морфологически. Помимо цитологического и гистологического исследований, применялись электронно-микроскопическое исследование и иммунотипирование клеток с антителами KP-1 (CD-68), MAC-387, S-100-протеин, которые являются специфическими маркерами гистиоцитоза X. Диагноз гистиоцитоза X считается доказанным лишь при идентификации в макрофагах из очагов поражения специфических маркеров (гранул Бирбека) и/или характерных иммунохимических маркеров клеток Лангерганса: KP-1 (CD-68), S-100-протеин.

Первые случаи изолированного гистиоцитоза X легких были описаны в 1951 году [6], а в 1984 году в литературе опубликовано уже более тысячи случаев гистиоцитоза X легких (ГХ) [4]. Среди всех диссеминированных процессов легких гистиоцитоз X составил 3%, поражаются чаще мужчины молодого возраста [7]. В 1941 году *Farber* впервые отметил морфологическое сходство трех ранее описанных заболеваний — болезни Абта-Леттерера-Зиве, болезни Хенде-Шюллера-Крисчена и эозинофильной гранулемы кости. Наличие патологической пролиферации гистиоцитов при каждом из упомянутых заболеваний позволило [6] в 1953 году объединить их одним понятием "гистиоцитоз X", где символ X указывал на неясную этиологию заболевания. В соответствии с новыми данными о патогенезе этого заболевания Международное сообщество по изучению гистиоцитарных поражений предложило к термину "гистиоцитоз X" добавить "из клеток Лангерганса" [2], что подчеркивает чисто гистогенетическое происхождение клеток, составляющих морфологический субстрат данного заболевания [1,11]. Клетки Лангерганса представляют собой особый тип иммунорегуляторных клеток системы мононуклеарных макрофагов, для которых более характерна функция передачи трансформированных антигенов Т- или В-лимфоцитам, чем фагоцитоза. Данные клетки обнаруживаются в основном в коже и слизистых оболочках [3].

В настоящее время все большее число фактов указывает на то, что это не истинная опухоль, а скорее вторичная пролиферация клеток Лангерганса у больных, имеющих предшествующий дефект иммунитета с образованием или без образования гранулем, как правило, без морфологических признаков атипии [8,11].

Несмотря на то, что объединение трех заболеваний в одно по патогенетическим критериям представляется вполне логичным и закономерным, выраженность клинических симптомов и особенности течения этих разновидностей одного патогенетического процесса варьируют в широких пределах. Так, болезнь Абта-Леттерера-Зиве встречается у детей раннего возраста и характеризуется острым течением, поражением многих органов и систем. Болезнь Хенде-Шюллера-Крисчена имеет хроническое течение, чаще проявляющееся триадой: экзофтальм, несахарный диабет, поражение костей черепа. Эозинофильная гранулема характеризуется локальным поражением различных органов (чаще плоских костей), имеет благоприятное течение.

Проведено обследование 75 больных с ГХ легких, находившихся на лечении в ГНЦП с 1979 по 1996 годы (среди них мужчин 67, женщин 8; средний возраст 26 лет). В 54 случаях диагноз был подтвержден морфологически.

Материал, полученный при трансбронхиальной или открытой биопсии легких и биопсии кожи фиксиро-

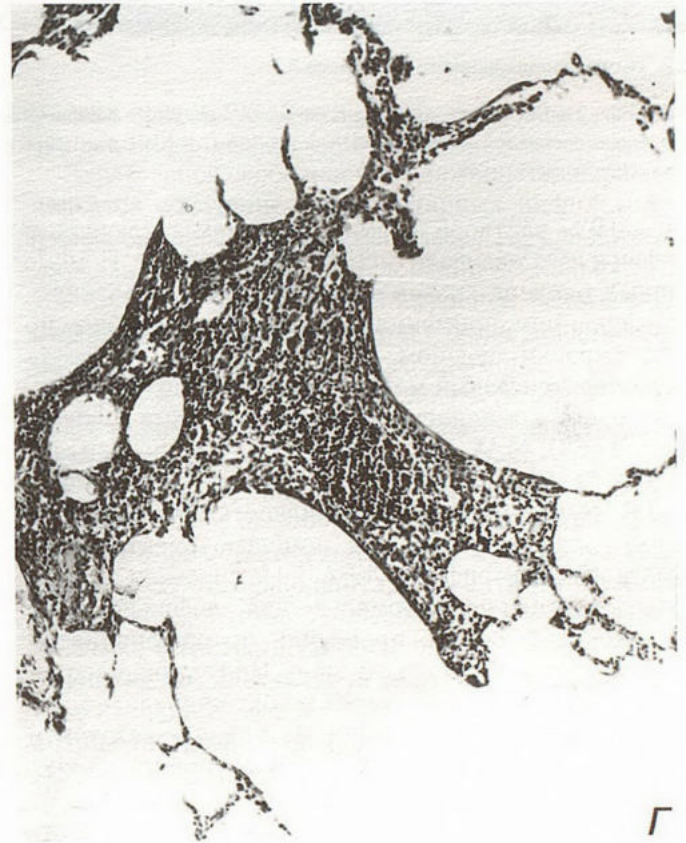
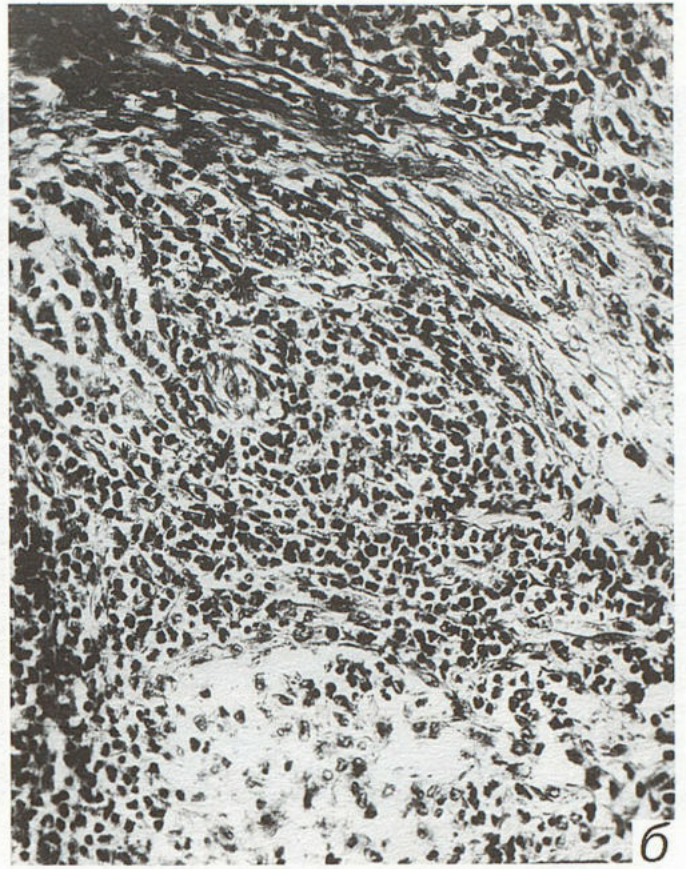


Рис.1. Морфологическая картина гистиоцитоза X.

а. Гистиоцитарный инфильтрат, располагающийся в стенке бронхиолы и межальвеолярных перегородках. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 90$. б. Скопление эозинофилов. Окраска азур-эозином. $\times 160$. в. Светлые клетки с пенистой цитоплазмой и многоядерные гигантские клетки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 160$. г. На фоне эмфиземы не большие гистиоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

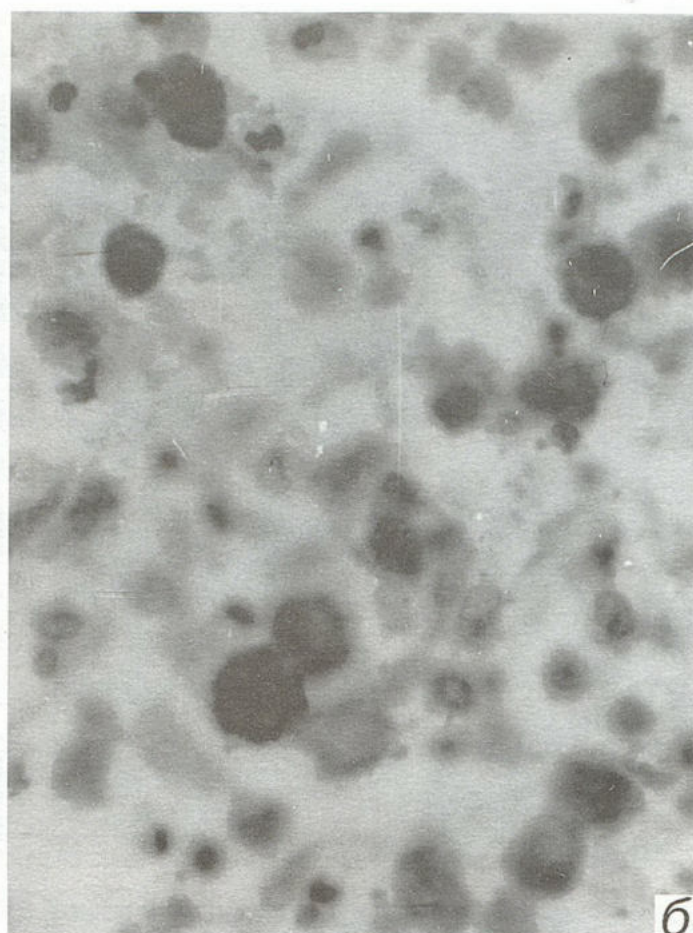
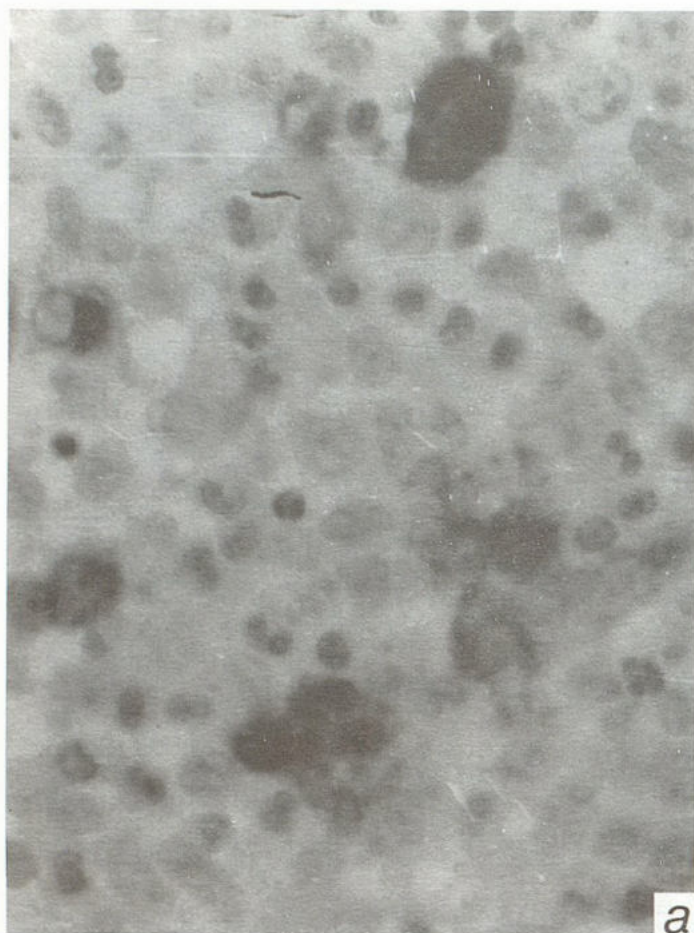


Рис.2. Иммунотипирование гистиоцитоза Х.

а. При реакции с антителами КР-1 (CD68) в лимфоидном инфильтрате выявляются многочисленные гистиоциты. Положительное окрашивание в виде цитоплазматических гранул. Авидин-биотиновый метод, окраска гематоксилином. $\times 300$. б. В гистиоцитах выявляется белок S-100. Положительное окрашивание цитоплазмы и ядер. ПАП-метод, окраска гематоксилином. $\times 300$.

вали в 10% растворе формалина, затем заключали в парафин и изготавливали гистологические срезы. Помимо обычных окрасок срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином, применяли импрегнацию серебром по Футу, окраски суданом IV, азур-эозином, а также иммунопероксидазный метод с использованием авидин-биотинового компонента и моноклональных антител КР-1 (CD-68), MAC-387, S-100-протеин и проводилась реакция на общелейкоцитарный антиген. У 36 больных ГХ легких исследовали жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) с помощью электронного микроскопа. Центрифугат ЖБАЛ фиксировали в смеси глютаральдегида-параформальдегида, дофиксировали четырехокисью осмия, проводили по общепринятой схеме и заливали в аралдит-эпон. Полутонкие срезы, полученные на микротоме ЛКВ, окрашивали толуидиновым синим; ультратонкие — уранил-ацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе YEM-100SX при ускоряющем напряжении 80 KW.

В морфологической картине ГХ необходимо выделять специфические изменения (инфильтраты и гранулемы эозинофильно-гистиоцитарного строения в сочетании с мелкоочаговым склерозом) и неспецифические (вторичная прогрессирующая десмопластическая трансформация легочной ткани, сосудов, мелких бронхов и

бронхиол с развитием эмфиземы, “сотового легкого” и булл). С этими процессами связано нарастание клинической симптоматики, отражающей нарушение функции дыхания и развитие спонтанного пневмоторакса, а именно выявление рентгенологически кистозно-буллезных изменений, являющихся характерным признаком ГХ. Реже встречались мелкоочаговые образования на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка. Нарушение вентиляционной способности обнаруживалось у большинства больных. Диффузионная способность легких также значительно снижена.

Гистологическое исследование биопсийного материала позволило выделить морфологические признаки ранней и поздней (фиброзной) стадии заболевания. На поздней стадии заболевания морфологическая картина теряет свои специфические черты, что значительно затрудняет возможность постановки правильного диагноза. В развитии процесса следует выделять определенные стадии морфогенеза: гранулематозную и фиброзную.

Ранняя стадия заболевания характеризуется наличием инфильтратов небольших размеров, расположенных преимущественно перибронхиально, периваскулярно, в межальвеолярных перегородках; клетки в инфильтратах располагаются диффузно, местами с

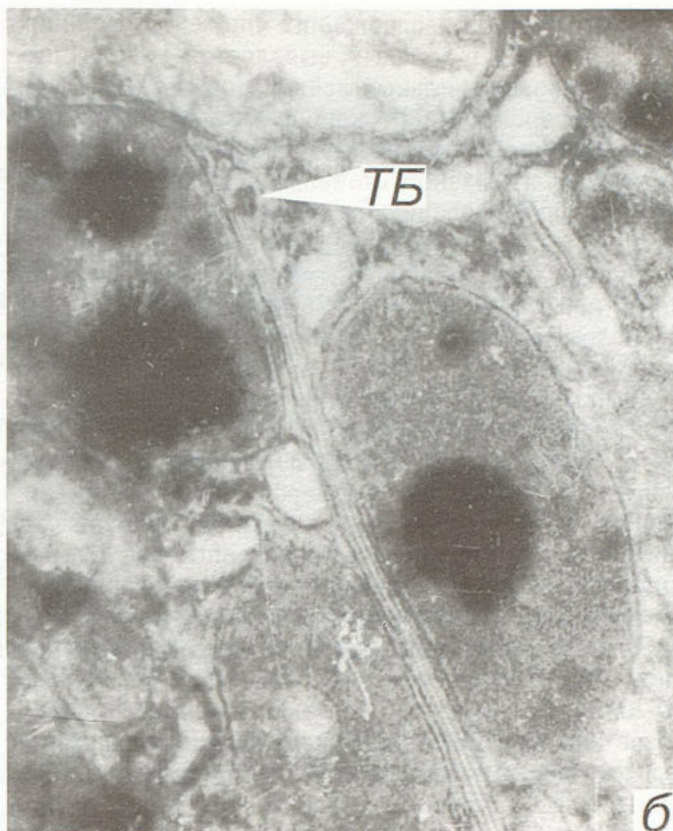
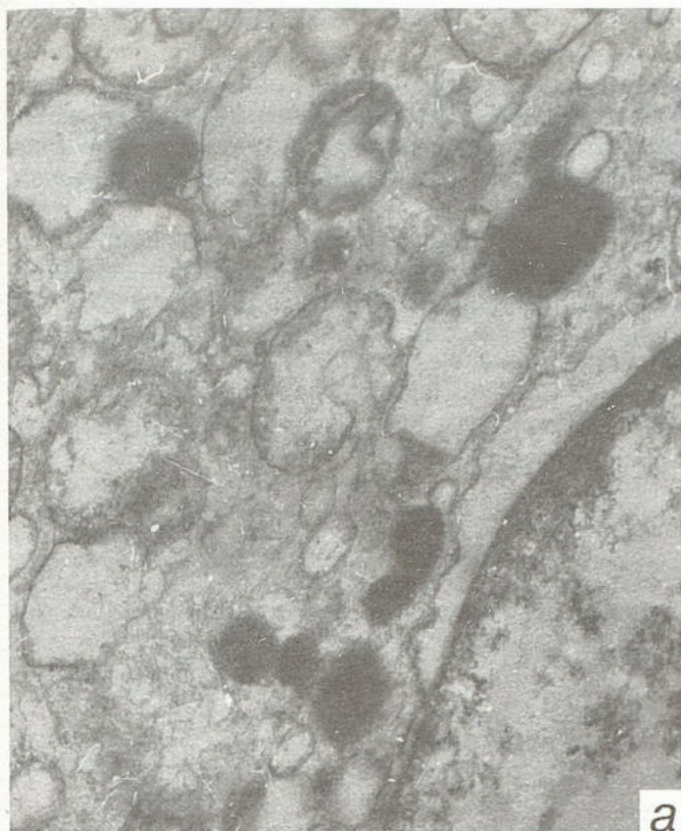


Рис.3. Ультраструктура макрофагов при гистиоцитозе X.

а. Макрофаги с гетерофагосомами. $\times 40\ 000$. б. Тельца Бирбека в макрофаге. $\times 70\ 000$.

образованием гранул. Инфильтраты состоят из гистиоцитарных клеток разной степени зрелости с овальным, почковидным или круглым ядром с нежным равномерно распределенным хроматином; ядра в одних клетках располагаются центрально, в других — эксцентрично, митозы редки. Кроме того, встречаются поля крупных клеток со светлой “пустой” цитоплазмой, а также лимфоциты, плазматические клетки, незначительное количество нейтрофилов и эозинофилов (рис.1, а). Количество эозинофилов может варьировать от единичных клеток до многочисленных скоплений с формированием эозинофильных гранул, дающих положительную реакцию при окраске азури-эозином (рис.1, б). Клеточные инфильтраты разделены коллагеновыми и ретикулиновыми волокнами. В инфильтратах встречаются крупные светлые клетки с пенистой цитоплазмой, располагающиеся поодиночке или скоплениями, а также — многоядерные гигантские клетки (рис.1, в). Иногда в гранулемах видны мелкие очаги некроза. При окраске суданом IV отдельные светлые клетки содержат суданофильные включения. На ранних стадиях заболевания в очагах поражения имеется большое количество клеток Лангерганса, по мере развития процесса число их уменьшается.

Разнообразная морфологическая картина имеет место при поздней стадии развития заболевания. На одних препаратах видны небольшие участки фиброза, на других — эмфизематозные поля, на третьих — буллезные образования. Лишь при тщательном изучении

многих срезов удается выявить небольшие гистиоцитарные инфильтраты (рис.1, г).

Характерной особенностью большинства наблюдений является сочетание гистиоцитарных инфильтратов с фиброзом, иррегулярной эмфиземой, признаками формирования булл. При исследовании нескольких участков биоптата и даже разных уровней одного участка можно найти инфильтрацию и в более поздние стадии морфогенеза в виде “сотового” легкого.

Применение иммуноморфологического метода дает более полную морфофункциональную характеристику клеточного инфильтрата при ГХ легких. Проведение иммунотипирования клеток инфильтрата позволяет подтвердить более точно морфологический диагноз. На фоне резко выраженной иммунопероксидазной реакции на общелейкоцитарный антиген в лимфоцитах обнаруживается отчетливая экспрессия этого же антигена в гистиоцитах.

В этих же клетках выявляется иммунная реакция с антителами КР-1 и S-100-протеин, которые являются специфическими маркерами ГХ. При использовании антител КР-1 продукт реакции локализуется в цитоплазме в виде мелких гранул (рис.2, а), а антитела к белку S-100 дают диффузное окрашивание цитоплазмы и ядер (рис.2, б).

В лаважной жидкости преобладают макрофагальные элементы, часть которых содержит гранулы синезеленого пигмента (окраска цитологических мазков по Романовскому-Гимзе), причем на поздних стадиях коли-

чество макрофагов, содержащих пигмент, увеличивается [9], у 1/3 больных выявляется увеличение количества эозинофильных лейкоцитов (10—20%).

При электронно-микроскопическом исследовании клеток лаважной жидкости основную массу составляли макрофаги разной степени зрелости. Молодые формы характеризовались округлым ядром, митохондриями, хорошо развитым аппаратом Гольджи и шероховатым ретикуломом, первичными и вторичными лизосомами, расположенными как в перинуклеарной, так и в околомембранной цитоплазме. Основную массу составляли зрелые "старые" макрофаги диаметром 15—20 мкм с эксцентрически расположенным ядром, часто неправильной формы и с многочисленными ауто- и гетеросомами (рис.3, а). Последние могли достигать значительных размеров, часто занимали большую часть цитоплазмы клетки. В цитоплазме макрофагов обнаруживались характерные для ГХ гранулы Бирбека, представляющие собой небольшие образования с булавовидными утолщениями на конце (рис.3, б). Частота обнаружения телец Бирбека на нашем материале составила 57%. Лимфатические узлы при ГХ поражались приблизительно в 30% случаев (в первую очередь поражались паракортикальные отделы, что соответствует локализации нормальных клеток Лангерганса).

