

ISSN 0869-0189

ТУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'96

3
1749493



Фликсотид

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В ИНГАЛЯЦИОННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- **Высокая липофильность** молекулы препарата
- Высокая селективность** к глюкокортикоидным 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

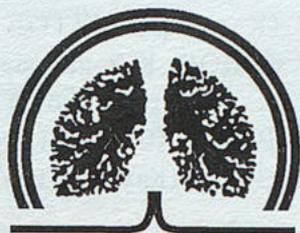
ФЛИКСОТИД (флутиказона пропионат) – ингаляционный препарат, относящийся к новому классу топических глюкокортикоидов, предназначен для противовоспалительной терапии бронхиальной астмы у детей и взрослых. Выпускается в различных дозировках (50 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 250 мкг), а также в виде двух ингаляционных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

boWellcome

Тел.: (095) 258-6722/6733/6755 Факс: (095) 258-6723/6734/6729

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'96

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

ОСНОВАН В 1990 ГОДУ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А.Г.Чучалин — главный редактор
Б.Т.Величковский, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин, И.Г.Даниляк,
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
М.Н.Зубков, С.Ю.Каганов, Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов,
П.М.Котляров, В.Е.Ноников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
Е.И.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), МАРАЧЕВ А.Г. (Москва), НЕСТЕРОВСКИЙ Я.И. (Челябинск), 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 и МП РФ, редакция журнала "Пульмонология"
телефон/факс 465-48-77

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*



149493



СОДЕРЖАНИЕ

TABLE OF CONTENTS

Редакционная колонка

Editorial column

Передовые статьи

Editorials

- Недоступ А.В.* 150 лет старейшей терапевтической клиники России. 7
Маколкин В.И., Овчаренко С.И. Роль факультетской терапевтической клиники Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова в развитии отечественной пульмонологии. 12

- Nedostup A.V.* The 150-th anniversary of the oldest therapeutic clinics in Russia
Makolkin V.I., Ovcharenko S.I. The role of faculty therapeutic clinics of Moscow Medical Academy for I.M.Sechenov name in native pulmonology development

Оригинальные исследования

Original studies

- Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Шеянов М.В.* Отдаленные исходы бронхиальной астмы: прогностическая значимость качества медицинской помощи и обучения пациентов 18
Булкина Л.С., Белевский А.С., Княжеская Н.П., Сосина Е.Е. Обучение больных бронхиальной астмой, находящихся под амбулаторным наблюдением 25
Провоторов В.М., Бузуртанов В.И. Сравнительная оценка состояния сурфактантной системы при пневмонии и раке легкого. 32
Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. Межиндивидуальные различия формы отношений поток-объем маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха у здоровых людей 35
Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. Критерии оценки границ нормальных значений параметров, рассчитываемых из регистрации отношений поток-объем-время маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха 42
Черняк А.В., Княжеская Н.П., Болошина Н.А., Соколов А.С., Пашкова Т.Л., Чучалин А.Г. Эффективность сальметерола при длительной терапии у больных бронхиальной астмой 47
Коган А.Х., Попова Е.Н., Болевич С., Корнев Б.М., Коган Е.А., Мухин Н.А. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови и альвеолярными макрофагами, содержание продукта перекисного окисления липидов малонового диальдегида и антиперекисная защита при саркоидозе и идиопатическом фиброзирующем альвеолите 50
Партти-Пеллинен К., Пиликин С., Цыганков С., Марттила О., Яаккола Й., Яппинен П., Пиутунен С., Силакоски И., Вилкка В., Хаантела Т. Влияние сернистых выбросов от целлюлозно-бумажных предприятий на здоровье населения в Светогорске в северо-западной части России 56
Заволовская Л.И., Орлов В.А. Современный взгляд на патогенез легочной гипертензии, формирование хронического легочного сердца и некоторые аспекты терапии 62
Зуга М.В., Калинин С.Г., Невзорова В.А., Архипенко И.В. НАДФН-диафораза эпителия бронхов плодов человека 68
Цинзерлинг А.В., Кадырова С.Н., Цинзерлинг В.А. Поражение органов дыхания при дифтерии у взрослых 71
Макарова О.В., Ковалева В.Л., Сладкопевцев А.С., Михайлова Л.П., Веселова Н.И., Носейкина Е.М. Экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких 76