Заключение

При решении морфологических задач следует учитывать комплекс клинко-рентгенологических и морфологических показателей, которые позволяют установить этапы течения заболевания. В частности, полученные морфологические данные свидетельствуют о том, что эозинофильно-гистиоцитарный характер инфильтрата и гранулемы являются маркерами активности процесса; тенденция к фиброзированию характерна для латентного течения ГХ. Морфологическая картина изменений при ГХ не всегда коррелирует с клиническими проявлениями заболевания, что может быть обусловлено мозаичным характером поражения, волнообразным стадийным течением. Эти же особенности патологического процесса определяет разнообразие морфологических изменений в пределах одного и того же случая.

Учитывая многообразие клинических и морфологических проявлений ГХ легких для точной постановки диагноза, нельзя ограничиваться одним методом: сделать окончательный вывод можно лишь на основании оценки результатов гистологического, цитологического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований.

Диагноз ГХ считается доказанным лишь при идентификации в макрофагах из очагов поражения специфических ультраструктурных маркеров (гранул Бирбека) и/или характерных иммунохимических маркеров клеток Лангерганса — антител KP-1 (CD-68), S-100-протеин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луговская С.А., Лукина Е.А., Цветаева Н.В. Морфофункциональная характеристика мононуклеарных фагоцитов лейкоконцентрата венозной крови больных гистиоцитозами // Тер. арх.— 1994.— № 4.— С.49—53.
2. Лукина Е.А. Гистиоцитозы как заболевания макрофагальной системы // Там же.— 1996.— № 7.— С.82—88.
3. Ben-Ezra Y.M., Koo C.H. Langerhans cell histiocytosis and malignancies of the M-Pire system // Am. J. Clin. Pathol.— 1983.— Vol.99.— P.464—471.
4. Crystal R.G., Bitterman P.B., Rennard S.G., Hance A.G., Keogh B.A. Interstitial lung diseases of unknown cause disorder characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract // N. Engl. J. Med.— 1984.— Vol.310, № 4.— P.235—244.
5. Farber S. The nature of "solitary or eosinophilic granuloma" of bone // Am. J. Pathol.— 1941.— Vol.17.— P.625—629.
6. Farinacci C.G., Jeffrey H.C., Lockey R.W. Eosinophilic granuloma of the lung // U. S. Armed Forces Med. J.— 1951.— Vol.2.— P.1085—1093.
7. Foucar K., Foucar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-Pire) system; evolving concepts // Semin. Diagn. Pathol.— 1990.— Vol.7.— P.4—18.
8. Gonzales C.L., Yaffe E.S. The histiocytosis; clinical presentation and differential diagnosis // Oncology.— 1990.— № 4.— P.47—60.
9. Lichtenstein L., Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of the bone "Letterer-Siwe diseases" and "Schuller-Christian diseases" as related manifestations of a single nosologic entity // Arch. Pathol.— 1953.— Vol.56.— P.84—102.
10. Meier B., Phyner K., Medici T.C., Kistler L.G. Eosinophilic granuloma of the skeleton with involvement of the lung // Eur. J. Respir. Dis.— 1983.— Vol.64.— P.551—556.
11. Soler P., Kambouchner M., Valeyre D., Hance A.G. Pulmonary langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X) // Ann. Rev. Med.— 1992.— Vol.43.— P.105—115.

Поступила 22.05.97.

Б.Я.Зонис, В.В.Карпов, М.Г.Лукашевич

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ β -АДРЕНОАГОНИСТАМИ

Ростовский государственный медицинский университет

FUNCTIONAL STATE OF β_2 -ADRENORECEPTORS IN LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH AN OBSTRUCTIVE
BRONCHITIS AND THE β_2 -ADRENOAGONIST THERAPY EFFICACY

B.Ya.Zonis, V.V.Karpov, M.G.Lukashevich

Summary

The state of lymphocytes' β -adrenoreceptors was examined for 26 healthy children during their first three years of life and for 143 infants with the obstructive bronchitis. The study concerned the activity of adrenodependant intracellular biochemical processes. Certain decrease of lymphocytes' glycogenolysis activity obviously correlating with the disease severity and duration was revealed. The restoration of β_2 -adrenoreceptors activity in lymphocytes during the treatment with the β_2 -adrenoagonists was marked. The data makes it possible to consider that β_2 -adrenoreceptors desensitization is typical for infants with an obstructive bronchitis. The diagnostic test complex is proposed for making a decision on the type of a medicamental therapy for the children with obstructive bronchitis.

Резюме

Было изучено состояние β_2 -адренорецепторов лимфоцитов у 26 пациентов в первом трехлетнем периоде жизни и у 143 детей с обструктивным бронхитом в отношении внутриклеточных биохимических адренозависимых процессов. Было показано определенное снижение активности гликогенолиза лимфоцитов, коррелирующее с тяжестью и длительностью течения болезни. В течение лечения этих больных β_2 -адреноагонистами восстановление адренорецепторной активности было показано. Полученные данные дали возможность установить десенсибилизацию β_2 -адренорецепторов у детей с обструктивным бронхитом. Предполагаемый комплекс диагностических тестов может быть использован в терапии у детей с обструктивным бронхитом.

Обструктивный бронхит встречается примерно в 23—31% случаев при острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ), являющейся ведущей у детей раннего возраста [7].

Принято выделять две формы бронхиальной обструкции при ОРВИ: отечную и спастическую. При проведении фармакологического тестирования кортикостероидами показано, что в 56% случаев имеет место спастическая форма обструктивного бронхита [5]. Исследованиями последних лет выявлено, что в основе бронхоспазма существенную роль играет функциональное состояние β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры бронхов [8,9]. В этой связи представляет интерес изучение активности адренорецепторного аппарата и соответственно обоснованности применения β_2 -адреномиметиков в терапии обструктивного бронхита у детей раннего возраста.

У взрослых лиц и детей старшего возраста чувствительность адренорецепторного аппарата может быть оценена с помощью фармакологических ингаляционных проб с адреноагонистами и адреноблокаторами

[3,9]. У детей раннего возраста это затруднено из-за сложности определения функции внешнего дыхания. Однако после обнаружения в мембране лимфоцитов преимущественно β_2 -адренорецепторов [11,12] стало возможным изучение адренореактивности *in vitro*, в том числе и при обструктивном бронхите. В то же время единой точки зрения на плотность и функциональное состояние адренорецепторов нет. В связи с этим противоречивы и взгляды на применение β_2 -симпатомиметиков. Одни авторы считают, что низкая плотность β_2 -адренорецепторов у детей в возрасте до 2 лет делает необоснованным лечение их препаратами с β_2 -адреномиметическим действием [11]. Другие [4] показали высокую эффективность β_2 -адреноагонистов, в частности салбутамола, у детей первых лет жизни.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 143 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3,5 года, болевших обструктивным бронхитом, и 26 практически здоровых детей первых трех лет жизни, ни разу не болевших обструктивным бронхитом, составивших контрольную группу. Вирусная этиология за-

болевания подтверждалась проводимыми параллельно исследованиями [2], выявившими в 38,8% случаев респираторно-синцитиальный вирус, в 12,9% — вирус парагриппа, а также аденовирус (в 9,7%), вирус гриппа (6,4%), вирус Коксаки В (3,2%) и смешанную вирусную инфекцию (17,3%). У 92 детей в анамнезе не было указаний на предшествующую обструкцию дыхательных путей, и они были расценены как впервые заболевшие обструктивным бронхитом. Из них легкая форма заболевания отмечалась у 44 человек (30,7% — 1-я группа), среднетяжелая форма у 26 человек (18,2% — 2-я группа), тяжелая у 22 человек (15,4% — 3-я группа). Тяжесть состояния оценивалась в баллах по шкале, предложенной Талем с соавт. [13]. Несмотря на то, что в существующей в настоящее время классификации неспецифических бронхолегочных заболеваний не выделяется рецидивирующее течение обструктивного бронхита, этот термин все чаще встречается в литературе последних лет [1,4]. Поэтому мы сочли возможным выделить группу детей, имевших в анамнезе три и более эпизода обструктивного бронхита, развивавшихся всегда на фоне ОРВИ и не сопровождавшихся приступом удушья. С целью исключения из этой группы детей с атопической бронхиальной астмой мы пользовались критериями Ю.Л.Мизерницкого [6]. В эту группу вошел 51 ребенок в возрасте от 7 месяцев до 3,5 года, из них 28 человек имели легкую форму последнего эпизода рецидивирующего обструктивного бронхита (4-я группа), а 23 ребенка — тяжелую форму заболевания (5-я группа). Мальчиков было 96, девочек 47. Детей в возрасте до 1 года было 48 (33,6%).

Состояние адренорецепторного аппарата лимфоцитов оценивали по оригинальной методике (пат. № 1686373). Лимфоциты выделяли на фиколл-вероградиновом градиенте плотности ($d=1,077$) по методу Boyum [10]. Взвесь лимфоцитов в изотоническом растворе хлорида натрия содержала не менее 10^6 клеток в 1 мл и состояла на 96—98% из лимфоцитов. Счет клеток крови проводился на электронном счетчике "Picoscale" (фирма "Medicor", ВНР). Для оценки состояния β_2 -адренорецепторов использовались методы определения функциональной активности лимфоцитов (агрегация) и выраженности адренозависимых внутриклеточных биохимических процессов после воздействия адреноагониста (алупент) на гомогенную популяцию лимфоцитов. Таким β_2 -адренозависимым процессом является гликогенолиз, об активности которого судили по снижению содержания основного субстрата — гликогена, изменению активности ферментов, участвующих в обмене гликогена, — общей гликогенолитической активности и накоплению продуктов, образующихся в ходе гликогенолиза, — редуцирующих соединений. Весь полученный цифровой материал был обработан статистически с использованием критерия Стьюдента.

Анализ клинического материала показал, что большинство детей — 94 (65,7%) человека — родились у молодых родителей от 1—2 беременности. Несмотря на это, осложненное течение беременности наблюда-

лось у 88 (61,5%) матерей. Наиболее частой патологией были токсикозы первой (30,1%) и второй (25,9%) половин беременности, явления угрожающего выкидыша (19,6%) и вирусные инфекции, в основном в первом триместре беременности (17,5%). В 39,9% случаев имела место сочетанная патология беременности. Анализ акушерского анамнеза детей из различных групп выявил значительное увеличение частоты встречаемости угрозы прерывания беременности по мере нарастания тяжести и длительности течения заболевания. Так, если в 1-й группе частота встречаемости этой патологии была 0,068, то в группе детей с тяжелой формой обструктивного бронхита — 0,227, а в группе детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом — 0,478. Сочетание двух и более неблагоприятных факторов, действующих антенатально, также встречалось чаще у детей с тяжелой формой (0,410) и рецидивирующим течением заболевания (частота 0,783) по сравнению с детьми с легкой формой обструктивного бронхита (частота 0,273). Неблагополучное течение родов отмечалось у 86 (60,1%) детей, чаще у детей с рецидивирующим течением заболевания (частота 0,696). У детей с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита частота преждевременных родов (0,261) была самой высокой из всех анализируемых групп.

У 47 детей при рождении масса тела была менее 2800 г, что было расценено нами как проявление внутриутробной гипотрофии. Больше половины детей (65,7%) находились на искусственном вскармливании, причем 70 (49%) детей были лишены материнского молока в первые три месяца жизни.

Значительной у детей из анализируемых групп была и отягощенность аллергологического анамнеза. Манифестные формы экссудативно-катарального диатеза определялись у 64 (44,8%) детей, причем частота их была наибольшей у детей с тяжелой формой обструктивного бронхита, как заболевших впервые (0,727), так и с рецидивирующим течением заболевания (0,608). Отягощенность семейного аллергологического анамнеза отмечалась у 27,3% детей, будучи максимальной у детей с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита (частота 0,523). Из других фоновых заболеваний у 57 (39,9%) детей были проявления лимфатико-гипопластического диатеза, у 40 (28%) — признаки перинатального поражения центральной нервной системы, у 29 (20,3%) человек — железодефицитная анемия.

Проведенные исследования показали, что инкубация лимфоцитов здоровых детей с β_2 -адреноагонистом приводила к существенному снижению (с $241,4 \pm 11,6 \times 10^7$ мкг до $166,3 \pm 10,1 \times 10^7$ мкг) концентрации гликогена в клетках крови. Это было обусловлено активацией внутриклеточного гликогенолиза, о чем свидетельствовало значительное повышение общей гликогенолитической активности (с $0,019 \pm 0,001 \times 10^7$ мкМ/мин до $0,052 \pm 0,004 \times 10^7$ мкМ/мин) и возрастание содержания редуцирующих соединений (с $0,27 \pm 0,01$ до $0,67 \pm 0,03 \times 10^7$ мкМ). Индуцированная алупентом агрегация лимфоцитов составила $22,7 \pm 0,74\%$. Получен-

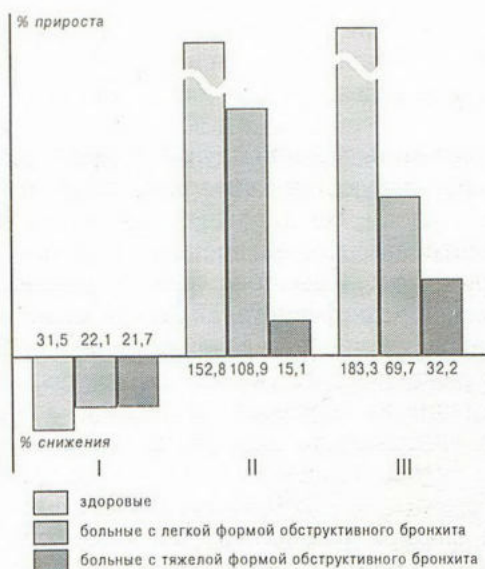


Рис.1. Динамика β -адренозависимых процессов в лимфоцитах здоровых детей, больных легкой и тяжелой формами обструктивного бронхита (первый эпизод). I — гликоген, II — редуцирующие соединения, III — общая гликогенолитическая активность.

ные результаты были расценены как физиологическая реакция β -адренорецепторного аппарата на воздействие специфическим агонистом.

У детей с обструктивным бронхитом в ответ на стимуляцию алулентом отмечалась аналогичная реакция внутриклеточных процессов, однако степень выраженности изменений адренозависимого гликогенолиза была значительно меньшей. По мере нарастания тяжести заболевания отмечалось и более существенное ослабление внутриклеточных ответов (рис.1). Так, у больных 1-й группы снижение концентрации гликогена в лимфоцитах было на 30% меньшим, а возрастание общей гликогенолитической активности уменьшилось в три раза по сравнению с нормой. Индуцированная агрегация лимфоцитов у этих больных также существенно уменьшалась ($19,7 \pm 1,05\%$).

У больных 2-й группы изменения адренозависимого гликогенолиза были аналогичными таковым у детей с легкой формой обструктивного бронхита. Хотя абсолютные цифры прироста общей гликогенолитической активности и уровня редуцирующих соединений были ниже, чем в 1-й группе, тем не менее различия не были статистически достоверными ($p > 0,1$).

У больных с тяжелой формой обструктивного бронхита эти изменения были еще менее выражены. Исходный уровень гликогена и процент его снижения под действием алулента практически не отличались от таковых при среднетяжелой форме заболевания, за исключением 4 больных, у которых отмечалась парадоксальная реакция на воздействие алулента — возрастание уровня гликогена на $20,58 \pm 1,8\%$. Подобные изменения описывались ранее [7], авторы объясняют их повышением реактивности α -адренорецепторов на фоне резко сниженной чувствительности β -адренорецепторного звена. Исходный уровень редуцирующих соединений был достоверно выше по сравнению с контрольной группой, но существенно не отличался

от такового во 2-й группе. Однако под действием алулента уровень редуцирующих соединений существенно не изменился — прирост составил только 10% от должного. Аналогичные изменения отмечались и при анализе общей гликогенолитической активности — ее прирост под действием алулента составил 17% от должного и был достоверно ниже такового у детей со среднетяжелым течением заболевания ($p < 0,005$). Подавление динамики внутриклеточных биохимических процессов, связанное со снижением чувствительности β -адренорецепторного аппарата, подтверждалось и на клеточном уровне — по снижению агонистиндуцированной агрегации лимфоцитов, которая в 3-й группе составила всего $17,1 \pm 1,9\%$.

При обследовании детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом отмечалось еще большее углубление выявленных тенденций к изменению адренозависимых процессов в лимфоцитах. Так, снижение уровня гликогена под действием адреноагониста было достоверно меньшим, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и у детей с такой же степенью тяжести, заболевших впервые ($p < 0,01$). Нарастание редуцирующих соединений также было существенно сниженным. Это было связано с дальнейшим снижением прироста общей гликогенолитической активности, который был в 6 раз меньшим, чем у здоровых детей, и в 2 раза меньшим по сравнению с детьми 1-й группы. Дальнейшее снижение активности β -адренорецепторов, выявленное нами на уровне внутриклеточного метаболизма, подтверждалось и при исследовании агрегационной способности лимфоцитов, которая у больных этой группы составила $16,1 \pm 0,95$, что было достоверно ниже таковой у здоровых детей ($p < 0,001$) и детей из 1-й группы ($p < 0,05$).

У больных с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита (5-я группа) отмечалось еще большее углубление выявляемой тенденции к измене-

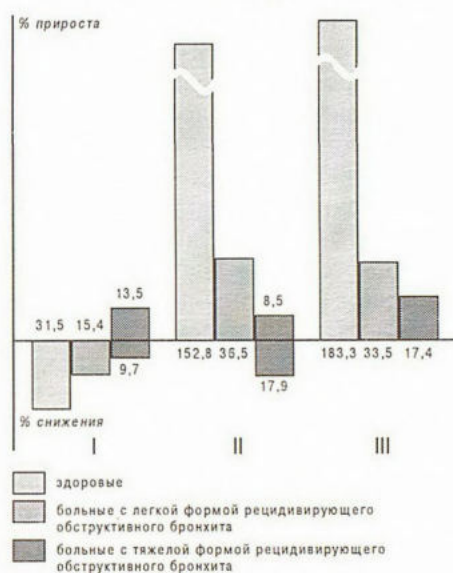


Рис.2. Динамика β -адренозависимых процессов в лимфоцитах здоровых детей, больных легкой и тяжелой формами рецидивирующего обструктивного бронхита (первый эпизод). I — гликоген, II — редуцирующие соединения, III — общая гликогенолитическая активность.

нию адренозависимых процессов в лимфоцитах. Инкубация лимфоцитов с алуpentом выявила резкое нарушение чувствительности β_2 -адренорецепторов, проявившееся в подавлении адренозависимого гликогенолиза у 74% больных и развитием парадоксальной реакции у 26% (рис.2). Общая гликогенолитическая активность практически не менялась после воздействия алуpentом: ее прирост был наиболее низким из всех полученных показателей. В связи с этим стимуляция β -адренорецепторов практически не привела к изменению уровня гликогена в лимфоцитах и соответственно к приросту редуцирующих соединений. У данной группы больных все эти показатели были самыми низкими. У 6 детей была выявлена парадоксальная реакция (прирост гликогена на $13,5 \pm 2,1\%$ и снижение сахаров на $17,9 \pm 1,7\%$). Как мы указывали выше, такая реакция на адреноагонист описана ранее [7] у взрослых больных с тяжелой формой бронхиальной астмы и у некоторых пациентов в группе больных с преастмой. Резкое нарушение чувствительности β -адренорецепторов в этой группе больных подтверждалось и снижением функциональной активности клеток — агонистиндуцируемой агрегации лимфоцитов, которая у детей анализируемой группы была минимальной и составила $12,35 \pm 1,1\%$.

Полученные данные позволяют считать, что у детей с обструктивным бронхитом происходит отчетливая десенситизация β -адренорецепторов. Причем степень десенситизации четко коррелирует с тяжестью и продолжительностью заболевания.

Снижение чувствительности β -адренорецепторного аппарата у детей с обструктивным бронхитом расценивалось нами как показание к назначению им селективных β_2 -адреноагонистов. В связи с этим нами была предложена следующая схема лечения больных в зависимости от тяжести обструктивного бронхита. Больные с легкой формой заболевания получали кленбутерол в суточной дозе 0,0012 мг/кг с момента поступления в качестве единственного спазмолитического препарата. У больных с тяжелой формой обструктивного бронхита терапия также начиналась с применения кленбутерола, однако при сохранении выраженной тяжести состояния в течение 2—3 часов назначались кортикостероиды (в дозе 1—3 мг/кг в пересчете на преднизолон) и метилксантины (эуфиллин) в дозе до 15—20 мг/кг в сутки. У детей с рецидивирующим течением заболевания изолированное или сочетанное применение кленбутерола зависело от выраженности клинических проявлений. Нами было пролечено 40 больных обструктивным бронхитом (по 10 человек в каждой группе).

Для сравнения была исследована контрольная группа (40 детей) с обструктивным бронхитом, получавшая в качестве основного бронхолитического препарата эуфиллин. Детям с легкой формой заболевания он назначался внутрь в виде раствора или порошка в сочетании с отхаркивающей терапией. Больным с тяжелой формой обструктивного бронхита эуфиллин назначался внутривенно струйно или капельно в среднеразовой дозе 5—7 мг/кг, но не более 20 мг/кг в

сутки в сочетании с кортикостероидами, которые, хотя бы однократно, получили все дети из этой группы в среднеразовой дозе 3—5 мг/кг, введенной парентерально.

Эффективность той или другой схемы терапии оценивалась по следующим критериям: длительность сохранения одышки, физикальных изменений в легких и, соответственно, длительность пребывания в стационаре. Кроме того, у всех больных оценивалось состояние β -адренорецепторного аппарата лимфоцитов в момент поступления (до введения лекарственных веществ) и накануне выписки из стационара.

Применение кленбутерола позволило значительно сократить длительность сохранения одышки, особенно у детей с тяжелой формой первого эпизода обструктивного бронхита (с $7,3 \pm 0,44$ до $5,2 \pm 0,31$ дня, $p < 0,002$) и легкой формой рецидивирующего обструктивного бронхита (с $3,6 \pm 0,12$ дня до $2,5 \pm 0,10$, $p < 0,001$), а также время сохранения физикальных изменений в легких, особенно у детей с рецидивирующим течением заболевания. Так, у больных с легкой формой рецидивирующего обструктивного бронхита аускультативная картина в легких нормализовалась к $6,75 \pm 0,49$ дня на фоне стандартной терапии и к $5,5 \pm 0,31$ дня на фоне терапии кленбутеролом ($p < 0,05$). У больных с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита эти цифры составили соответственно $8,67 \pm 0,47$ и $7,3 \pm 0,34$ дня ($p < 0,05$). Меньшей была и длительность пребывания в стационаре. На фоне терапии кленбутеролом койко-день сократился с $10,9 \pm 0,73$ до $8,7 \pm 0,59$ ($p < 0,05$).

К моменту выписки из стационара чувствительность β -адренорецепторов частично восстанавливалась как на фоне терапии эуфиллином, так и у больных, получавших кленбутерол, однако в этом случае восстановление чувствительности адренорецепторов было более выраженным (рис.3). Так, при

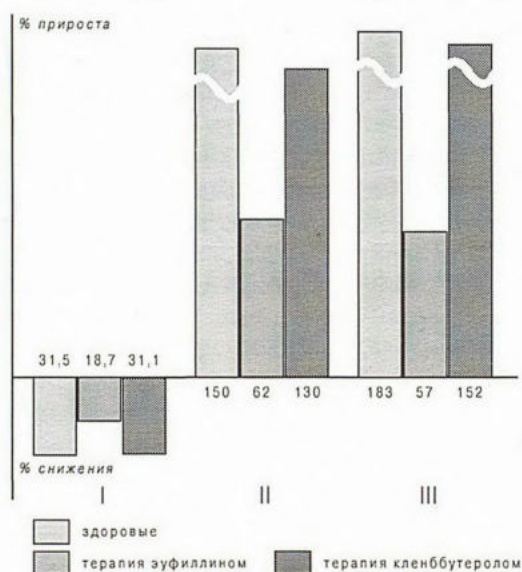


Рис.3. Динамика β -адренозависимых процессов в лимфоцитах больных рецидивирующим ОБ на фоне терапии эуфиллином, кленбутеролом, в сравнении со здоровыми детьми. I — гликоген, II — редуцирующие соединения, III — общая гликогенолитическая активность.

рост общей гликогенолитической активности у больных с тяжелой формой обструктивного бронхита, заболевших впервые и получавших эуфиллин, составил $65,3 \pm 7,8\%$, а у больных, получавших кленбутерол — $137,4 \pm 12,8\%$ ($p < 0,001$). Еще более заметные результаты были получены при анализе чувствительности адренорецепторного аппарата у больных с рецидивирующим течением заболевания. Так, прирост общей гликогенолитической активности у больных с тяжелой формой рецидивирующего обструктивного бронхита на фоне терапии эуфилином составил $78,3 \pm 6,7\%$, что было на 366,6% выше исходных показателей. У больных, получавших кленбутерол, после проводимой терапии прирост общей гликогенолитической активности составил $124,5 \pm 12,8\%$, что было на 668,5% выше исходных показателей. Соответственно менялось и снижение концентрации гликогена и возрастание содержания редуцирующих соединений в лимфоцитах под влиянием алулента.

Выводы

1. Снижение чувствительности β -адренорецепторов играет существенную роль в механизмах развития обструктивного бронхита у детей первых лет жизни.
2. Подавление активности β_2 -адренорецепторов лимфоцитов у детей с обструктивным бронхитом коррелировало с тяжестью и склонностью к рецидивированию заболевания.
3. Терапия β_2 -адреноагонистами детей с обструктивным бронхитом является обоснованной и достаточно эффективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г. О некоторых дискуссионных аспектах бронхо-обструктивных состояний у детей // Педиатрия. — 1992. — № 4—6. — С.71—73.
2. Болгаранов Н.К. Клинико-иммунологические особенности осложненных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-н/Д., 1992.
3. Зонис Б.Я. Роль адренорецепторного аппарата в механизмах бронхоспазма и методы диагностики типов адренергического дисбаланса у больных бронхиальной астмой // Тер. арх. — 1989. — № 3. — С.43—46.
4. Кролик Е.Б. Функциональное состояние респираторной системы при обструктивных формах бронхита у детей в остром и отдаленном периодах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
5. Ломосков В.А. Клинико-функциональная характеристика обструктивных бронхитов у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1982.
6. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика острого обструктивного бронхита и атопической бронхиальной астмы у детей раннего возраста: Метод. рекомендации. — М., 1990.
7. Таточенко В.К. Эпидемиология и этиология острых респираторных заболеваний // Педиатрия. — 1987. — № 5. — С.62—66.
8. Физиологические и патологические механизмы проходимости бронхов / Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Лаврова Т.Р. и др. — Л.: Наука, 1984.
9. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Медицина, 1985.
10. Boyum A. Isolation of leucocytes from human blood further observations // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — Suppl.97. — P.31—50.
11. Galal O. Lymphozytare Beta-2-Adrenozeptor — Dichte und Funktion bei Kindern // Monatschr. Kinderheilk. — 1989. — Bd 134, № 4. — S.213—214.
12. Haen E. The peripheral lymphocyte as clinical model for receptor disturbances: Asthmatic diseases // Bull. Eur. Physiopathol. Respir. — 1987. — Vol.23, № 5. — P.539—541.
13. Tal A., Bavitiski Ch., Yonai D., Bearman J.E., Gorodischer R., Moses S. Dexamethasone and salbutamol in treatment of acute wheezing in infants // Pediatrics. — 1983. — Vol.71. — P.13—18.

Поступила 25.12.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248—085.814.1

Г.Б.Федосеев, Р.А.Александрова, Т.М.Синицина, В.Н.Минеев, В.А.Гончарова,
В.Л.Бондаренко, Н.А.Загустина

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ АКУПUNKТУРЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова,
Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, НПО "Гранит"

ACUPUNCTURE EFFECT MECHANISM FOR TREATING BRONCHIAL ASTHMA

G.B.Fedoseev, R.A.Alexandrova, T.M.Sinitsina, V.N.Mineev, V.A.Goncharova, V.L.Bondarenko, N.A.Zagustina

Summary

The acupuncture effect mechanisms (efficacy of a single procedure and a treatment course) have been thoroughly studied with due account of neurophysical, biochemical and energetic aspects. The study was based on an integral estimation assessment of patients' conditions (contemporary European and classic Chinese

estimates) for 60 patients with a mild course of bronchial asthma and 30 patients with the pre-asthma state treated with acupuncture monotherapy.

Specific aspects of the homeostasis adaptive correction have been defined. This makes it possible to recommend the acupuncture not only for treatment but for the bronchial asthma prophylaxis.

Резюме

Механизмы действия акупунктуры (эффекты одной процедуры и курсового лечения) изучались комплексно (нейрофизиологические, биохимические, энергетические аспекты) на основе интегральной оценки состояния (современной европейской и классической китайской) у 60 больных с легким течением бронхиальной астмы и 30 больных с состоянием предастмы в процессе монотерапии акупунктурой.

Уточнены особенности адаптивной коррекции гомеостаза, позволяющие рекомендовать акупунктуру не только для лечения, но и для профилактики бронхиальной астмы.

Рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА), увеличение числа больных с поливалентной аллергией, в том числе на лекарственные средства, привлекают внимание врачей к немедикаментозным методам лечения этого заболевания. Эффективность лечения акупунктурой (АП) больных БА, по данным отечественных исследователей [1,3,8,11], составляет 64—73%, что существенно ниже, чем у китайских врачей [17,18,21], и в значительной степени связано с различными принципами оценки состояния больных и индивидуализации терапии. Применение АП в комплексе с другими средствами лечения снижает достоверность суждений авторов о механизме действия метода [2,10,13,15]. Целью настоящей работы явилось изучение механизмов действия АП на основе интегральной (современной европейской и традиционной китайской) клинико-функциональной оценки состояния больных БА в процессе лечения АП.

Монотерапия АП применялась у 60 больных БА с легким течением заболевания в фазе затихающего обострения и у 30 больных с состоянием предастмы (ПА) — хроническим бронхитом в сочетании с внелегочными признаками аллергии.

Объединяющим принципом исследования изменений нейрофизиологического, биохимического и энергетического гомеостаза больных послужило сопоставление изменений активности различных функциональных систем (ФС) при однократной процедуре и курсовом лечении АП.

Эффект одной процедуры АП оценивался с помощью лабораторных и инструментальных методов диагностики:

1. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) осуществляли методами общей плетизмографии с расчетом бронхиального сопротивления и удельной проводимости бронхов,
2. Сосудистые безусловные рефлексы изучались методом пальцевой плетизмографии [12],
3. Вегетативный индекс Кердо определялся с помощью измерения артериального давления по методу Короткова [4],
4. Серотонин и гистамин конденсата влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) определяли флюориметрическим методом,
5. Корпоральную электропунктурную диагностику (КЭПД) проводили методом измерения концентра-

ционно-кинетического потенциала информативных точек-"источников" 12 парных каналов [6].

Для анализа механизма действия курсового лечения АП использовали следующие лабораторные и инструментальные методы диагностики:

1. Комплексное исследование ФВД методами спирометрии, общей плетизмографии, пневмотахографии с ингаляцией беротека. Чувствительность и реактивность бронхов изучали по результатам бронхопровокационного ингаляционного теста с ацетихолином [16].
2. Психологическое тестирование и оценку личностных особенностей проводили по опроснику Спилбергер-Ханина и с помощью цветового теста Люшера [17].
3. Сосудистые безусловные рефлексы изучали методом пальцевой плетизмографии.
4. Динамику результатов комплексного иммунологического исследования больных, содержания 11-ОКС крови, адреналина и норадреналина в суточной моче анализировали по данным Центральной клинико-диагностической лаборатории СПбГМУ им. акад.И.П.Павлова.
5. Физиологически активные вещества крови (ацетихолин, гистамин, серотонин, адреналиноподобные вещества) определяли флюориметрическим методом [5].
6. Мембранные свойства эритроцитов периферической крови оценивали с помощью теста осмотической резистентности эритроцитов в присутствии обзидана [14], исследования изменения оседания эритроцитов (ОЭ) после добавления к 0,1 мл крови 0,01 мл 0,1% раствора обзидана, определения содержания микроэритроцитов в мазке крови, исходного и после инкубации пробы крови с 0,05 мл 5% раствора делагила.
7. КЭПД проводили методом измерения концентрационно-кинетического потенциала информативных точек акупунктуры.

Учитывая нелинейный характер и многоаспектность слабых связей и их изменений исследуемых 313 показателей состояния больных, полученные данные были обработаны методом системного моделирования [9], включающим первичный статистический анализ с группировкой данных и построением графиков связей показателей состояния больных. При построении гра-

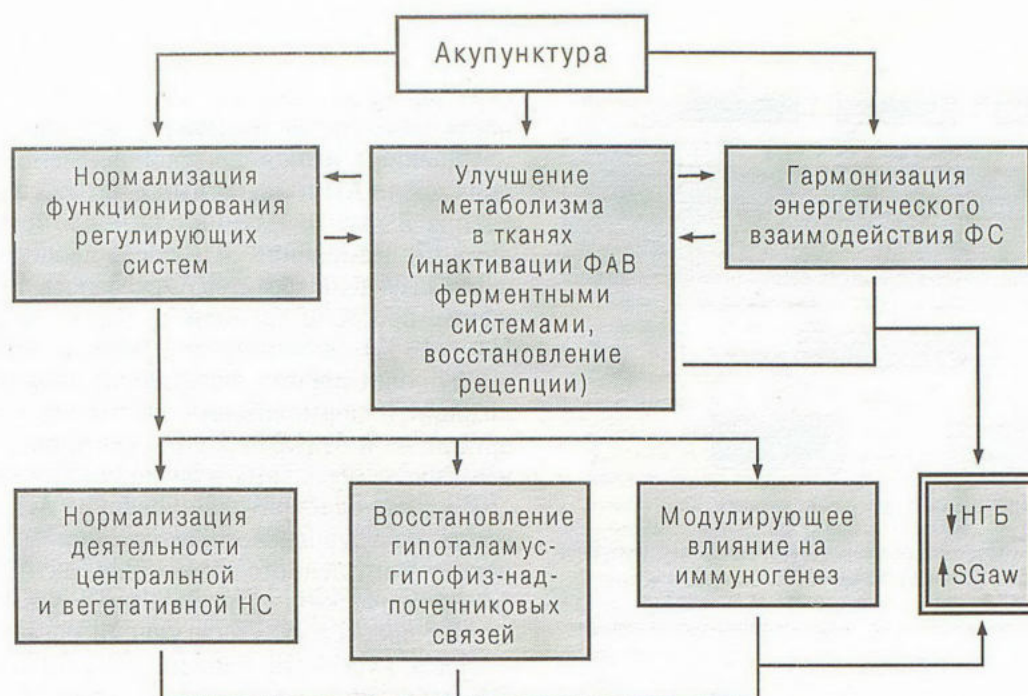


Рис. 1. Основные эффекты однократной процедуры АП у больных БА. Здесь и далее ФС — функциональная система.

фигов связей учитывались только достоверные меры связи ($p \leq 0,05$).

Интегральная оценка состояния пациентов (современная европейская и синдромальная китайская) показала, что европейские и классические восточные диагностические подходы дополняют друг друга и могут использоваться совместно. У обследованных больных БА и ПА были выявлены нарушения взаимодействия между системой дыхания и пищеварительной или мочевыделительной системами, отражающиеся на клинической картине заболевания и, по данным достоверных мер связей, коррелирующие с потенциалами информативных точек акупунктуры, признаками вегетативного дисбаланса, содержанием 11-ОКС крови, уровнями серотонина и гистамина в КВВВ после АП и показателями проводимости бронхов ($p \leq 0,05$). Эти данные позволили предположить связь развития синдромов нарушения функционального состояния не только легких, но и других систем организма с нарушениями вегетативной и гормональной регуляции, энергетического статуса.

Исследование электропунктурограммы (ЭПГ) информативных точек АП выявило нарушения энергетического гомеостаза у больных БА и у больных с состоянием ПА: пространственную нестабильность электрических параметров точек АП ($\pm 38\%$ по отношению к их среднему значению), асимметрию показателей левых и правых каналов (частота 0,8), изменения интегрального потенциала информативных точек АП (сдвиг ЭПГ в сторону гипофункции в относительных единицах составил $0,3 \pm 0,05$) и потенциалов точек АП отдельных функциональных систем — ФС (легких, желчного пузыря, печени, мочевого пузыря и почек), дисфункцию парных каналов GI — P (частота 0,8), VB — F (частота 0,6), E — RP (частота 0,5).

Изучение достоверных мер связей изменений ЭПГ с другими признаками состояния больных ($p \leq 0,05$) выявило корреляцию нарушений энергетического гомеостаза с возрастом больных, выраженностью воспаления бронхов по содержанию эозинофилов и нейтрофилов мокроты, признаками атопии по уровню IgE и микроцитозу крови, мембранной реактивностью эритроцитов, вегетативным дисбалансом, содержанием серотонина и гистамина в КВВВ (знаки связи положительные) и с уровнями IgA, 11-ОКС крови, пороговой дозой ацетилхолина, SGaw (знаки связи отрицательные). Фундаментальной причиной взаимодействия разных сторон гомеостаза в восстановлении саногенеза, очевидно, является генетическое кодовое единство функциональных элементов легких, формирующееся в процессе эмбриогенеза [20].

Механизмы лечебного действия АП связаны с законами адаптации. Однократная процедура АП сопровождалась активацией вегетативной нервной системы, серотонинового обмена и гармонизацией энергетического гомеостаза (рис.1).

Органонаправленные эффекты АП отчетливо проявлялись при воздействии на сегментарные точки и на точки канала легких. У больных БА уменьшались одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, облегчались дыхание и отхождение мокроты. Повышение удельной проводимости бронхов (SGaw) после одной процедуры АП было достоверным лишь при применении нескольких групп точек АП (сегментарных, по ходу каналов легких, дистальных точек общего действия и др.). Отсутствие повышения или снижения SGaw после одной процедуры АП не исключали положительного эффекта курсового лечения. С частотой 0,3 процедура АП вызывала развитие эйфорического состояния — прилив бодрости, ощущение

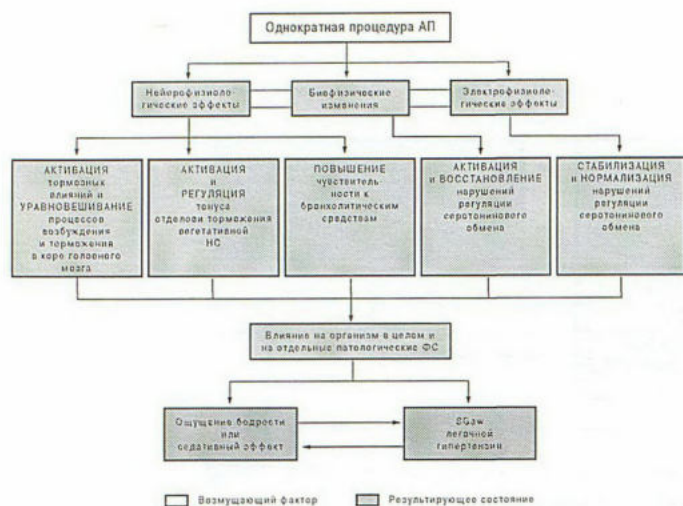


Рис.2. Иерархическая структура основных механизмов акупунктурной регуляции проводимости бронхов у больных БА.

ФАВ — физиологически активные вещества; НГБ — неспецифическая гиперреактивность бронхов.

комфортности, что связано, очевидно, с повышением уровня β -эндорфинов в крови под влиянием АП [19]. Причиной неодинаковой психоэмоциональной реакции на АП у разных больных могут быть особенности индивидуального профиля множественных опиатных рецепторов мозга. Исследование пальцевой плетизмограммы показало, что через 15 мин после АП с вероятностью 0,9 отмечается сосудосуживающий эффект процедуры, реакция на холодовой раздражитель становится примитивной, увеличивается ее латентный период. Эти изменения могут свидетельствовать о возбуждении подкорковых образований и активации тормозных процессов в структурах ЦНС. Через 2 часа после процедуры АП прослеживались тенденции к нормализации сосудистой реактивности, свидетельствующие об уравнивании процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга и нормализации корково-подкорковых взаимоотношений. Сразу после АП у всех больных отмечался существенный сдвиг вегетативного индекса Кердо, характер изменений которого зависел от исходного состояния вегетативной нервной системы. Колебания сдвига вегетативного индекса были в пределах 6—27%, составляя в среднем $16,6 \pm 10,4\%$. У больных с исходной нормотонией вегетативные сдвиги после АП были наименьшими ($6,6 \pm 3,8\%$). Через 1 и 2 часа после процедуры изменения вегетативного индекса существенно уменьшались ($p \leq 0,05$). При исходно высокой концентрации серотонина в КВВВ у больных БА ($0,023 \pm 0,012$ мкмоль/л) отмечались существенные различия в уровнях прироста серотонина на АП у больных БА (30%) и ПА (143%), свидетельствующие о снижении активности серотонинергической системы у больных БА. Через 1 час после АП у больных ПА констатируется снижение уровня серотонина в КВВВ, в то время как у здоровых лиц уровень серотонина в КВВВ продолжал расти. Учитывая выявленные функциональные и энергетические нарушения системы печени у части больных

БА, преимущественную инактивацию серотонина в печени, можно предположить улучшение инактивации серотонина после АП у больных БА и ПА. Достоверность этого предположения усиливается выявленным улучшением метаболической активности норадреналина после АП и известным фактом связывания серотонина и норадреналина одними и теми же органеллами [5]. Изменения ЭПГ после процедуры АП носили нормализующий характер. Отмечалось достоверное снижение пространственной нестабильности точек АП (до $\pm 13\%$), асимметрии левых и правых каналов, дисфункции парных функциональных систем. Стабилизация и нормализация электрической активности организма и отдельных его систем опережала восстановление гуморальных и функциональных показателей.

В целом, однократная процедура АП является триггером многоуровневого включения механизмов коррекции нарушенного гомеостаза, активатором нейрофизиологических, гуморальных и электрофизиологических процессов ауторегуляции организма.

После курсового лечения АП у 93% больных БА и ПА достигнута клиническая ремиссия, у остальных больных констатируется значительное улучшение состояния. У всех больных с неполной ремиссией заболевания после курса АП констатируется сохранение исходных мембранных нарушений клеток: микроцитоз ($13,5 \pm 0,7\%$), резкое, более чем в 1,5 раза, снижение микроцитоза в пробе крови с делатиллом, свидетельствующие о существенных дефектах мембран эритроцитов. Парадоксальное нарастание числа гемолизированных эритроцитов в присутствии обидана, выявленное у больных этой группы (с $63,0 \pm 4,2$ до $71,2 \pm 2,9\%$), сопровождалось значительной эозинофилией мокроты ($20,5 \pm 3,5\%$) и подтверждало наличие существенных нарушений адренореактивности клеток. У больных БА и ПА курсовое лечение АП сопровождалось повышением SGaw (на $32 \pm 5,6\%$) и снижением неспецифической гиперреактивности бронхов (НГБ), однако без полной их нормализации. Пороговая доза ацетилхолина увеличилась с $1158 \pm 207,2$ до 3865 ± 576 , 5 мкг, а угол альфа снизился с $1,33 \pm 0,6$ до $0,56 \pm 0,24$ градуса. Улучшение проводимости бронхов было связано с многоуровневым восстановлением функциональной активности систем регуляции бронхиального тонуса, коррекцией нейроэндокринных и нейроиммунных взаимодействий, стабилизацией ЭПГ, нормализацией мембранной реактивности клеток (рис.2). Выявлена достоверная корреляция положительной динамики SGaw и НГБ с редукцией реактивной тревожности и увеличением эмоциональной открытости пациентов, снижением вегетативного дисбаланса и увеличением исходно сниженного содержания Т-лимфоцитов крови (до $27,6 \pm 3,21\%$), нормализацией уровня И1-ОКС крови ($p \leq 0,01$), положительной динамикой пальцевой плетизмограммы, свидетельствующей о нормализации взаимодействия между корой и подкорковыми сосудодвигательными центрами. Констатируется снижение средних исходно повышенных уровней физиологически активных веществ (ФАВ) в крови: серотонина на 29% (до $0,041 \pm 0,003$ мкг/мл), адренолиноподобных ве-

шеств на 28% (до $9,3 \pm 0,3$ мкг%), ацетилхолина на 32% (до $98,1 \pm 13,2$ мкг/мл), гистамина на 23% (до $7,7 \pm 0,7$ мкг%). Отмечен регулирующий характер метаболических сдвигов в организме после АП, связь направленности изменений уровней ФАВ с исходным их содержанием. Достоверные корреляции снижения исходно повышенной экскреции норадреналина с мочой у обследованных больных (в среднем на 63%) со снижением НГБ после АП, с учетом известного факта об инаktivации 40% циркулирующего в крови норадреналина в легких [5], позволяют рассматривать АП как метод улучшения метаболической активности легких по инаktivации ФАВ. Очевидно, рассматриваемый механизм действия АП вносит свой вклад в повышение эффективности бронхолитических препаратов у больных БА на фоне лечения АП и позволяет также рекомендовать применение метода при рецидивирующих и затяжных бронхитах, особенно у пациентов с аллергической конституцией, для профилактики БА.

Исследование влияния курса АП на состояние мембранно-рецепторного комплекса эритроцитов показало восстановление нормальной реакции эритроцитов больных атопической БА в ходе гипотонического гемолиза в присутствии обзидана и снижение ускорения ОЭ в присутствии обзидана ($p \leq 0,05$). Повышение осмотической резистентности мембран эритроцитов у больных БА после курса АП может свидетельствовать о ее структурной стабилизации, способствующей реинтеграции мембранно-рецепторного комплекса.

Частота обострений БА в течение года после лечения АП составляла 0,2, а по данным катамнеза тех же больных — 0,5 ($p \leq 0,05$), выявлено также снижение метеочувствительности у 24 из 31 больного (частота 0,8) и повышение неспецифической резистентности к простудным заболеваниям (частота 0,6) и физической тренировке (частота 0,4).

Таким образом, патогенетической основой эффективного лечения и профилактики БА с помощью АП можно считать адаптивный стресслимитирующий и иммуномодулирующий эффекты АП, улучшение метаболизма и восстановление адренореактивности клеток.

Возможность избирательной активации определенных зон нервной системы при лечении АП объясняется с позиции эмбриогенеза общностью происхождения кожи и нервной системы из одного зародышевого листка — эктодермы. Очевидно, эти связи кожи и нервной системы сохраняются и во взрослом состоянии.

В фазе обострения БА рекомендуется сочетание медикаментозных средств и АП, при ремиссии возрастает значение АП, оказывающей профилактическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметов М.А., Бекмухамметов К.Б. Рефлексотерапия больных бронхиальной астмой // Здравоохран. Казахстана. — 1988. — № 9. — С.61.
2. Баранов Ю.П., Сузов Ю.А., Семин С.Н. и др. Гемодинамические эффекты рефлексотерапии при лечении больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой // Тер. арх. — 1984. — № 3. — С.44—47.
3. Белинская И.С., Сальцева М.Т., Рогова Д.А. и др. 35-летний опыт применения пунктурной рефлексотерапии в комплексном лечении бронхиальной астмы // Журн. восст. мед. Нижний Новгород. — 1993. — № 1. — С.24—29.
4. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. — М., 1981.
5. Гончарова В.А. Участие легких в метаболизме моноаминов, кининов, ацетилхолина и его изменение при патологии органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Л., 1983.
6. Козлов В.Г., Марков Ю.В. Методические аспекты электропунктурной диагностики // Механизмы действия и практическое применение рефлексотерапии. — Л., 1984. — С.41—49.
7. Кудряшов А.Ф. Лучшие психологические тесты. — Петрозаводск: Петроком., 1992. — С.42—55.
8. Незабудкин С.Н. Рефлексотерапия и специфическая гипосенсибилизация в комплексном лечении больных клинкопатогенетическими вариантами респираторных аллергозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1993.
9. Немцов В.И. Концептуальные модели различных вариантов бронхиальной астмы на основе нового метода системного моделирования: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — СПб., 1995.
10. Огай Б.Ч. Влияние акупунктуры на функциональное состояние бронхорецепторного аппарата у больных бронхиальной астмой // Немедикаментозные методы лечения больных бронхиальной астмой. — М., 1986. — С.104.
11. Осипова Н.Н., Щеглов Ю.Д. Применение рефлексотерапии у больных хроническим астматическим бронхитом и бронхиальной астмой // Актуальные проблемы рефлексотерапии и традиционной медицины. — М., 1990. — С.156—157.
12. Рогов А.А. О сосудах условных и безусловных рефлексах у человека. — Л., 1951.
13. Смородинов Н.Ф. Рефлексотерапия у детей, больных бронхиальной астмой // Вопр. охр. мат. — 1985. — № 9. — С.46—51.
14. Соминский В.Н., Окунь К.В. Повышение осмотической резистентности эритроцитов под влиянием пропранолола // Лаб. дело. — 1981. — № 9. — С.525—527.
15. Струков А.В. Влияние иглорефлексотерапии на механику дыхания у больных бронхиальной астмой // Тер. арх. — 1989. — № 3. — С.46—50.
16. Щемелинина Т.И. Измененная реактивность бронхов у больных бронхиальной астмой и методы ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1988.
17. Bian Yinling. Clinical Observation on 1200 Cases of Bronchial Asthma Treated by Pricking with Cupping // Tianzin International Symposium on Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2-nd. — Tianzin, 1992. — P.84—90.
18. Chen Ken, Cui Yonggiang. Handbook to Chinese Auricular Therapy. — Beijing, 1991. — P.238.
19. Guanchi Zhao, Wenglin Lin. Effect of the endogenous opioid peptides on the regulation of acupuncture-induced immune reaction // Am. J. Acupunct. — 1990. — Vol.18, № 4. — P.1—7.
20. Kuppevelt T.H.M.S.M., Domen Y.G.W., Cremers F.P.M. et al. Staining of proteoglycans in mouse lung alveoli. I. Ultrastructural localization of anionic sites // Histochem. J. — 1984. — Vol.16, № 6. — P.657—669.
21. Xu Xiangcai. The English-Chinese Encyclopedia of Practical Traditional Chinese Medicine. — Beijing, 1989.

Поступила 21.02.96.

Ю.А.Лощиллов

ПАТОГЕНЕЗ ПНЕВМОКОНИОЗА (ИСТОРИЯ ВОПРОСА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ)

НИИ медицины труда РАМН, Москва

Заболевания легких, вызванные воздействием на них пыли, можно объединить под общим термином пневмокониоз. Впервые этот термин для обозначения пылевых заболеваний легких предложил в 1867 году немецкий патологоанатом *F.A.Zenker* [89]. В отечественной литературе первые указания на развитие легочных заболеваний от вдыхания пыли можно найти в работах *М.В.Ломоносова*. Началом систематического изучения патогенеза пневмокониозов следует считать конец XIX века, что связано с бурным развитием горнорудной промышленности. Все многообразие существовавших объяснений патогенеза пылевых болезней легких, в том числе и их наиболее яркого представителя — силикоза, может быть сведено к пяти основным теориям: механической, токсико-химической, поверхностно-активной, иммунологической и свободнорадикальной.

Механическая теория

В основе этой первой теории лежит представление о механическом повреждающем воздействии на клетки легких пылевых частиц. Пыль с воздухом поступает в легкие и, как инородное тело, как “заноза”, поражает ткань органа, а последующие реактивно-пролиферативные процессы обуславливают развитие фиброза. В 1885 году *I.Arnold* впервые высказал эту теорию. Механическую теорию опровергают многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения [22,46,47,50,58,69,71,82].

Токсико-химическая теория (теория растворимости)

Ее основу составляют сведения о медленном растворении под влиянием тканевых жидкостей кристаллической двуокиси кремния с образованием химически активного коллоидного раствора кремниевой кислоты [35,64,67,68,71]. Токсико-химическая теория оставалась ведущей на протяжении более чем 30 лет, однако постепенно накапливались многочисленные факты, противоречащие “теории растворимости” [8,9]. Так, было установлено, что фиброгенное действие кремнезема и силикатов с увеличением растворимости

уменьшается, а не возрастает [18]. Полимеризация кремниевой кислоты и переход в цитотоксическую форму требует высоких концентраций мономера, чему препятствует быстрая элиминация кремниевой кислоты из организма без развития патологических изменений. Не подтвердилось и мнение *Holt* [67,68] о замене полисахаридного компонента коллагена на поликремниевую кислоту [37,55]. Протравливание кварцевой пыли для уничтожения начальной аномально повышенной способности кварца растворяться не снижает, а наоборот увеличивает фиброгенные свойства пыли. Кроме того, пыль элементарного кремния (Si) не вызывает тканевой реакции, характерной для силикоза, хотя при растворении в организме образует кремниевую кислоту [10].

Теория поверхностной активности

Источниками представлений о “поверхностно-активных” процессах на пылевых частицах являлись “пьезо-электрические теории” силикоза [36,60], теория естественной радиоактивности кварцевой пыли [78], теория полупроводниковых свойств кварца [51] и теория активных точек кристаллической решетки [70,84]. К 60-м годам накопилось около 50 гипотез о механизме действия пылевых частиц [81]. Все это многообразие теорий *R.Schepers* [81] разделяет на три группы: физические, химические и биологические.

Б.Т.Величковский [10] на основании данных об образовании силанольных групп на поверхности кремнезема сформулировал представление о твердой частице кремнезема как своеобразной “коллоидной мицелле”. При ее фагоцитозе происходит перераспределение электролитов, изменение осмотического давления, нарушение ионного коэффициента и биопотенциала клетки. При большой длительности отмеченных внутриклеточных сдвигов наступает гибель клетки, чему способствует уникальная устойчивость коллоидных мицелл кремнезема. В 60-е годы появились первые сообщения о том, что поверхность кварца обладает перекисной активностью [75]. Было показано, что кремнезем катализирует накопление в макрофаге перекисей липидов [17,73]. В основе этого лежат разобшение окисли-

тельного фосфорилирования и переход биохимических процессов в митохондриях на путь свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот [38,39]. Избыток липоперекисей действует на мембраны лизосом и митохондрий [23,37,43,44] и суммируется с отмеченным выше влиянием на мембраны силанольных групп фагоцитированного кремнезема [48,49]. Еще до изменения проницаемости лизосомальной мембраны происходит нарушение проницаемости мембраны митохондрий, что и выражается в их первичном повреждении [45]. Поддержание осмотического равновесия в клетке, фагоцитировавшей частицы кремнезема, требует затрат большого количества энергии, что приводит к липопексии [5], дополнительному увеличению содержания свободных жирных кислот [3,4,6] и накоплению избытка липоперекисей, которые губительно действуют на мембраны лизосом кониофагов. Участие лизосом в гибели макрофагов, поглотивших частицы кремнезема, было показано еще в работах *Кю де Дюва* [59]. Таким образом, лизосомальный механизм разрушения кониофагов сочетается с рядом других причин.

Иммунологическая теория

Было показано, что фагоцитоз является узловым моментом в инициации пневмокониотического процесса [65,76]. Возникло представление о том, что пылевая частица проявляет свое патогенное действие только будучи фагоцитированной макрофагом. Это послужило ключевым моментом в развитии иммунологического направления в исследовании патогенеза пневмокониозов, которое первоначально опиралось на привычные положения токсико-химической теории [62,63]. Предполагали [80], что благодаря сорбции тканевых белков на пылевых частицах происходят изменения белковой молекулы, благодаря которым белок приобретает антигенные свойства. Поскольку фагоцитирование пылевых частиц, гибель макрофагов и повторное фагоцитирование происходят непрерывно, постольку непрерывно продолжается образование аутоантигена. Это неизбежно приводит ко всем местным и общим изменениям в соединительной ткани, которые и составляют сущность морфологических изменений пневмокониоза. Однако возможность антигенной перестройки белковой молекулы только в результате ее сорбции, без дополнительных источников энергии, сомнительна, поскольку при этом возникают противоречия со "вторым началом термодинамики" [34]. Поэтому основоположники иммунологической теории патогенеза силикоза *Vigliani u Pernis* [85,86] стали рассматривать развитие патологического процесса как следствие высвобождения из гибнущих макрофагов липополисахаридных эндотоксинов, стимулирующих, с одной стороны, иммунологическую реактивность организма, с другой — фиброгенез. В настоящее время схема иммунологической теории патогенеза претерпела существенные, а в ряде моментов и принципиальные изменения. К 80-м годам значительно трансформировались и представления самих основоположников иммунологической теории патогенеза силикоза как центральной модели пневмокониозов. Они выглядели следующим образом:

1. Центральное звено в развитии пылевой патологии занимает уже не погибший макрофаг или продукты его распада, а живая клетка, фагоцитировавшая кварцевые частицы, которые стимулируют ее к синтезу белка — интерлейкина.

2. Интерлейкин вызывает каскад клеточных реакций в двух главных направлениях: активации Т-лимфоцитов и пролиферации фибробластов. Формируется порочный круг взаимной гиперактивации макрофага и Т-лимфоцита, который реализуется через реакции гиперчувствительности замедленного типа и через активацию В-лимфоцитов.

3. Происходит бласттрансформация клеток с продукцией γ -глобулинов и их преципитацией на коллагеновых волокнах, которые в избытке синтезируют активированные фибробласты. Формируется "пылевой пневмофиброз". При силикозе в периферической крови определяется гиперактивность В-лимфоцитов, увеличивается содержание иммуноглобулинов (IgG, IgA), усиливается продукция аутоантител, формируются иммунные комплексы [82]. Происходит снижение лимфоцитарной реакции клеток-супрессоров на стимуляцию митогенами, снижается фагоцитарная активность клеток. Последнее происходит на фоне постоянного "рекрутирования" моноцитов из периферической крови с их трансформацией в альвеолярные макрофаги [41, 61,77]. Согласно *G.E.Davis*, силикоз является моделью хронического иммунного воспаления легких [57]. При этом при воздействии кварцсодержащей пыли на человека в реальных производственных условиях массовой гибели макрофагов в альвеолах не происходит [52]. В патогенезе пылевого фиброза легких важную роль играют многочисленные структурные элементы органа. Так, в выработке коллагена кроме фибробластов участвуют клетки миоидного ряда и хондробласты. С самими фибробластами взаимодействует множество иммунокомпетентных клеток и их различных продуктов. Кроме макрофагов и лимфоцитов, это и нейтрофилы, и моноциты, и базофилы, и тучные клетки, и тромбоциты [29,66, 88]. Итогом является стимуляция фибробластов к синтезу фибриллярных компонентов соединительной ткани, то есть пневмофиброзу [40,41]. Однако многие важные аспекты иммунологического направления в теории патогенеза пневмокониозов начинают прорисовываться лишь в последнее время [74]. Было показано, что в механизмах развития аутоиммунных реакций при пневмокониозе главенствующую роль играет подавление функции лимфоцитов (Т-супрессоров), а в прогрессирующем фиброзировании не последнее место занимают гистаминзависимые реакции иммунной системы [1,19,20,21]. Особенно важно, что эти данные получены на клиническом материале. Работами авторов доказано, что вовлечение механизмов иммунной защиты при пневмокониозе приводит к ослаблению противомикробного иммунитета вообще, и к микобактериям туберкулеза в частности [32]. В работах [24,25,26,87] развивается представление о пусковой роли в пылевом фиброзе продуктов разрушения макрофагов, которые активируют первичное иммунное взаимодействие между макрофагом и Т-лимфоцитом, действуя стимулирующе на макрофаг.

В последние 10 лет было показано, что процессы биологической защиты организма, в том числе фагоцитоз, непосредственно связаны с образованием в клетках активных форм кислорода (АФК): синглетного кислорода, гидроксильного радикала, пероксидного радикала, супероксида аниона. При этом одни формы, согласно циклу Хабера/Вейса, могут переходить в другие [33,53]. Этот процесс сопровождается выделением квантов света — хемилюминесценцией. Хемилюминесценция может рассматриваться как факт соприкосновения внешнего агента, например частицы кремнезема, с наружной клеточной мембраной [14,15, 73]. Было сделано предположение, что в основе первичного повреждающего воздействия кремнезема на макрофаг лежит процесс ферментативного образования АФК [12,13]. Фиброгенные пыли способны в разной степени стимулировать фагоцитирующие клетки и вызывать генерацию АФК. При этом имеет значение не только количество, но и состав возникающих АФК. Самым сильным из всех известных биологических окислителей является гидроксильный радикал. Мощным повреждающим действием обладает и перекись водорода [7]. Однако мощная бактерицидная способность макрофага оказывается бесполезной в случае фагоцитоза пылевой частицы. Благодаря образованию АФК наступает окислительная деструкция фагоцита. При этом избыточное количество АФК суммируется из трех источников: генерации АФК наружной мембраной клетки, генерации супероксид аниона при разобщении окислительного фосфорилирования и нарушении структуры митохондрий, а также при глубоком распаде АТФ в цитозоле макрофага [11,16,30,31,42,79,83]. Так выглядит сегодня, по литературным данным, главная причина гибели кониофагов в длительной цепи повторного фагоцитирования персистирующих пылевых частиц. Именно этот повторяющийся процесс фагоцитоза пыли и гибели кониофагов запускает иммунные механизмы воспаления [54]. АФК, особенно в присутствии ионов некоторых металлов (Fe^{3+} , Cu^{2+}), вызывает деструкцию белков, что, возможно, обуславливает формирование аутоантигенов [13]. Для этих процессов особенно важна усиленная выработка пероксида водорода, который способен к активной диффузии и окислительной модификации эндогенных макромолекул [2,27,56]. Выработка макрофагами интерлейкина также опосредована АФК [28]. Таким образом, при пылевой патологии легких “респираторный взрыв” фагоцита способен не только разрушить кониофаг, но и запустить аутоиммунные механизмы воспаления. Предложенная выше точка зрения на процессы появления активных форм кислорода при воздействии на клетку пылевой частицы и последующий запуск аутоиммунных механизмов развивается в настоящее время работами школы *Б.Т.Величковского* [13]. На наш взгляд, она является наиболее перспективной, поскольку гармонично соединяет представления о неизбежной гибели кониофага и неотвратимых вслед за этим этапах иммунологической защиты организма от пылевой агрессии.

1. *Алексеева О.Г.* Иммунология экспериментальных пневмокониозов // Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. — Екатеринбург, 1995. — С.103—138.
2. *Арчаков А.И.* Оксигеназы биологических мембран. — М.: Наука, 1983. — 55 с.
3. *Бабушкина Л.Г.* Роль легких в жировом обмене и нарушениях его при силикозе // Арх.пат. — 1966. — № 7. — С.3—9.
4. *Бабушкина Л.Г., Русяева Л.В.* Влияние жировой перегрузки на развитие силикоза // Вопр. мед. химии. — 1976. — № 5. — С.678—681.
5. *Бабушкина Л.Г., Величковский Б.Т.* Роль липидов в механизме гибели кониофагов // Гиг. труда. — 1980. — № 5. — С.25—28.
6. *Бабушкина Л.Г., Кацнельсон Б.А., Кислицина Н.О.* К биохимическому анализу некоторых свободнорадикальных процессов при экспериментальном силикозе // Профессиональные болезни пылевой этиологии. — М., 1982. — С.54.
7. *Беклемишев Н.Д.* Иммунопатология и иммунорегуляция (при инфекциях, инвазиях и аллергиях). — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
8. *Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А.* Некоторые теоретические и экспериментальные предпосылки к изучению патогенеза силикоза // Арх. пат. — 1964. — № 6. — С.18—25.
9. *Величковский Б.Т., Канцельсон Б.А.* Этиология и патогенез силикоза. — М.: Медицина, 1964. — 180 с.
10. *Величковский Б.Т.* Фиброгенные пыли: особенности строения и механизма биологического действия. — Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980. — 159 с.
11. *Величковский Б.Т., Коркина Л.Г., Черемисина З.П., Суслова Т.В.* Механизм иницирования и роль свободных радикалов в цитотоксическом воздействии фиброгенных пылей на макрофаги // Борьба с силикозом. — М.: Наука, 1986. — С.174—187.
12. *Величковский Б.Т.* О механизме воздействия фиброгенной пыли на организм // Гиг. и сан. — 1994. — № 2. — С.4—10.
13. *Величковский Б.Т.* Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Пульмонология. — 1995. — № 1. — С.6—16.
14. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
15. *Владимиров Ю.А., Оленев В.И., Суслова Т.В.* Механизм перекисного окисления липидов и его действие на биологические мембраны // Биофизика. Т. 5. Молекулярная патология мембранных структур. — М.: ВИНТИ, 1975. — С.56—117.
16. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др.* Свободные радикалы в живых системах. — М.: ВИНТИ, 1991. — 248 с.
17. *Гельфон И.А., Кулакова М.К.* Перекисное окисление липидов при пневмокониозах (обзор) // Гиг. труда. — 1979. — № 1. — С.30—32.
18. *Городенская Е.Н.* Роль коллоидной двуокиси кремния в механизме возникновения силикоза // Силикоз. — М., 1951. — Т.17. — С.12—28.
19. *Гришина Т.И., Алексеева О.Г., Айзина Н.Л. и др.* Механизмы развития иммунозависимого воспаления при силикозе // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 2. — С.58—61.
20. *Гришина Т.И.* Иммунные механизмы патогенеза профессиональных хронических бронхолегочных заболеваний: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
21. *Гришина Т.И., Алексеева О.Г.* Иммунология различных клинических вариантов пневмокониозов // Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. — Екатеринбург, 1995. — С.139—175.
22. *Иванов В.И.* Роль некоторых биохимических реакций организма в патогенезе силикоза // Симпозиум по проблеме пневмокониозов (этиология и патогенез): Труды — М.: Медицина, 1959. — С.43—49.
23. *Иванова А.С., Архипова О.Г., Купина Л.М., Павловская Л.В.* Роль свободнорадикальных окислительных реакций в патогенезе силикоза // Вопр. мед. химии. — 1980. — № 5. — С.595—598.
24. *Кацнельсон Б.А.* Обзор зарубежной литературы последних лет по вопросам патогенеза силикоза // Гиг. труда. — 1962. — № 4. — С.41—46.
25. *Кацнельсон Б.А.* Отложение, элиминация и задержка пыли в легких // Токсикология. — М., 1976. — С.7—24.

26. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика.— Екатеринбург, 1995.— 328 с.
27. Ковалев И.Е., Полевал О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным биологическим соединениям.— М.: Наука, 1985.— 302 с.
28. Коркина Л.Г., Величковский Б.Т. Роль свободных радикалов кислорода в пылевой патологии легких // Кислородные радикалы в химии, биологии и медицине.— Рига, 1988.— С.153—162.
29. Механизмы иммунопатологии / Под ред. С.Коена, П.А.Уорда, Р.Т.Мак-Клаена.— М.: Медицина, 1983.— 400 с.
30. Павлова И.В., Мухина С.Т., Веретинская А.С., Гельфон И.А. Основные метаболические изменения в легких и их значение в патогенезе силикоза // Патогенез пневмокониозов.— Караганда, 1978.— С.82—87.
31. Павлова И.В., Арутюнов В.Д., Мухина С.Т. и др. Современные представления о патогенезе силикоза // Гиг. труда.— 1979.— № 5.— С.42—44.
32. Палагушина А.И., Гришина Т.И., Чонбашева Ч.К. Вопросы дифференциальной диагностики инфекционных осложнений при силикозе // Профилактика профессиональных заболеваний пылевой этиологии.— Саратов, 1988.— С.151.
33. Панченко Л.Ф., Герасимов А.М., Антоенков В.Д. Роль пероксисом в патологии клетки.— М.: Медицина, 1981.— 207 с.
34. Пасынский А.Г. Биофизическая химия.— М.: Высшая школа, 1968.— 432 с.
35. Пейсахович И.М. Экспериментальный силикоз // Арх. пат. анат. и пат. физиол.— 1936.— № 3.— С.91—102.
36. Разумов М.И., Скирко Б.К., Грубина А.Ю., Ежова Е.Н. Значение кристаллической и аморфной разновидности двуокиси силиция в этиологии и патогенезе силикоза // Арх. пат.— 1960.— № 2.— С.38—46.
37. Райхлин Н.Т., Шнайдман И.М. Гистохимия соединительной ткани при силикозе.— М.: Медицина, 1970.— 248 с.
38. Скулачев В.П. Аккумуляция энергии в клетке.— М.: Наука, 1969.— 180 с.
39. Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах.— М.: Наука, 1972.— 282 с.
40. Слинченко Н.З. К патогенезу пневмосклероза у горнорабочих // Патогенез пневмокониозов.— Свердловск, 1970.— С.247—255.
41. Слинченко Н.З. Патогенез и патогенетическая профилактика сидеросиликоза, как актуальная проблема профессиональной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1988.
42. Храмцов А.В., Пескин А.В., Морозов И.А., Земсков В.М., Збарский И.Б. Демонстрация образования кислородных радикалов фагоцитирующими макрофагами с помощью гистохимического метода // Докл. АН СССР.— 1983.— Т.269, № 5.— С.1272—1274.
43. Шнайдман И.М. Материалы к гистохимическому изучению легких при экспериментальном силикозе // Гиг. труда.— 1965.— № 6.— С.35—40.
44. Шнайдман И.М. Механизмы структурно-функциональной перестройки кониофага под влиянием фиброгенной пыли // Патогенез пневмокониозов.— Караганда, 1978.— С.70—75.
45. Шнайдман И.М. Морфогенез силикоза и изыскание путей его патогенетической профилактики и терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1984.
46. Юделес А.Л., Казанцева Т.И. К изучению явлений общетоксического действия кремниевой кислоты и способов его обезвреживания // Борьба с силикозом.— М.: Изд-во АН СССР, 1953.— Т.1.— С.301—308.
47. Юделес А.Л. К обсуждению вопросов патогенеза силикоза // Вопросы гигиены труда.— Свердловск, 1958.— Т.2.— С.407.
48. Allison A.C., Harrington J.S., Birbeck M. An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages // J. Exp. Med.— 1966.— Vol.124, № 2.— P.141—154.
49. Allison A.C. Lysosomes and the toxicity of particulate pollutants // Arch. Intern. Med.— 1977.— Vol.128, № 1.— P.131—139.
50. Antweiler H. Über die Funktion des Flimmerepithels der Luftwege, ins besondere unter Staubbelastung // Beitr. Silikose-Forsch.— 1958.— Bd 3.— S.509—511.
51. Boose C., Klosterkotter W., Robock V. Halbleitereigenschaften und cytopathogene Wirkung von Quarz // Med. Lavoro.— 1965.— Vol.56.— P.6—7.
52. Brody A.R., Roc M.W., Evans J.N., Davis G.S. Deposition and translocation of inhaled silica in rats. Quantification of particle distribution macrophage participation and function // Lab. Invest.— 1983.— Vol.47.— P.533—541.
53. Chance B., Sies H., Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs // Physiol. Rev.— 1979.— Vol.59, № 3.— P.527—605.
54. Charbonnier J., Collet A. A propos, de la theorie de la solubilité dans la pathogenic de la silicose // Arch. Mal. Prof.— 1960.— Vol.21, № 9.— P.534—543.
55. Chvapil M. Old-New Problems of Silicotic Fibrosis.— New York, 1978.— P.381—391.
56. Cross C.E., Halliwell B. Consideration of free radical injury in C.F. // Pediatr. Pulmonol.— 1993.— Vol.15, № 9.— P.112—113.
57. Davis G.S. Pathogenesis of silicosis current concepts and hypotheses (review) // Lung.— 1986.— Vol.164, № 3.— P.139—154.
58. Denny J., Robson W., Irwin D. The prevention of silicosis by metallic aluminium // Can. Med. Assoc. J.— 1937.— Vol.37.— P.1—11.
59. de Duve C. The lysosome in retrospect // Lysosomes in Biology and Pathology.— Amsterdam, 1969.— Vol.1.— P.3—40.
60. Evans S., Zeit W. Tissue responses to physical forces // J. Lab. Clin. Med.— 1949.— Vol.34, № 5.— P.610—616.
61. Fischer G.L., Wilson F.D. The effects of coal fly ash and silica inhalation on macrophage function and progenitors // J. Reticuloendothel. Soc.— 1980.— Vol.27.— P.513.
62. Gross P. The mechanism of dust clearance from lung. A theory // Am. J. Clin. Pathol.— 1953.— Vol.23, № 1.— P.116—120.
63. Gross P. An immunological approach to the pneumoconioses // Am. Industr. Hlth.— 1960.— Vol.21, № 3.— P.228—232.
64. Gye W., Purdy W. The poisons properties of colloidal silica // Br. J. Exp. Pathol.— 1922.— Vol.3.— P.75—85.
65. Harrington J.S., Allison A.C. Lysosomal enzymes in relation to the toxicity of silica // Med. Lavoro.— 1965.— Vol.56, № 6—7.— P.471—484.
66. Henderson D.W. The morphogenesis and classification of diffuse interstitial lung diseases: a clinicopathological approach based on tissue reaction patterns // Austr. N. Z. J. Med.— 1984.— Vol.14, № 5.— P.735—748.
67. Holt P.F., Osborne S.G. Audience on the nature of silicosis: the effect of silica acid on connective tissue // Br. J. Industr. Med.— 1953.— Vol.10, № 3.— P.152—156.
68. Holt P.F. Pneumoconiosis.— London, 1957.— 200 p.
69. Irwin D.A., Gibson C.S. Experimental study of toxicity of various types of Quartz // Can. Med. Assoc. J.— 1938.— Vol.39.— P.348.
70. Jager R., Muller J. Zur Theorie der Silikose: Staublungenerkrankungen.— Leipzig, 1958.— S.109—123.
71. Kettle E.H. Experimental silicosis // J. Industr. Hyg.— 1926.— Vol.8, № 11.— P.491—495.
72. King K.J., Maquire B.A., Nagelschmidt G. Further studies of the dust in lungs of coal miners // Br. J. Industr. Hyg.— 1956.— Vol.13, № 1.— P.9—23.
73. Klosterkotter W., Robock K. 1975 Yant Memorial lecture. New aspects on dust and pneumoconiosis research // Am. Industr. Hyg. Assoc. J.— 1975.— Vol.36, № 9.— P.659—668.
74. Lundahl J., Eklund A., Hallgren M., Tornling G. Up-regulation of antigens on alveolar macrophages in quartz exposed rats // Inflammation.— 1995.— Vol.19, № 5.— P.543—548.
75. Marasas L.W., Harrington J.S. Some oxidative and hydroxidative actions of quartz: their possible relationship to the development of silicosis // Nature.— 1960.— Vol.188, № 4757.— P.1173—1174.
76. Marks J., Nagelschmidt G. Study of the toxicity of dust with use of the in vitro dehydrogenase technique // Arch. Industr. Health.— 1959.— Vol.20, № 5.— P.383—389.
77. Miller K., Kagan E. The in vitro effects quartz on alveolar macrophage membrane topography and on the characteristics of the intrapulmonary cell populations // J. Reticuloendothel. Sci.— 1977.— Vol.21.— P.307.
78. Robock K. Zytotoxizität von Staubein // Prax. Pneumol.— 1974.— № 28.— S.803—813.
79. Ryrfeldt A., Bannenberg G., Moldeus P. Free radicals and lung disease // Brt. Med. Bull.— 1993.— Vol.49, № 3.— P.588—603.
80. Scheel L.D. Study of surface properties of quartz dust // Arch. Industr. Hlth.— 1955.— Vol.12, № 3.— P.262—265.

81. *Schepers G.W.H.* Theories of the causes of silicosis // *Industr. Med. Surg.*— 1960.— Vol.1, № 7.— P.326—333.
82. *Stankus R.P., Daniel B.S.* Immunologic alterations in silicosis // *Semin. Respir. Med.*— 1984.— Vol.5, № 3.— P.282—288.
83. *Vallyathan V., Castrova V., Pack D. et al.* Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation: Potential role of free radicals // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.152, № 2.— P.1003—1009.
84. *Venturello O.* Meccanismo chimico-fisico del processo silicotigeno // *Med. Lavoro.*— 1957.— Vol.48, № 12.— P.669—680.
85. *Vigliani E.C., Pernis B.* Recenti acquisizione sulla patogenesi della silicosi // *Ibid.*— 1960.— Vol.51, № 6—7.— P.427—441.
86. *Vigliani E.C., Pernis B.* Studies uber die Pathogenese der Silikose // *Int. Arch. Gewerbepathol. Gewerbehyg.*— 1962.— Bd 19, № 5.— S.507—528.
87. *Vigliani E.C.* La patogenesi della silicosi // *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1983.— Bd 113, Suppl.15.— S.43—46.
88. *Virelisier J.L., Arenzana-Seisdedos F.* Immunological functions of macrophages and their regulation by interferons // *Med. Biol.*— 1985.— Vol.64, № 4.— P.149—159.
89. *Zenker F.A.* Uber Staubinhalationkrankheiten der Lungen // *Dtsch. Arch. Klin. Med.*— 1867.— № 2.— S.116—172.

Поступила 25.03.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.24—002.8

К.И.Волкова, А.Н.Кокосов

СПИД: ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) — инфекционное заболевание, вызываемое Т-лимфотропным человеческим ретровирусом 3-го типа (вирус иммунодефицита человека — ВИЧ), которое клинически проявляется генерализованной лимфоаденопатией, различными вторичными инфекциями и опухолевидными поражениями. Проблема имеет социальное значение в связи с быстрым распространением инфекции, экспоненциальным ростом пораженности населения и чрезвычайно высокой летальностью. Будучи впервые зарегистрирован как самостоятельное заболевание в США в 1981 г., в последующем СПИД охватил практически все континенты земного шара: по данным ВОЗ (1994), заболеваемость СПИДом в настоящее время приобрела масштабы пандемии [4,80]. Возбудитель СПИДа имеет выраженный тропизм к Т-лимфоцитам, а именно — к клеткам с антигенной формулой ОКТ4 (Т-хелперы), что очень быстро приводит к глубоким нарушениям всей иммунной системы больного человека.

По прогнозу к 2000 г., СПИД как последняя стадия ВИЧ-инфекции количественно возрастет с 2 млн. пораженных в настоящее время до 12—18 млн., а общее число инфицированных составит 30—40 млн. человек. При этом 5—10 млн. детей родятся ВИЧ-инфицированными [4]. Новый случай ВИЧ-инфекции сейчас возникает каждые 15—20 сек. [80]. В настоящее время 30—50% больных СПИДом в развивающихся странах больны также туберкулезом [80]. Следует отметить, что в России в 1995 г. заболеваемость СПИДом увеличилась в 2 раза по сравнению с 1994 г. [18]. Пульмонологам и фтизиатрам важно знать эту патологию, так как при СПИДе более 50% больных имеют легочные осложнения [72,75,78], чаще в виде пневмоцистной пневмонии у 80—85% [35,50,53,61] и легочной формы саркомы Капоши у 8—32% [8]; за последние годы увеличилось и число больных туберкулезом легких [71,81].

Клинически СПИД протекает в разных формах — легочной, кишечной, церебральной, диссеминированной, стертой (атипичной). Но первая среди них — легочная встречается настолько часто, что может быть клиническим маркером СПИДа; пневмоцистная пневмония и саркома Капоши составляют около 9/10 всех вторичных проявлений СПИДа [2]. Однако клинические наблюдения за больными СПИДом в отечественной литературе освещены лишь в единичных публикациях.

Впервые в 1985 г. *В.М.Жданов и соавт.* [10] сообщили о 2 случаях СПИДа; в 1987 г. *В.В.Покровский и соавт.* описали 2 случая [15], а *Ю.И.Зимин и соавт.* [11] — 1 наблюдение СПИДа у иностранных граждан из Африки и только в 1988 г. — *В.И.Покровский и соавт.* [17] диагностировали первый случай СПИДа у гражданина СССР. В 1989 г. *А.Г.Рахманова и соавт.* [19] зарегистрировали и описали первый случай смерти от СПИДа гражданина СССР. При этом у всех больных СПИД проявлялся саркомой Капоши.

В отечественной литературе *К.И.Волкова* в 1992 г. впервые описала случай необычно злокачественного течения туберкулеза легких, развившегося на фоне пневмоцистной пневмонии, отметив одновременно клинические особенности пневмоцистной пневмонии [5]. Выявленный в США и других странах в период эпидемии СПИДа рост заболеваемости туберкулезом [67, 71,78,81] послужил причиной создания новой программы “СПИД и туберкулез” в рамках ВОЗ и в нашей стране [8]. По данным *F.P.Duncanson et al.* [40], туберкулез встречается у 2,5–11% больных СПИДом. *S.Cosin et al.* [36] указывают, что в США, Испании и других странах отмечена более высокая (14—25%) заболеваемость туберкулезом больных СПИДом. До 1/3 больных с впервые выявленным туберкулезом в Заире оказались сероположительными к ВИЧ [9]. *S.H.Tanne* [80], по данным ВОЗ, сообщает, что в

настоящее время 30—50% больных СПИДом в развивающихся странах одновременно больны туберкулезом.

Клиническая картина, вызванная ВИЧ I и II типа, идентична [8,45], поскольку в основе патогенеза СПИДа лежит избирательное инфицирование вирусом Т-хелперных лимфоцитов [45], на фоне которого беспрепятственно развиваются разнообразные инфекционные процессы и злокачественные новообразования [12,47]. Болезнь наблюдается преимущественно у мужчин 20—40 лет [11].

Пневмоцистная пневмония встречается, по данным разных авторов, у 50—60% [36,37,49] — 80—85% больных СПИДом [38,72,85], реже отмечены саркома Капоши — у 8—32% больных [8] и обострение инфекционных заболеваний (например, туберкулеза и др.). При этом смертность составляет 68% при пневмоцистной пневмонии, 32% — при саркоме Капоши, а в группах риска (наркоманы и гомосексуалисты) 82—90% случаев [8]. Основной причиной смерти является нарастающая дыхательная недостаточность [56,58,62].

ВОЗ определила группы риска возникновения СПИДа, среди которых ведущая роль принадлежит гомосексуалистам и наркоманам (до 95%) [10,14,18]; лицам, находившимся в заключении, а также больным с быстро прогрессирующим, несмотря на проводимое лечение, туберкулезом. В 1993 г. ВОЗ пересмотрела критерии постановки диагноза СПИДа при пневмоцистной пневмонии [26]. Согласно новым критериям (Европейская версия 1993 г.) СПИД должен диагностироваться: при ВИЧ (+) в иммунном блоттинге и при выявлении индикаторных заболеваний (прогрессирующий туберкулез легких, пневмоцистная пневмония); если диагностируется пневмоцистная пневмония (!), диагноз СПИДа можно ставить без лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции. По критериям ВОЗ допускается ставить диагноз СПИДа и при ВИЧ (-) лабораторных анализах, если у пациента имеет место убедительно подтвержденная пневмоцистная пневмония и количество Т-хелперов (СД4) меньше 400 в 1 мм³ [26]. В свете указанного важное значение имеют данные серологических исследований *З.К.Суворовой и соавт.* [27], в которых антитела к ВИЧ появляются у 90—95% зараженных в течение 3 месяцев после факта заражения, у 5—9% — в течение 6 мес. и у 0,5—1% — в более поздние сроки. Наиболее ранний срок обнаружения антител — через 2 недели от момента заражения. В терминальной фазе СПИДа количество антител может значительно снижаться, вплоть до их исчезновения [5,19,21].

Диагностика пневмоцистной пневмонии

Возбудитель пневмоцистной пневмонии — *Pneumocystis carinii* был описан французскими учеными *Chagas* в 1909 г. и *Carinii* в 1910 г. [33,43,55], а первые случаи пневмоцистоза диагностированы в Европе в 40-х годах [55,68] нынешнего столетия. За последние 10 лет эта ранее редкая патология стала одной из актуальных проблем медицины 80-х годов XX века [68]. Пневмония, вызванная *P.carinii*, в основном встреча-

ется у больных с иммунодефицитными заболеваниями среди лиц четырех категорий: 1) у больных СПИДом; 2) у реципиентов трансплантируемых органов; 3) у больных злокачественными новообразованиями, получавших иммуносупрессивную и цитостатическую терапию; 4) у детей с врожденным иммунодефицитом [68]. У здоровых людей пневмоцисты персистируют в легких не принося вреда; при снижении иммунной защиты они начинают размножаться и вызывают заболевание [43]. Описаны 3 формы паразита (зрелая форма, спорозит и трофозит), отражающие его жизненный цикл [55]. Источниками пневмоцист могут быть зараженные люди и животные. Основной путь передачи инфекции воздушно-капельный [55].

P.carinii состоит из цисты, окруженной оболочкой, диаметр ее около 10 мкм, внутри цисты лежат тельца паразита, величина которых 1,5—2 мкм [43]; размножение происходит путем спорогоний. Электронно-микроскопические исследования показали наличие у *P.carinii* псевдоподий, которыми они прикрепляются к стенке альвеолы [43]. Цистная форма возбудителя окрашивается методом серебрения по Гомори, спорозиды — методом Гимзы [43]. У здоровых людей возбудитель встречается как сапрафит в легких, в частности, в альвеолах. Инфицированность (носительство) людей высокая — у 75% жителей США в возрасте старше 4 лет обнаружены антитела к *P.carinii* [64,68]. Аналогичные данные получены *Т.Н. Ермак и соавт.* [7]; наиболее высокий уровень носительства (75—84%) отмечен среди медицинского персонала.

При пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом первично повреждаются мембраны альвеолярных капилляров [68]. Попадая в легкие, *P.carinii* вызывают воспалительную инфильтрацию межальвеолярных перегородок, заполнение альвеол пенистой массой и дыхательную недостаточность различной степени выраженности [55].

Гистологические исследования показали, что при пневмоцистной пневмонии характерно наличие в просвете альвеол, на фоне интерстициального пневмонита, пенистого эозинофильного экссудата, содержащего скопление пневмоцист [2,8,30]. Защитные функции макроорганизма против пневмоцист выполняют Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги и специфические антитела [68]. При заболевании СПИДом число паразитов в альвеолах и бронхах настолько велико, что резко нарушается альвеолярная вентиляция и больной умирает от нарастающей легочной недостаточности [43].

В эксперименте показано, что размножение в легких *P.carinii*, которым для построения защитной капсулы нужны фосфолипиды, сопровождается гиперсекрецией сурфактанта и дисфункцией макрофагов, что приводит к накоплению в альвеолах полиморфного материала, по структуре напоминающего картину альвеолярного липопроотеиноза [23].

Клиника пневмоцистных пневмоний у больных СПИДом в своем развитии проходит две стадии: ВИЧ-инфицированность и собственно СПИД. Начальная стадия — ВИЧ-инфицированность, в это время люди с ВИЧ (+) реакцией в 92% считают себя здоровыми и ведут

активный образ жизни. При их осмотре часто (у 74%) выявляется увеличение лимфатических узлов [25]. Продолжительность ВИЧ-инфицированности составляет от нескольких месяцев до 5—10 лет [14]. Иногда в этот период у некоторых больных отмечается обострение ранее существующих болезней [25]. Заключительная стадия — собственно СПИД, который в 80—85% случаев проявляется пневмоцистной пневмонией и через 4—6 мес. (реже через 9—12 мес.) приводит к смерти [35,52,68,83].

Клиническая симптоматика пневмоцистных пневмоний, как отмечают многие исследователи [52,58,68,70,77,83], характеризуется наличием лихорадки (температура тела 38—40°C в течение нескольких месяцев), похуданием, сухим кашлем и одышкой с нарастающей дыхательной недостаточностью, которая в 90% наблюдений приводит к смерти [56]. При исследовании крови обращают на себя внимание лейкоцитоз, высокая СОЭ, повышенное содержание в сыворотке крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уменьшение уровня альбуминов, снижение PaO_2 и повышение PaCO_2 [52]. Рентгенологически в легких выявляются рассеянные затенения инфильтративного характера с преимущественной локализацией в средненижних отделах, которые быстро сливаются с образованием “диффузного альвеолярного затенения”. Но в первые 2 месяца заболевания на рентгенограммах патологические изменения в легких могут отсутствовать [68] и определяться лишь при компьютерной томографии. При этом полости распада в легких выявляют очень редко [69] (в случаях, когда больным проводится лечение пневмонии).

Особенности клинического течения пневмоцистной пневмонии при СПИДе у больных туберкулезом легких заключаются в необычно (!) злокачественном прогрессировании патологического процесса в легких с молниеносным течением, тенденцией к генерализации, которая быстро приводит к гибели больных, еще до проведения им специфической химиотерапии. При этом противотуберкулезное лечение, как правило, неэффективно [1,5,9,40,67,69,78]. Это объясняется эпидемиологическими наблюдениями Quinn [71], свидетельствующими о наличии биологической взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, что, по нашему мнению, создает неуклонно прогрессирующее снижение клеточного иммунитета.

Примером необычно злокачественного быстрого прогрессирования процесса в легких у больного туберкулезом при пневмоцистной пневмонии может служить наблюдение К.И. Волковой.

Больной С., 35 лет. в местах лишения свободы болел туберкулезом легких, через 16 мес. имело место клиническое излечение. После освобождения из лагеря вел нездоровый образ жизни, не исключен гомосексуализм. Заболел СПИДом в форме пневмоцистной пневмонии с летальным исходом через 4 мес. Диагноз подтвержден на секции [5]. В начале заболевания отмечались жалобы на слабость, лихорадку (38—39°C) в течение 3—4 мес., не поддающуюся лечению, сухой кашель, резкое похудание на 10 кг за 2—3 мес., нарастающую одышку. Общее состояние больного тяжелое. Через 2 мес. рентгенологически в легких появились очерченные инфильтраты в средненижних отделах размером до 2—3 коп., с картиной “монетного легкого”. Одышка и похудание прогрессировали. Температура 38—39°C. В анализе крови анемия, лейкоцитоз увеличился с 15 до 20,8 $\times 10^9/\text{л}$; СОЭ 45 мм/час. В мокроте в течение 3 мес. БК не

обнаружены. Проводимое интенсивное противотуберкулезное лечение было не эффективным. Через 3 мес. состояние больного стало критическим: частота дыхания до 36—45 в минуту, пульс 120—130 в минуту, аритмичный. Появилась необычная для туберкулеза мокрота — светлая, прозрачная, пенистая, до 400 мл в сутки, которая при кашле выливалась из легких “как вода”. При повторной рентгенографии были выявлены “разрушенные легкие”, в которых описаны гигантские полости. Через 4 мес. больной скончался при явлениях нарастающей дыхательной недостаточности III степени. На секции обнаружены гигантские полости в легких, покрытые желто-зеленым налетом, характерным для пневмоцист, и заполненные эозинофильным экссудатом [5].

Аналогичную клиническую картину с множеством полостей в легких (“разрушенные легкие”) у больных пневмоцистной пневмонией при СПИДе наблюдали P.Cacoub et al. [32] и A.S.Pincus et al. [69].

Для верификации диагноза необходимо обнаружение возбудителя в легочной ткани (в альвеолах). Наиболее информативными являются инвазивные методы взятия материала: бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, трансбронхиальная биопсия, открытая биопсия легкого; реже — анализ мокроты. При этом оптическая фибро-бронхоскопия с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) позволяет выявить *P.carinii* в 95—100% случаев [37,39,50,79]. Высоко информативным методом является также трансбронхиальная биопсия, которая в 90% случаев помогает диагностировать пневмоцистную пневмонию [39,50]. Таким образом, чувствительность бронхоскопических методов (ЖБАЛ и биопсии) составляет 90—95% [37,39,50,65,79]. Поэтому большинство авторов считают проведение бронхоскопии у всех больных с подозрением на пневмоцистную пневмонию обязательным, особенно если у них имеется СПИД [29,39,60,85]. Необходимость проведения открытой биопсии легких у больных СПИДом возникала только в 10% случаев [50,79] и только у тех пациентов, состояние которых не позволяло сделать бронхоскопию, или последняя оказывалась неинформативной [79], а также при саркоме Капоши [37].

Исследование мокроты при пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом в 50—70% выявляет возбудителя [50]; информативность повышается до 55—80% при изучении окрашенных различными способами препаратов [65]. Следует указать, что при микроскопии мокроты цисты *P.carinii* можно обнаружить обычно лишь после 10-го дня заболевания, это важно помнить для правильной оценки отрицательных результатов в ранние сроки пневмоцистной пневмонии.

С целью усовершенствования метода выявления *P.carinii* предложен быстрый неинвазивный способ индикации пневмоцист в индуцированной разжиженной мокроте [86]. Методика следующая: выделение содержимого альвеол индуцируется предварительной ингаляцией 3% солевого раствора через ингаляционный аппарат в течение 10 минут. Полученную мокроту подвергали обработке равным количеством 0,3% дитиотреитола для разжижения слизи, а затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут. Мазки из осадка окрашивали по Граму-Вейгерту. Из каждой порции материала готовили по 4—8 мазков. Результат считался положительным при обнаружении *P.carinii*

хотя бы в одном из препаратов. Чувствительность предложенного метода составила 78% по сравнению с бронхоскопией, тогда как чувствительность метода исследования обычной мокроты 43%. Сделано заключение, что этот метод намного повышает результаты диагностики *P. carinii* [86].

Изучение мокроты и ЖБАЛ методом иммуофлюоресценции с помощью моноклональных антител, разработанным *K.M. Elvin et al.* [12], повышает информативность микроскопического исследования препаратов до 92% [65]. Также используют усовершенствованные методы окраски (с толудиновым синим О, метод Гимзы, быстрое серебрение) клеток ЖБАЛ и мокроты с применением цитоцентрифугирования [46,59] и модифицированный цитогистологический метод серебрения [42].

Диагноз пневмоцистной пневмонии при СПИДе ставят на основании клинико-рентгенологических данных и подтверждают обнаружением *P. carinii* в мокроте или ЖБАЛ. В последние годы для диагностики с успехом используют метод сканирования легких с применением цитрата галлия-67 или технеция-99m-диэтилен-триамин-пентаацетата [35,50,55,64,76,85]; выявлено повышенное накопление этих изотопов легкими [64] диффузного характера [50], что помогает в обнаружении патологии альвеол [85] и используется при оценке нарушений вентиляции и перфузии в легких [55].

Функциональные тесты легких обычно отражают степень их поражения; характерно снижение диффузионной способности легких, ЖЕЛ [50,55,85], увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода [55]. Разница между концентрацией кислорода в альвеолярном воздухе и артериальной крови при пневмоцистной пневмонии может достигать 30 мм рт.ст. и более (в норме этот показатель не превышает 15 мм рт.ст.) [31], что является плохим прогностическим признаком.

При иммунологическом обследовании [2,25,55] установлено, что соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров у больных СПИДом обычно ниже 1 [2,25] и составляет 0,2—0,36 [55] (при норме у здоровых 1,76—2,1) [2] за счет уменьшения количества Т-хелперов (СД4), которых становится меньше 400 в 1 мм³; это убедительно подтверждает диагноз пневмоцистной пневмонии по критериям ВОЗ (1993) [26]. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) именно при пневмоцистозе повышалась до 350—450 МЕ и более — среди всех легочных осложнений СПИДа [3,86]. Определение активности ЛДГ в сыворотке крови рекомендуется использовать как дополнительный метод диагностики пневмоцистной пневмонии.

Серологические исследования при ВИЧ-инфекции и СПИДе

Основным методом серологической диагностики ВИЧ-инфекции является обнаружение антител к вирусу с помощью иммуоферментного анализа [22].

Серологическая диагностика ВИЧ-инфекции на 1-м этапе строится на выявлении суммарного спектра антител против антигенов ВИЧ с помощью твердофаз-

ного иммуоферментного анализа (ИФА). На 2-м этапе методом иммунного блоттинга (*Western blot*) проводится определение антител к отдельным вирусным белкам — к белкам ВИЧ 1-го типа [26]. Методика исследования и возможные ошибки подробно описаны [22].

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждается положительной реакцией сыворотки крови с ВИЧ-антигенами методом иммунного блоттинга с использованием тест-системы "Du Pont" (США). Выявление антител может свидетельствовать о вирусоносительстве, перенесенном заболевании или наличии болезни [9]. Поэтому этот метод применяется для выявления ВИЧ на ранних стадиях инфекции. На поздних стадиях СПИДа при пневмоцистной пневмонии эти исследования мало информативны [6,20,35]. Как указывалось выше [22], антитела к ВИЧ появляются у 90—95% зараженных уже в первые 3 мес. после заражения, что говорит о свежем инфицировании. В терминальной стадии СПИДа при пневмоцистной пневмонии количество антител значительно снижается — до 0,5—1,0% и вплоть до их полного исчезновения [22], т.е., как правило, наблюдается ВИЧ (—) реакция, это было подтверждено клиническими наблюдениями [5,19]. Как указывает *G.C. Cook* [35], серологические пробы при пневмоцистной пневмонии мало информативны, так как часто положительные результаты получают у здоровых людей (у ВИЧ-инфицированных). Кроме того, при определении специфических антител классов IgM, IgG или их комплексов обнаружено, что IgM-антитела свидетельствуют о свежем инфицировании, но в течение 3 месяцев эти антитела обычно исчезают, сменяясь IgG [6].

Резюмируя изложенное, можно заключить, что серологическое обследование при ВИЧ-инфекции целесообразно, но у больных СПИДом при пневмоцистной пневмонии мало информативно [6, 20,22,26,35], этот факт, возможно, требует дальнейшего изучения.

Лечение пневмоцистной пневмонии

При лечении пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом главными препаратами являются триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП/СМК) и пентамидин, дающие лечебный эффект в 75—90% случаев [16,51,53,55,68]; при этом через 90 дней лечения летальность снижается со 100 до 30—50% [35]. Наиболее часто применяется триметоприм-сульфаметоксазол (соответственно в дозах ТМП 20 мг/кг и СМК 100 мг/кг); препарат сочетания ТМП с СМК получил название ко-тримоксазол [21]. ТМП/СМК применяется внутрь или парентерально 4 раза в день в течение 2—3 недель [55], положительный клинический эффект отмечен почти у 90% больных с нетяжелым течением заболевания [53].

Другой препарат — пентамидин вводят в дозе 4 мг/кг 1 раз в день внутривенно медленно в 250 мл 5% декстрозы в течение 14—21 дня. Этот препарат довольно токсичен и поэтому используется лишь при неэффективности или противопоказаниях к назначению ТМП/СМК [53,55,73]. *J.E. Conte et al.* [34] предложили лечить пневмоцистную пневмонию средней тяжести пентамидином в ингаляциях (4 мг/кг) или

внутривенно, но в сниженных концентрациях (3 мг/кг 1 раз в день).

Лечение пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом аэрозолем пентамидина, обладающего меньшей токсичностью, рекомендуют и другие авторы [34,48,51,63]. В последнее время для лечения этой болезни появились два новых препарата: дапсон и триметрексат [3,21,51,55,82]. Дапсон — препарат, предложенный для лечения лепры, оказался эффективен и при пневмоцистной пневмонии. Применяют дапсон при легкой форме пневмоцистной пневмонии в дозе 100 мг/сут в течение 3 недель [3,21,55]; дапсон отдельно или в комбинации с триметопримом оказался эффективен у больных СПИДом соответственно в 66 и 100% [51]. Триметрексат применяется для лечения пневмоцистной пневмонии в суточной дозе 45 мг на 1 м² поверхности тела, внутривенно 1 раз в сутки [3, 51].

Однако все вышеперечисленные препараты являются токсичными и вызывают побочные реакции (в 60—100% наблюдений) в виде нейтропении, тромбоцитопении, нефропатии [20,51,63]. Меньше побочных реакций дают ТМП/СМК и триметрексат, которым обычно отдают предпочтение в лечении [66]. В 1995—1996 гг. в России появились сведения о новых препаратах для лечения СПИДа (следовательно, и пневмоцистной пневмонии): энциклане и криксиване, а также о лечении методом накаут-генов, когда используют вакцины, бутулиновую кислоту из березы (СПб, НИИ гриппа). Кроме того, оформлен патент на лечение СПИДа азидотимидином (0,35—17,5) или α -интерфероном (60,6—63,6 $\times 10^9$ МЕ) + доп. α_2 -РНК (0,006—60 г/кг массы тела [13, патент № 2016572]; но эти препараты еще требуют дальнейшего изучения.

Дыхательная недостаточность является самым частым и грозным осложнением пневмоцистной пневмонии, которая в 90% случаев приводит к смерти [56,74].

Лечение острой дыхательной недостаточности при тяжелых формах пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом Mac Fadden et al. [56] проводили с использованием кортикостероидных гормонов. При угрозе жизни они рекомендуют применять кортикостероиды в течение 7 дней внутривенно; при этом применение метилпреднизолона по 40 мг 4 раза в сутки давало клиническое улучшение уже через 2 дня, но механизм улучшения авторам остался не ясен. (Следует отметить, что в монографии А.Я.Цигельника и К.И.Волковой [24] уже в 1970 г. было изучено положительное влияние кортикостероидов на дыхательную недостаточность). I.S.J.Montanez et al. [62] также изучали возможность лечения острой дыхательной недостаточности при тяжелых формах пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом: помимо управляемой вентиляции, применения ТМП/СМК или пентамидина внутривенно, при необходимости дополнительно назначалась кортикостероидная терапия (внутривенно гидрокортизон в дозе 400—1000 мг/сут в течение 10—15 дней); авторы отмечали значительное улучшение состояния больных. W.El.Sadr, M.S.Simberkoff [41] у тяжелых больных пневмоцистной пневмонией для лечения гипоксемии рекомендуют оксигеноте-

рапию и искусственную вентиляцию легких. Осложнение пневмоцистной пневмонии пневмотораксом наблюдали B.Alessa et al. [28]. Лечение осложнений пневмоцистной пневмонии при СПИДе изучали также другие авторы [27,28,44,54].

Известно, что лечение пневмоцистной пневмонии ТМП/СМК в 90% эффективно. Однако рецидивы пневмоцистной пневмонии после лечения ТМП/СМК отмечают в течение последующих 6 мес. — у 35% и в течение года — у 60% больных [53]. С целью профилактики возникновения рецидивов пневмоцистной пневмонии I.A.Kovacs и H.Masur [53] рекомендуют длительное применение ТМП/СМК в дозах 160/800 мг дважды в день. Другие авторы [44,48,53,57,63] использовали ингаляционный метод профилактики пневмоцистной пневмонии [48] (одна ингаляция 300 мг пентамидина “Пентам-300” в месяц), что уменьшало частоту осложнений СПИДа пневмоцистной пневмонией в два раза [48].

Прогноз при пневмоцистной пневмонии у больных СПИДом неблагоприятный [31,72]. По данным R.M.Wachter et al. [84] летальность составляет 86—100%. Продолжительность жизни не превысила 4—6 мес.; все больные умерли через 24 мес. [72] или 9—12,5 мес. [35]. По данным М.С.Балаяна и др. [2,9], пневмоцистная пневмония прижизненно не диагностируется в 75% случаев, диагноз устанавливают лишь на секции. Поэтому врачи должны проявлять настороженность в отношении СПИДа и пневмоцистной пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.П., Горбачева Э.С., Груздев В.М. // Пробл. туб.— 1996.— № 2.— С.16—17.
2. Балаян М.С. // Клин. мед.— 1984.— № 9.— С.8—15.
3. Виноградов Н.А. // Там же.— 1991.— № 10.— С.33—36.
4. ВОЗ. Серия “СПИД” Т 11. Глобальная стратегия борьбы со СПИДом.— Женева, 1994.— С.18—19.
5. Волкова К.И. // Клин. мед.— 1992.— № 3—4.— С.64—66.
6. Ермак Т.Н. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С.37—39.
7. Ермак Т.Н., Иваненко И.П., Макарова Н.Ю. и др. // Вестн. Рос. АМН.— 1992.— № 9—10.— С.28—30.
8. Ерохин В.В. // Пробл. туб.— 1989.— № 7.— С.76—78.
9. Ерохин В.В., Ельшанская М.П. // Там же.— 1987.— № 5.— С.63—70; 1989.— № 1.— С.67—71.
10. Жданов В.М., Хаитов Р.М., Клименко С.М. и др. // Вопр. вирусол.— 1986.— № 6.— С.761—765.
11. Зимин Ю.И., Потеев Н.С., Шугина Е.А., Парфенович М.И. // Тер. арх.— 1987.— № 7.— С.42—45.
12. Камалян Л.А. // Журн. экспер. клин. мед.— 1987.— № 4.— С.319—326.
13. Картер В.А., Хем Р.И. Патент № 2016572 РФ // Открытия.— 1994.— № 14.— С.17.
14. Покровский В.В. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С.4—5.
15. Покровский В.В., Янкина З.К., Покровский В.И. и др. // Тер. арх.— 1987.— № 7.— С.35—39.
16. Покровский В.И., Годованный Б.А., Покровский В.В. // Здравоохр. Рос. Федерации.— 1987.— № 9.— С.39—44.
17. Покровский В.И., Покровский В.В., Потеев Н.С. и др. // Тер. арх.— 1988.— № 7.— С.10—14.
18. Рахманова А.Г. — ред. // СПИД. Секс. Здоровье.— 1996.— № 4. /20/.
19. Рахманова А.Г., Исаков В.А., Кошелев А.А. и др. // Тер. арх.— 1989.— № 11.— С.37—39.
20. Рытик П.Г. // Здравоохр. Белоруссии.— 1991.— № 5.— С.62—66.
21. Рытик П.Г., Коломиец Н.Д. // Клин. мед.— 1991.— № 9.— С.3—6.

22. Суворова З.К., Буравцова Е.В., Деулина М.О. и др. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С. 22—24.
23. Хмелькова Н.Г., Шмелев Е.И., Евгушенко Г.В. и др. // Пульмонология.— 1995.— № 4.— С.89.
24. Цигельник А.Я., Волкова К.И. Кортикостероидная терапия дыхательной недостаточности при легочном туберкулезе.— Л., 1970.
25. Юрин О.Г., Ирова Т.И., Габрилович Д.И. и др. // Мед. помощь.— 1993.— № 5.— С.28—31.
26. Юрин О.Г., Кравченко А.В. // Там же.— С.31—32.
27. Akamatsu E., Young Ch., Negishi M., Masuda G. // J. Jap. Assoc. Infect. Dis.— 1988.— Vol.62, № 6.— P.551—556.
28. Alessa B., Green W.R., Williams W.A. et al. // Arch. intern. Med.— 1988.— Vol.148, № 2.— P.2651—2654.
29. Barrio J.L., Harcup C., Baier H.J., Pitchenik A.E. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.135, № 2.— P.422—425.
30. Blumenfeld W., Basgoz N., Owen F., Schmidt D.M. // Ann. intern. Med.— 1988.— Vol.109, № 6.— P.505—507.
31. Brenner M., Ognibene F.P., Lack E.E., Simmons J.T. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136, № 5.— P.1199—1206.
32. Cacoub P., Parwain F., Roux P. et al. // Rev. Pneumol. Clin.— 1989.— Vol.45, № 3.— P.130—133.
33. Cone L.A., Woodard D.R., Lynch R.D., Ronald E. // Z. Erk. Atm.— 1989.— Bd 172, № 1.— S.5—39.
34. Conte J.E., Hollander H., Golden J.A. // Ann. Intern. Med.— 1987.— Vol.107, № 4.— P.495—498.
35. Cook G.C. // Quart. J. Med.— 1987.— Vol.65, № 248.— P.967—983.
36. Cosin J., Martin-Scapa C., Menarquez J. et al. // Enferm. Infect. Microbiol. Clin.— 1987.— Vol.5, № 2.— P.74—80.
37. Costabel U., Ruhle K.H., Kroegel C., Matthys H. // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, № 16.— S. 520—522.
38. de Wit S., van Laethem Y., Clumeck N. // Rev. Ma. Respir.— 1988.— Vol.5, № 6.— P.551—564.
39. Dorfler H., Hehlmann R., Zoller W.G., Goebel F.D. // Med. Klin.— 1987.— Bd 82, № 15—16.— S.515—517.
40. Duncanson F.P., Hewlett D., Mayan S. et al. // Tubercle.— 1986.— Vol.67, № 4.— P.295—302.
41. El-Sadr W., Simberloff M.S. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, № 6.— P.1264—1267.
42. Elvin K.M., Bjorkman A., Linder E. et al. // Br. Med. J.— 1988.— Vol.297, № 6645.— P.381—384.
43. Fasske E. // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1987.— Bd 112, № 40.— S. 1547—1549.
44. Fischl M.A., Dickinson G.M., La Vole L. // J. Am. Med. Assoc.— 1988.— Vol.259, № 8.— P.1185—1189.
45. Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M. et al. // Science.— 1984.— Vol.224.— P.500—503.
46. Gill V.J., Nelson N.A., Stock F., Evans G. // J. Clin. Microbiol.— 1988.— Vol.26, № 9.— P.1641—1644.
47. Gold J.W.M. // Clin. Chest. Med.— 1988.— Vol.9, № 3.— P.377—386.
48. Golden J.A., Hollander H., Chernoff D. et al. // Lancet.— 1989.— Vol.1, № 8639.— P. 654—657.
49. Hemmer R. // Bull. Soc. Sci. Med. Grand-Duche Luxemb.— 1988.— Vol.125, № 2.— P.71—73.
50. Hopewell Ph.C. // J. Infect. Dis.— 1988.— Vol.157, № 6.— P.1115—1119.
51. Hughes W.T. // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol.317, № 16.— P.1021—1023.
52. Kales Ch.P., Murren J.R., Torres R.A., Crocco J.A. // Arch. Intern. Med.— 1987.— Vol.147, № 8.— P.1413—1417.
53. Kovacs J.A., Masur H. // J. Infect. Dis.— 1988.— Vol.158, № 1.— P.254—259.
54. Kroegel C., Hess G., Costabel V. et al. // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, № 16.— S. 523—525.
55. Levine S.J., White D.A. // Clin. Chest Med.— 1988.— Vol.9, № 3.— P.395—423.
56. Mac Fadden D.K., Hyland R.H., Inouye T. et al. // Lancet.— 1987.— Vol.1, № 8548.— P.1477—1479.
57. Mayand C., Denis M., Nahmias G. et al. // Bull. int. Un. Tuberc.— 1988.— Vol.63, № 3.— P.27—31.
58. Manchevsky A., Rosen M.J., Chrystal G. et al. // Hum. Pathol.— 1985.— Vol.16, № 7.— P.659—670.
59. Masur H., Gill V.J., Ognibene F.P. et al. // Ann. Intern. Med.— 1988.— Vol.109, № 9.— P.755—756.
60. Miller R.F., Millar A.B., Weller I.V.D., Semple S.J.G. // Thorax.— 1989.— Vol.44, № 5.— P.559—564.
61. Mitchell D.M. // Respir. Med.— 1989.— Vol.83, № 2.— P.9—14.
62. Montaner J.S.G., Russell J.A., Lawson L., Ruedy J. // Chest.— 1989.— Vol.95, № 4.— P.881—884.
63. Montgomery A.B., Luce J.M., Turner J. et al. // Lancet.— 1987.— Vol.2, № 8557.— P.480—482.
64. Murray J.F., Mills J. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141.— P.1582—1598.
65. O'Brien R.F. // Ibid.— 1989.— Vol.139, № 6.— P.1324—1327.
66. Orlando G., Lazzarin A., Esposito R., Moroni M. // Boll. Inst. Sieroter. Millan.— 1987.— Vol.66, № 4.— P.332—333.
67. Pinching A. // Tubercle.— 1987.— Vol.68, № 1.— P.65—69.
68. Pincus P.S., Hurwitz M.D., Kallenbach J.M. et al. // S. Afr. Med. J.— 1987.— Vol.71, № 5.— P.293—297.
69. Pincus P.S., Sandler M.A., Naude G.E. et al. // Ibid.— Vol.72, № 12.— P.871—872.
70. Pozniak A.L., Tung K.T., Swinburn C.R. et al. // Br. Med. J.— 1986.— Vol.293, № 6550.— P.797—799.
71. Quinn Th.C. // Rev. Infect. Dis.— 1989.— Vol.11, Suppl. 2.— P.379—384.
72. Ruhle K.H., Costabel U., Zaiss A., Matthys H. // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, № 16.— S. 526—527.
73. Sattler F.R., Cowan R., Nielsen D.M., Ruskin J. // Ann. Intern. Med.— 1988.— Vol.109, № 4.— P.280—287.
74. Schaberg V.T., Loddenkemper R. // Fortschr. Med.— 1988.— Bd 106, № 33.— S. 668—671.
75. Schilling W. // Z. Erk. Atm.— 1988.— Bd 170, № 1.— S. 5—7.
76. Seddon D.J., Shashall P.D. // Thorax.— 1989.— Vol.44, № 8.— P.640—644.
77. Selik R., Haverkos S., Curran J.W. // Am. J. Med.— Vol.76, № 3.— P.493—500.
78. Snider G.L. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138, № 5.— P.1101—1102.
79. Stulbarg M.S., Golden J.A. // Chest.— 1987.— Vol.91, № 5.— P.639—640.
80. Tanne J.H. // Br. Med. J.— 1992.— Vol.305, № 6847.— P.209.
81. Theuer Ch.P. // West. J. Med.— 1989.— Vol.150, № 6.— P.700—704.
82. Toma E., Poisson M., Phaneuf D. et al. // Lancet.— 1989.— Vol.1, № 8646.— P.1046—1048.
83. Volkmer K.J., Kern P., Racz P. // Atemwegs—Lungenkr.— 1987.— Bd 13, № 10.— S.465—467.
84. Wachter R.M., Luce J.M., Lo B., Raffin Th.A. // Chest.— 1989.— Vol.95, № 3.— P.647—652.
85. Witt Ch. // Z. Klin. Med.— 1987.— Bd 42, № 25.— S.2225—2227.
86. Zaman M.K., Wooten O.J., Suprahmanya B. et al. // Ann. Intern. Med.— 1988.— Vol.109, № 1.— P.7—10.

Поступила 25.03.97.

ПРОТОКОЛ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ (222 ЗАСЕДАНИЕ) И СЕКЦИИ ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ МОСКОВСКОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ ОТ 26.12.95.

Председатель — проф. В. Н. Наумов
Референт — проф. Н. С. Королева

1. Демонстрация

К. В. Токаев, В. К. Лебедев, А. Е. Сиваков (ЦНИИТ РАМН).

Больной А. 66 лет, поступил 17.10.95. с жалобами на кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, субфебрильную температуру, общую слабость. Направлен с диагнозом: посттуберкулезный пневмосклероз, олеоторакс с 1951 г., олеогранулема, холодный туберкулезный натечник в области левой половины грудной клетки.

Туберкулез легких выявлен в 1951 г. Наложена экстраплевральный олеоторакс слева. Через 5 лет снят с учет. До весны 1995 г. чувствовал себя удовлетворительно, работал. В мае 1995 г. появилось образование в левой половине грудной клетки, которое постепенно увеличивалось в размерах. Наблюдался у онколога. При пункционных биопсиях морфологической верификации диагноза не получено.

При поступлении в левой подмышечной области на передней грудной стенке, под большой грудной мышцей слева определяется опухолевидное образование 20 × 15 см, плотной консистенции, неподвижное. Рентгенологически слева в верхней зоне затемнение, соответствующее экстраплевральному олеотораксу. ЭКГ — перегрузка правых отделов сердца. Исследование ФВД — умеренное снижение вентиляционной функции легких. ЖЕЛ — 70% должной, умеренная гипоксия. В клиническом анализе крови — умеренный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, СОЭ — 55 мм/час. В мокроте роста неспецифической флоры и МБТ не получено. Бронхоскопия — патологии в крупных бронхах не выявлено. УЗИ — эхоплотное образование с небольшим количеством жидкости. При пункции образования получено 15 мл густого гноя.

Диагноз: хроническая туберкулезная экстраплевральная эмпиема после олеоторакса. Туберкулезный натечник левой половины грудной клетки.

02.11.95. произведено вскрытие полости эмпиемы вертикальным подмышечным доступом. При этом выделилось 150 мл густого гноя, а также обнаружено опухолевидное образование плотной консистенции, расположенное на боковой поверхности грудной стенки, врастающее в ребра на протяжении от 2-го до 4-го, интимно связанное с сосудисто-нервным пучком подмышечной области. Послеоперационный период без осложнений. Проводилась открытая санация эмпиемы.

29.11.95. произведен второй этап — удаление опухолевидного образования передней грудной стенки. Дугообразным парастеральным разрезом от 3-го ребра с переходом на подключичную область рассечены мягкие ткани до ребер. Из-под большой грудной мышцы выделено опухолевидное образование размерами 15 × 15 см, которое удалено в блоке с передними отрезками 2—4 ребер. Рана ушита наглухо. Послеоперационный период без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Однако через 2 месяца наступил рецидив опухоли. В дальнейшем планируется рентгенотерапия.

Результат гистологического исследования: туберкулезная экстраплевральная эмпиема, фибросаркома.

Цель демонстрации: показать редкий случай хронической экстраплевральной эмпиемы через 40 лет после олеоторакса с наличием резко выраженной реакции соединительной ткани и развитием на этом фоне фибросаркомы мягких тканей грудной стенки.

Ответы на вопросы:

При гистологическом исследовании — картина хронической эмпиемы и фибросаркомы. Больного оперировали с диагнозом

хронической экстраплевральной туберкулезной эмпиемы. В связи с выраженным воспалительным процессом операцию делали в два этапа с интервалом в 22 дня.

Прения

В. П. Стрельцов. По счастью, подобных наблюдений становится меньше. После наложения олеоторакса выполнение операции значительно затруднено. Если у больного действительно фибросаркома, оперировать его не стоит.

А. В. Дубровский. 30 лет назад имелось подобное наблюдение. Была сделана резекция ребер вместе с опухолью. Окончательный диагноз так и не был установлен. Третьего этапа операции у этого больного делать не нужно, так как вряд ли удастся выполнить радикальную операцию, а само оперативное вмешательство опасно.

В. Д. Колесников. Диагноз опухоли не был поставлен до операции. Следовало повторить пункцию и попытаться верифицировать диагноз. При выполнении операции нужно было все-таки стремиться к радикализму.

Г. Н. Матцкевич. До операции важно было провести трансторакальное ультразвуковое сканирование на современном аппарате.

В. Н. Наумов (заключительное слово председателя).

Наблюдение очень сложное в диагностическом плане и в то же время поучительное. До сих пор нет окончательной ясности у морфологов. Выполнять радикальную операцию при наличии гноя в плевре было опасно. Препараты консультировали с морфологами Онкологического центра, которые и высказали мнение о наличии ангиосаркомы.

2. Доклад

М. И. Перельман, В. П. Стрельцов, А. А. Воробьев (Институт фтизиопульмонологии МЗ РФ). **Амбулаторное обследование больных в легочной хирургии**

Доклад опубликован в журнале "Грудная и сердечно-сосудистая хирургия".

Ответы на вопросы

Отказ от операции после амбулаторного обследования было всего 4. Больных обследовали бесплатно.

Прения

В. В. Борисов. В докладе подняты проблемы медицинского и организационного плана. В медицинском плане все понятно. Что касается организационного плана, то здесь есть вопросы, так как хирургические койки зачастую пустуют. Правда, амбулаторное обследование сокращает внутрибольничную инфекцию.

А. А. Вишневы. Амбулаторно обследовать больных хорошо, но надо все это делать в одном учреждении и так, чтобы не было очередей на те или иные исследования. Нужны диагностические отделения в ведущих учреждениях и высококвалифицированные специалисты.

В. П. Стрельцов (заклучительное слово докладчика). Для решения задачи важны высокий профессионализм и техническое оснащение.

В. Н. Наумов (заклучительное слово председателя). Нужно стремиться к тому, чтобы больной меньше лежал до операции. Всегда есть опасность внутрибольничной инфекции, особенно туберкулезной. У нас сейчас много пустых торакальных коек, так как ранее было рассчитано длительное пребывание больных. Амбулаторно нужно обследовать в первую очередь горожан, интеллигенцию. Не нужно делать лишних исследований. Если у больного рак легкого, его все равно нужно оперировать, даже если у него обнаружены вирусы СПИДа или австралийского антигена. Нужно идти по тому пути, по которому идет весь мир.

**ПРОТОКОЛ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ
СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ
ОБЛАСТИ (223 ЗАСЕДАНИЕ) И СЕКЦИИ ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ
МОСКОВСКОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ ОТ 18.03.97.**

Председатели — акад. М. И. Перельман, проф. В. Н. Намов
Референт — проф. Н. С. Королева

Демонстрации

1. М. И. Перельман, О. Н. Отс, Л. К. Бронская, Г. И. Семенов, Ф. Х. Хакимов (ММА им. И. М. Сеченова и РНИИ фтизиопульмонологии). **Больной после парастеральной окклюзии бронха и легочных сосудов с последующей пневмоэктомией по поводу туберкулеза.**

Больной Я., 28 лет, поступил 15.09.96. с диагнозом: пострезекционная туберкулезная эмпиема плевры слева с множественными бронхиальными свищами, МБТ+, состояние после нескольких операций на левом легком по поводу кавернозного туберкулеза.

Впервые кавернозный туберкулез легких выявлен в мае 1995 г. В диспансере по месту жительства в течение трех месяцев проводилась терапия 3—4 препаратами без положительной динамики. В S_{VI} левого легкого сформировалась каверна размерами 4 × 5 см. 19.07.95. произведена резекция S_{VI} с помощью сшивающих аппаратов. Послеоперационный период осложнился ателектазом нижней доли, остаточной полостью с эмпиемой. 22.08.95. оперирован повторно. Произведены удаление оставшейся части нижней доли левого легкого, санация и дренирование эмпиемы плевры. Эмпиема рецидивировала с формированием множественных бронхиальных свищей. 13.09.95. оперирован третий раз. Выполнена резекция заднебоковых отрезков 7—8 ребер с формированием торакостомы, однако и это не позволило снять интоксикацию и улучшить состояние больного. Для дальнейшего лечения переведен в РНИИ фтизиопульмонологии.

При поступлении состояние средней тяжести. Сохраняются признаки гнойной интоксикации, дефицит веса 10—12 кг. Из торакостомы — гнойное отделяемое с микобактериями туберкулеза и золотистым стафилококком. Произведено расширение узкой торакостомы. В течение 6 месяцев инфузионной, антибактериальной терапии и местного лечения удалось санировать полость эмпиемы. В смыве из бронхов и в мазках со стенок полости МБТ не определялись. Больной прибавил в весе 6 кг. Однако оставшаяся верхняя доля левого легкого находилась в состоянии фиброателектаза. На ее поверхности имелись множественные бронхиальные свищи, через которые во время кашля выходил воздух. Сохранялось торакостомическое отверстие 10×8 см с грубыми рубцами вокруг.

После наступившей стойкой стабилизации состояния больного стало возможным удаление оставшихся отделов левого легкого и закрытие торакостомы. Однако в связи с высоким риском рецидива эмпиемы и возникновения свища культи бронха оперативное вмешательство было решено выполнить в два этапа.

Первый этап произведен 27.11.96. Интубация трахеи однопросветной трубкой. Положение больного на спине. Слева парастерально произведена резекция хрящевых участков 2, 3 и 4-го ребер. Широко вскрыт перикард. Произведено выделение левой легочной артерии, а затем верхней легочной вены (нижняя вена была перевязана ранее во время лобэктомии). Оба сосуда дважды прошиты аппаратом УС и пересечены. Вскрыт задний листок перикарда, после чего выделен и резецирован участок левого главного бронха длиной 2 см. Краниальная культи его ушита аппаратом УО-40, а каудальная — узловыми викариловыми швами. Средостение дренировано и рана зашита наглухо. Послеоперационный период без осложнений.

Второй этап произведен через 2,5 мес 19.02.97. Положение больного на правом боку. Иссечены рубцовые ткани вокруг торакостомы и она расширена. Через этот доступ произведено выделение из рубцовых тканей и удаление верхней доли, элементы которой были обработаны во время первого этапа. Выскоблены острой ложкой стенки эмпиемы. Полость плевры обработана низкочастотным ультразвуком, антисептиками, антибиотиками и в нее введены два дренажа. Торакостомическое отверстие закрыто двумя слоями мышц — широкой и зубчатой — и кожей. В послеоперационном периоде плевральную полость контролировали и санировали через оставленный тонкий дренаж, который был удален через 2 недели. Дальнейшее течение гладкое. Выздоровление.

Плановое гистологическое исследование удаленного легкого подтвердило клинический диагноз: инфильтративный туберкулез

легких в фазе распада, туберкулезный бронхит, туберкулезная эмпиема плевры.

Больному предполагается продолжить антибактериальную терапию с реабилитацией в условиях специализированного санатория.

Цель демонстрации:

1). Представить новый в методическом плане вариант этапного удаления оставшихся отделов левого легкого после парастеральной трансперикардиальной окклюзии бронха и легочных сосудов.

2). Показать, что предварительная резекция бронха с перевязкой сосудов легкого, находящегося в состоянии фиброателектаза, при наличии торакостомы, не осложняет течение заболевания, облегчает выполнение последующей резекционной операции и уменьшает риск развития ее осложнений.

Ответы на вопросы

Для закрытия торакостомы произведена миоластика. Выполнение операции в два этапа представлялось более безопасным. Второй этап операции выполнялся через торакостому. Длина бронхиальной культи около 1 см.

Прения

А. В. Дубровский. Следует поздравить авторов демонстрации с хорошим эффектом, полученным при лечении очень тяжелого больного. Тактика была правильной. Встает вопрос: если нет большого смещения средостения, стоит ли идти парастеральным доступом или лучше делать частичную стернотомию.

М. И. Перельман (заключительное слово докладчика). К лечению таких больных нужно подходить индивидуально. Если нет смещения средостения, лучше делать стернотомию. Стандарта здесь быть не может. На сегодня значительно улучшилось инструментальное оснащение. Аппараты есть любые, с любым изгибом, любого размера. Следует учитывать конкретную ситуацию.

В. Н. Намов (заключительное слово председателя). Лечение подобных больных достаточно сложно. Демонстрация иллюстрирует возможности современной торакальной хирургии.

2. М. И. Перельман, Л. М. Гудовский, А. А. Бунятян, К. А. Абдумуратов, М. А. Выжигина, Е. А. Учкина (НЦХ РАМН). **Больной с эмфиземой легких и дыхательной недостаточностью III степени после лобэктомии по поводу рака.**

Больной С., 65 лет, поступил 05.12.97 с жалобами на одышку в покое, кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, периодические колющие боли в области сердца. Патология в легком обнаружена во время рентгенологического обследования в июне 1996 г.

При поступлении состояние средней тяжести. Ожирение — избыток веса 26 кг. Кожные покровы повышенной влажности, видимые слизистые оболочки с цианотичным оттенком. Аускультативно в легких масса сухих свистящих хрипов. Тоны сердца приглушены, тахикардия. АД 160/80 мм рт. ст. КЩС — декомпенсированный дыхательный ацидоз: pCO_2 — 71, pO_2 — 22 мм рт. ст. Рентгенологически легочные поля повышенной прозрачности. Легочный рисунок обеднен. Слева в S_{IX} — округлой формы тень с неровными полициклическими контурами, размерами 5×4 см. При компьютерной томографии в нижней доле левого легкого обнаружено мягкотканное образование диаметром 4,5 см. Бронхопульмональные и медиастинальные лимфоузлы не увеличены. ЭКГ: рубцовые изменения миокарда в переднеперегородочной области. Эндоскопически подвижность мембранозной части трахеи и обоих бронхов повышена, при кашле просвет их сужен более чем на 2/3. Слизистая оболочка отечная и гиперемирована. В просвете бронхов значительное количество слизисто-гнойного секрета. Показатели функции внешнего дыхания резко снижены, ЖЕЛ составляет 46,93% должн., проба Тиффно — 23,79%.

Клинический диагноз: периферическое узловое новообразование нижней доли левого легкого, по-видимому, рак. ИБС, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь II ст., пневмосклероз, эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, экспираторный стеноз трахеи и обоих главных бронхов, дыхательная недостаточность III ст., ожирение II ст.

С целью предоперационной подготовки проведены санационные бронхоскопии, кардиальная и бронхолитическая терапия.

24.12.96. произведена операция — нижняя лобэктомия слева с удалением лимфатических узлов корня нижней доли легкого. Морфологическое исследование: эпидермоидный рак с метастазами в

один из лимфоузлов. Вокруг опухоли картина панацинарной эмфиземы, периваскулярного и перибронхиального склероза.

В ближайшем послеоперационном периоде проводились массивная антибактериальная, кардиальная и бронхолитическая терапия, санационные бронхоскопии. Ко времени выписки одышки в покое нет. Показатели функции внешнего дыхания по сравнению с дооперационными улучшились: ЖЕЛ достигла 58,3% должн., проба Тиффно — 37,15%. Выписан домой на 16-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Цель демонстрации:

показать улучшение функции внешнего дыхания у больного с диффузной эмфиземой легких, которому была произведена лобэктомия по поводу рака.

Прения

О. Н. О т с. Проблема лечения диффузной эмфиземы легких на сегодня актуальна. Данная демонстрация показывает, что операция при эмфиземе легких приводит к улучшению состояния больного. Этому посвящено много работ в зарубежной литературе.

А. А. Б у н я т я н. С точки зрения анестезиолога, операция у больного с эмфиземой и дыхательной недостаточностью всегда опасна. Но в данном случае имелись абсолютные показания к операции. Удаление пораженной доли легкого привело к лучшему расправлению его оставшейся части.

З. Н. А й т а к о в. Демонстрация подтверждает возможность и целесообразность выполнения операции у больных с эмфиземой легких.

В. Д. К о л е с н и к о в. Эффект операции налицо, хотя полностью обяснить его трудно.

А. А. А д а м я н. У онкологических больных с выраженной эмфиземой легких подобные операции показаны. У больных с хроническими нагноительными процессами такого эффекта добиться, по-видимому, не удастся.

А. И. П и р е г о в. Больной компенсировался в очень короткий временной период. Лучевое лечение у него вряд ли целесообразно, так как оно может ухудшить дыхательную функцию.

М. И. П е р е л ь м а н (заключительное слово докладчика).

В 1911 г. проф. Рубашев защитил докторскую диссертацию на тему: "Хирургическое лечение эмфиземы легких". Он предлагал делать резекцию реберных хрящей, чтобы увеличить объем грудной клетки. Позже у больных с диффузной эмфиземой легких американцы предложили уменьшать объем легких. Но это не значит, что всех больных с эмфиземой легких нужно оперировать. Речь идет об особом контингенте больных, у которых можно получить положительный эффект.

В. Н. Н а у м о в (заключительное слово председателя).

Демонстрация интересна и важна. Она показывает перспективы легочной хирургии.

Д о к л а д

А. А. А д а м я н (Институт хирургии им. А. В. Вишневского)
Современные подходы к разработке и клиническому применению полимерных материалов в пульмонологии.

Успехи химии полимеров, наряду с совершенствованием методов хирургического лечения заболеваний легких, позволили создать на стыке этих двух научных направлений ряд оригинальных материалов и методологию их применения. Для остановки профузных кровотечений, сопровождающихся нарушениями свертывающей системы крови, созданы эмболы из гидроксиэтилметакрилата. Введенный в сосуд эмбол со временем прорастает соединительной тканью, исключая реканализацию сосуда. Создано второе поколение рентгеноконтрастных, биологически активных гидрогелевых эмболов с тромбином и метатрексатом. С целью герметизации

раневых поверхностей легкого и культи бронха успешно применяются клеевые композиции как самостоятельно, так и для укрепления швов.

Биологические клеи ПАСК и РАБРОМ на основе фибрина и фибронектина плазмы крови оказались эффективнее синтетических для целей пульмонологии. Тем не менее, проблема клеевого соединения тканей до настоящего времени не решена окончательно. Композиции на основе фибриновых клеев и составы на основе коллагена используются для пломбировки кистозных образований, каверн и остаточных плевральных полостей. Однако успех может быть достигнут при пломбировке лишь малых по размеру, хорошо санированных, не инфицированных, лишенных некротических тканей внутрилегочных полостей.

При лечении эмпиемы плевры наиболее эффективными оказались принципы сорбционно-аппликационной терапии с помощью разработанных на основе поливинилового спирта (ПВС) сорбентов. Одним из наиболее эффективных в мировой практике для открытого метода лечения эмпиемы признан полифункциональный дренирующий сорбент гелевин, ставший основой серии биологически активных композиций с пролонгированным выходом лекарственных препаратов (лизосорб), а также биологически активный коллоидный раствор ПВС с иммобилизованным протеолитическим ферментом (терролитин) и антисептиком (йодом и диоксидом) как для открытого, так и для закрытого пункционного метода лечения.

При наличии свищей нижнедолевого бронха или периферических бронхоплевральных сообщений временную эндобронхиальную окклюзию выполняют крупноячеистой поливинилформалеовой губкой, пропитанной гелеобразным биологически активным жидким ПВС, характеризующимся стимулирующим и ранозаживляющим свойствами. Приведенная методика способствует сокращению сроков санации полости плевры.

При лечении эмпиемы плевры открытым методом сорбент лизосорб наносится на марлевые тампоны, пропитанные полиэтиленгликолевой основой водорастворимых масел, после чего тампоны погружают в полость плевры. Комбинированное применение лизосорба и основы водорастворимых масел обеспечивает более пролонгированный эффект и полную сорбцию отделяемого. При наличии бронхиального свища его прикрывают со стороны плевральной полости пластиной гидроксиэтилметакрилатной губки, пропитанной биологически активным жидким ПВС, обеспечивающей бактерицидный стимулирующий эффект и благоприятную для заживления свища оптимальную влажную среду.

Эффективность лечения эмпиемы увеличивается при сочетанном использовании жидких (для промывания плевральной полости) и порошкообразных (для пролонгированного дренирования раны) форм ПВС.

Созданные углеродсодержащие эндопротезы ребер позволили разработать и внедрить в практику обширные окончательные резекции грудной стенки при опухолях с одномоментным восстановлением дефекта костного каркаса. Материал нашел широкое применение при травматических повреждениях грудной стенки и пороках ее развития.

Широкое внедрение полимерных материалов в практику пульмонологических клиник наряду с сокращением сроков лечения значительно улучшило его результаты.

М. И. П е р е л ь м а н (заключительное слово председателя). Докладчик является руководителем государственного центра перевязочных и шовных материалов. Доклад информативный и важный, так как правильное применение полимеров помогает разрешить ряд проблем в торакальной хирургии. Важен вопрос о шовных материалах, клеях, материалах для эмболизации бронхиальных артерий, закрытия остаточных полостей.

ПРОТОКОЛ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ (224 ЗАСЕДАНИЕ) И СЕКЦИИ ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ МОСКОВСКОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ ОТ 27.05.97.

Председатель — д.м.н. Л. М. Г у д о в с к и й
Референт — проф. Н. С. К о р о л е в а

Д о к л а д

Ю. Ф. И с а к о в, Э. А. С т е п а н о в, А. Ю. Р а з у м о в с к и й
(Кафедра детской хирургии РГМУ, ДКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова, Республиканская детская клиническая больница) **Некоторые аспекты детской торакальной хирургии.**

За последние 15—20 лет в детской торакальной хирургии наметилась тенденция в сторону увеличения пороков развития легких и пищевода. Резко снизилось количество детей в хронических нагноительных процессах в легких. Помимо традиционных хирургических вмешательств на легких, экстирпация и резекция бронхов при поражении отдельных сегментов является методом выбора. Подобная тактика предупреждает возможность провисания и перегиба бронха, исключает продувание со стороны раневой

поверхности и значительно уменьшает травматизацию оставшегося легкого, которое является хорошим биологическим протезом. Наибольшую сложность представляют операции, выполняемые по поводу истинных стенозов трахеи. Иногда приходится проводить трахеопластику, используя при этом различный аутопластический материал (реберный хрящ, перикард).

Значительно улучшились результаты операций при атрезии пищевода у детей. Касаясь пластики пищевода при тотальных его поражениях методом выбора считается создание искусственного пищевода из толстой кишки с питающей ножкой для левой ободочной артерии. При поражениях глотки и пищевода мы отказались от предварительного наложения фарингостомы и сразу вшиваем в глотку кишечный трансплантат. Если имеется изолированное поражение глотки и шейного отдела пищевода, проводим аутоотрансплантацию кишки с наложением сосудистых анастомозов с помощью микрохирургической техники. Восстановление проходимости глотки и пищевода в основном происходит в течение 1,5—2 месяцев. Остается довольно сложной проблемой устранение пептического стеноза пищевода при рефлюкс-эзофагите. Бужирование, устраняя стеноз, приводит к несостоятельности ранее созданной антирефлюксной манжетки. Считаем перспективным использование виброэзофагодилатора, с помощью которого можно проводить расширение пищевода на ограниченном участке.

Ответы на вопросы

Количество операций на легких за последние годы значительно уменьшилось. При рубцовых стенозах трахеи криодеструкция и лазерная фотокоагуляция оказались неэффективными. Стенты у детей не применяли. Экстирпация бронхов у детей полезна при сегментарных поражениях, главным образом пороках развития, реже бронхоэктазах. Хорошие результаты удавалось получить после циркулярной резекции 50% длины трахеи с наложением анастомоза.

ПРОТОКОЛ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ (225 ЗАСЕДАНИЕ) И СЕКЦИИ ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ МОСКОВСКОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ ОТ 01.06.97.

Председатель — акад. М. И. Перельман
Референт — проф. Н. С. Королева

Демонстрация

В. В. Тестов, А. Е. Сиваков (ЦНИИТ РАМН) Больной после хирургического лечения по поводу остро прогрессирующего осложненного туберкулеза в сочетании с трихинеллезом.

Больной Х., 24 лет, житель Дагестана, поступил 05.03.96 по поводу остро прогрессирующего туберкулеза легких, осложненного легочными кровотечениями.

Туберкулез легких выявлен в декабре 1995 г. Заболевание началось остро с высокой лихорадки и выраженных симптомов интоксикации, с нарастанием дыхательной недостаточности. Лечение в ПТД по месту жительства туберкулоstaticами (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин) в течение 2,5 мес. без эффекта. С февраля 1996 г. — рецидивирующие легочные кровотечения, рентгенологически в этот период — нарастание инфильтрации в нижней доле левого легкого.

Поступил в тяжелом состоянии с фебрильной лихорадкой, явлениями дыхательной недостаточности, похудел за 2 месяца на 6 кг.

При рентгенологическом обследовании в нижней доле левого легкого выявлены выраженные инфильтративные изменения и сливные очаги с полостями распада. В правом легком единичные мелкие очаговые тени. В мокроте БК свыше 100 в поле зрения. В клиническом анализе крови лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, эозинофилия (до 15), СОЭ 25 мм/час.

Клинический диагноз: Казеозная нижнедолевая пневмония слева в фазе распада, БК+. Продолжен основной курс противотуберкулезной терапии 5 туберкулоstaticами (изониазид и рифампицин — внутривенно, этамбутол, пирразинамид, стрептомицин). В последующем установлена чувствительность БК к туберкулоstaticам — чувствительность имелась ко всем препаратам, кроме стрептомицина.

Через 2 недели после поступления в клинику у больного возникли массивные рецидивирующие легочные кровотечения, по поводу чего 21.03.96 по жизненным показаниям он экстренно оперирован. После заднебоковой торакотомии слева выявлено, что плевральная полость свободна от сращений. Нижняя доля печеночной плотности,

Прения

М. И. Перельман

Представлен доклад из передового в нашей стране детского учреждения. Важно, чтобы у взрослых и детских торакальных хирургов была одна и та же позиция. Лечение больных с лимфомами зависит от того, в какое учреждение они попадают: онкологическое, гематологическое или общехирургическое. На сегодня гематологи считают, что хирурги должны по возможности максимально удалять массу опухоли. После этого больных нужно лечить с помощью лучевой и химиотерапии. Это важный вопрос, так как подобных больных много. Следует чаще проводить совместное заседание взрослых и детских хирургов, чтобы не было разных взглядов на одни и те же проблемы. Стратегия должна быть стандартизирована, но лечебная тактика в отношении каждого больного должна быть индивидуальной. Нужны хорошие специалисты: онкологи, радиологи, иммунологи, химиотерапевты. Необходимы мультидисциплинарные консилиумы с привлечением различных специалистов из разных стран. Современная аппаратура позволяет применять телемедицину, в том числе даже телеоперации.

А. Х. Трахтенберг

Среди онкологов нет единой точки зрения. Некоторые онкологи считают, что при морфологической верификации диагноза таких больных следует лечить консервативно, без операции. Но все-таки более правильно, по-видимому, их оперировать.

Э. А. Степанов (заключительное слово докладчика).

В разных странах приняты различные протоколы лечения больных с лимфомами средостения.

Л. М. Гудовский (заклучительное слово председателя).

Заслушан интересный доклад, важный для хирургов, занимающихся как хирургией легких, так и пищевода и у взрослых, и у детей. Подняты актуальные вопросы торакальной хирургии, обсуждение которых весьма полезно.

причем инфильтрация распространяется на сегменты верхней доли, в связи с чем выполнена пневмонэктомия слева.

В послеоперационном периоде сформировалась туберкулезная эмпиема слева с бронхиальным свищем. Произошла диссеминация туберкулеза в единственном правом легком, развился стафилококковый сепсис. 14.04.96 произведено вскрытие полости эмпиемы и дальнейшая длительная ее открытая санация. Проводилась противотуберкулезная терапия 4-5 туберкулоstaticами и антибиотиками широкого спектра.

25.09.96 произведена трансстернальная трансперикардальная окклюзия левого главного бронха с сохранением торакального окна и дальнейшей открытой санацией эмпиемы.

Несмотря на достигнутое значительное улучшение состояния больного, сохранялась стойкая субфебрильная лихорадка с воспалительными изменениями лейкограммы.

14.02.97 произведена торакомиопластика полости эмпиемы слева. При гистологическом исследовании участков межреберных мышц выявлено обсеменение яйцами трихинеллы. Однако послеоперационный период протекал относительно гладко и эмпиема была ликвидирована.

Цель демонстрации: показать редкий случай сочетания остро прогрессирующего осложненного туберкулеза с трихинеллезом, что явилось причиной ряда послеоперационных осложнений.

Ответы на вопросы:

Трихинеллы были обнаружены лишь в мягких тканях грудной стенки. В легких трихинелл не было. Очаги заболевания трихинеллеза — южные районы бывшего СССР. Источник заражения — плохо обработанная свинина. Дальнейшего лечения трихинеллеза у данного больного не требуется. В удаленной доле имелась картина лобарной казеозной пневмонии.

Прения

В. Н. Наумов

Казеозная пневмония, по выражению Л.К.Богуша, это смесь туберкулеза с неспецификой. Но сегодня определены принципы лечения и показания к оперативному лечению.

М. И. Перельман (заклучительное слово председателя). Демонстрация интересная. Трихинеллез грудной стенки встречается крайне редко. Возникает много вопросов о диагностике и

лечении казеозного некроза легкого, в частности, о хирургическом лечении этой патологии.

Д о к л а д

З. Н. А й т а к о в (Московский городской онкологический диспансер). **Рак легкого в Москве и некоторые аспекты его лечения.**

Рак легкого продолжает оставаться главной темой внимания как отечественной, так и зарубежной служб онкологии. Повсеместно отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности при этом страдании. Так, в США в 1996 году заболело раком легкого 94 400 мужчин и 64 300 женщин, то есть в соотношении 1,5:1,0. В России в 1993 году раком легкого заболело 59 300 мужчин и 10 900 женщин или 5,5:1,0. Отмечается рост заболеваемости раком легкого и в остальных странах Европы и особенно в Юго-Восточной Азии. В Москве с учетом данных уровня заболеваемости раком легкого по России и значительным преобладанием в городе лиц старшего и пожилого возраста следовало бы ожидать ежегодную заболеваемость раком легкого на уровне 4700—5000 чел., но в действительности эта цифра ежегодно не превышает 3300—3500 чел. Мы проследили заболеваемость раком легкого в г. Москве за последние 15 лет. За этот период население города выросло почти на миллион человек, изменились демографические показатели в сторону увеличения удельного веса лиц старшего и пожилого возраста, а заболеваемость раком легкого в абсолютных цифрах не изменилась. Так, в 1982—1986 гг. раком легкого болели 16 208 человек, в следующей пятилетке 17600, а в третьей (1992—1996 гг.) 16 614 чел. При этом соотношение числа заболевших мужчин и женщин изменилось с 3,6:1,0 в первой пятилетке, 3,8:1,0 во второй до 4,0:1,0 в третьей. Общие "грубые" интенсивные показатели заболеваемости на 100 тыс. человек практически оставались стабильными на уровне: 36,5—40,0, в том числе у мужчин 65,0—72,0, а у женщин — 13,0—14,5. Эти показатели в последние годы имели явную тенденцию к снижению. Повозрастные интенсивные показатели с учетом пола также не выявили роста заболеваемости практически ни в одной возрастной группе, но показали, что в возрасте от 40 до 70 лет мужчины заболевают раком легкого в 10 и более раз чаще, чем женщины этого же возраста, а в возрасте старше 70 лет — только в пять раз чаще.

Стабильным, к сожалению, остается все годы число первично неоперабельных больных (25—29%).

Показали операбельности, по нашим данным, напрямую зависели от возраста больных. До 50 лет оперировали из числа заболевших практически каждого третьего больного, в 50—59 лет — уже 21 — 30%, в 60—69 лет — лишь 9—13% из числа заболевших, в возрасте 70 лет — в первые годы наблюдений только 0,5—1,5% и лишь в последние годы 4—5%. Если учесть, что 6 из каждых 10 заболевших были старше 60 лет, в том числе 3 старше 70 лет, то общая операбельность при раке легкого в Москве остается неудовлетворительной. В первые годы наших наблюдений она была на

уровне 12—14%, на рубеже 80—90-х гг. поднялась до 18—19%, но затем стала опускаться. В 1996 г. из 3231 заболевшего оперативному лечению было подвергнуто только 404 чел., или 12,6%. При этом процент отказа больных от операций в последние годы снизился с 12—13% в 80-е годы до 8—9% в 90-е гг. Снижение операбельности рака легкого в Москве в последние годы, по нашему мнению, напрямую связано со снижением числа профилактических осмотров, забвением планового осмотра лиц групп повышенного риска, высоким процентом рентгенологических ошибок на уровне районных поликлиник и больниц, неоправданно длительным обследованием и лечением больных в общесоматических стационарах и туберкулезных диспансерах. Низким остается уровень консультаций многих онкологов, но самым страшным злом является неоправданный отказ больным в лечении в поликлиниках и стационарах врачами разных специальностей по таким причинам, как возраст, обычные возрастные заболевания (пневмосклероз, атеросклероз, эмфизема легких), инфаркт или инсульт в анамнезе, диабет, пилонефрит и другие заболевания.

Полноценная бронхологическая помощь в специализированных пульмонологических стационарах на ранних стадиях заболевания, неотложная консультативная помощь высококвалифицированного онкопульмонолога, обязательное флюорографическое обследование хотя бы раз в два года всех лиц старше 40 лет — вот реальные шаги повышения операбельности при раке легкого в масштабах города и страны в целом.

О т в е т ы н а в о п р о с ы

Уменьшение процента операбельности в Московских стационарах можно объяснить низкой квалификацией врачей. За последние годы увеличилось количество пневмонэктомий и сократилось число пластических операций. Отрицательную роль в выявлении рака легкого играет отсутствие в последние годы флюорографии.

П р е н и я

В. Н. Наумов

Следует думать, что больных раком легкого старше 70 лет целесообразно и возможно оперировать.

Л. М. Гудовский

За последние годы уменьшение числа операций в ряде учреждений связано с необходимостью платы за операцию. Маленьких раков стало меньше, так как практически нет флюорографии.

М. И. Перельман (заключительное слово председателя).

С диагностикой рака легкого стало хуже, так как нет массовых профилактических осмотров населения и квалификация врачей довольно низкая. Выход один: диспансеризация населения. Резектабельность и операбельность у диспансеризованного контингента больных достаточно высокая. Важно также повышать квалификацию врачей и совершенствовать организацию онкологической помощи населению. Нельзя не отметить хорошую работу торакального отделения Горонкодиспансера Москвы.

Свидетельство о регистрации № 75

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

Компьютерная верстка *А. С. Василейский*
Художественный редактор *П. П. Ефремов*

Подписано в печать 19.02.98. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 12.
Усл. кр.-отт. 14,28. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 62.

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

СЕРЕВЕНТ

САЛЬМЕТЕРОЛ

Уникальный механизм действия

Самая высокая селективность

в отношении

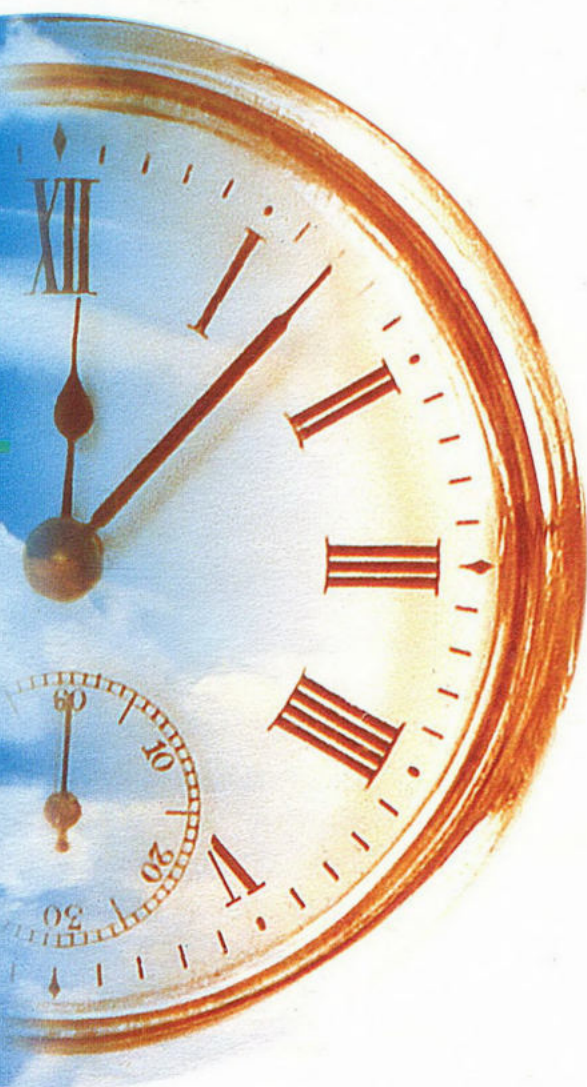
β_2 -адренорецепторов бронхов

Пролонгированный

бронхолитический эффект

Ингаляционный путь введения

- Наилучший контроль симптомов бронхиальной астмы
- Уменьшение частоты приступов бронхиальной астмы
- Устранение симптомов ночной астмы и улучшение качества сна
- Снижение потребности в других препаратах
- Удобство применения (1 раз в день)
- Улучшение качества жизни



12-часовой контроль астмы

**НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ
В ТЕРАПИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ОПРЕДЕЛЯЕТ УСПЕХ
ЛЕЧЕНИЯ**



GlaxoWellcome

ФЛИКСОНАЗЕ

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

ИДЕАЛЬНЫЙ ТОПИЧЕСКИЙ СТЕРОИД ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- Быстро начинает действовать
- Эффективно уменьшает воспаление при аллергическом рините
- Эффективно устраняет основные симптомы круглогодичного и сезонного ринита как у детей, так и у взрослых
- Снижает частоту и выраженность симптомов аллергических ринитов
- Удобен для пациента – применяется один раз в день
- Не обладает побочными эффектами и системной биодоступностью в терапевтической дозе
- Предотвращает прогрессирование заболевания
- Улучшает качество жизни
- Позволяет пациенту забыть об аллергическом рините!

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РИНИТОВ



GlaxoWellcome