- Makolkin V.I., Ovcharenko S.I., Sheianov M.V.* Postponed outcomes of bronchial asthma: prognostical validity of medical service and patient training
Bulkina L.S., Belevsky A.S., Kniazheskaya N.P., Sosina E.E. Bronchial asthma patient training with consultative follow-up
Provotorov V.M., Busurtanov V.I. Comparative estimation of surfactant system state during pneumonia and lung cancer
Kuznetsova W.K., Azanezova E.S. Interindividual variability of the configuration of maximal expiratory flow-volume curves in normal human subjects
Kuznetsova W.K., Aganezova E.S. Estimational criterias of normal limits of calculated flow-volume parameters during the forced vital capacity measurement
Cherniack A.V., Kniazheskaya N.P., Boloshina N.A., Sokolov A.S., Pashkova T.L., Chuchalin A.G. The efficiency of chronic treatment with salmeterol in patients with bronchial asthma
Kogan A.H., Popova E.N., Bolevich C., Kornev B.M., Kogan E.A., Mukhin N.A. Reactive oxygen species generation in alveolar macrophages and blood leukocytes, concentration of lipid peroxidation product, malonic aldehyd, and antiperioxide activity of serum during sarcoidosis and idiopathic fibrosing alveolitis
Partti-Pellinen K., Pilikin S., Tsygankov S., Martilla O., Jaakola Y., Jappinen P., Piutunen S., Silakoski I., Vilkka V., Haantela T. The effect of sulfur wastes from paper industries on public health in Svetogorsk, North-west area of Russia
Zavolovskaya L.I., Orlov V.A. Modern view on pulmonary hypertension pathogenesis and chronic cor pulmonale formation
Zuga M.V., Kalinichenko S.G., Nevzorova V.A., Arkhipenko I.V. NADPH-diaphorase of human bronchial epithelium
Zinzerling A.V., Kaduirova S.N., Zinzerling V.A. Airway injury during diphtheria in adults
Makarova O.V., Kovaleva V.L., Sladkoptsev A.S., Mihailova L.P., Veselova N.I., Noseikina E.M. The experimental model of noninfectional granulomatosis in lungs

Заметки из практики

Practical notes

- Фурманчук И.К., Мохнарылов В.Г., Кулиджанов А.Ю., Лосев В.М.* Клинические варианты течения гистиоцитоза X 80

- Furmanchuk I.K., Mokhnarylov V.G., Kulidjanov A.Y., Losev V.M.* Notes to clinical variants of hystiocytosis-X course

Новое о лекарственных препаратах

New data on pharmacological products

- Трубников Г.В., Дранкович Э.В., Орехов Н.М., Кравченко Л.П.* Зиннат в лечении больных воспалительными бронхолегочными заболеваниями 82
Ненашева Н.М. Фликсоназе: новые возможности в терапии аллергического ринита 85

- Trubnikov G.V., Drankovich E.V., Orekhov N.M., Kravchenko L.P.* Zinnat in treatment in patients with inflammatory bronchial diseases
Nenasheva N.M. Flixonaze: new possibilities in therapy of allergic rhynitis

Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога	88	Self-estimation for professional fitness for pulmonologies
Некролог		Obituary
Александр Всеволодович Цинзерлинг	89	Alexander Vsevolodovich Zinzerling
Хроника. Информация	91	Current events. Information
Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 1995 г.	94	Author index of articles published in "Pulmonologia" journal in 1995

НА ОБЛОЖКЕ:

ИЗБРАННЫЕ СВЯТЫЕ:
ПАРАСКЕВА ПЯТНИЦА, ГРИГОРИЙ БОГОСЛОВ,
ИОАНН ЗЛАТОУСТ, ВАСИЛИЙ ВЕЛИКИЙ

1-я четверть XV века, Псков.

Дерево, яичная темпера, местами сохранилась позолота.

Из собрания Государственной Третьяковской галереи.

Параскева жила в эпоху римского императора Диоклетиана. Во время террора против христиан (304) она отказалась отречься от веры и была казнена. На Руси почитается как великомученица. Григорий Богослов (329—390) — сподвижник Василия Великого. Иоанн Златоуст (350—407) — Архиепископ Константинопольский оставил большое число сочинений (около 800) где решаются нравственные проблемы семьи и воспитания, взаимоотношения семьи и государства, пламенно обличается грех знати, связанный с роскошным образом жизни. Навлек на себя гонения, был сослан. Василий Великий (329—370) — архиепископ из Кесарии, города в Малой Азии, известный борец за сохранение Святого учения. IV век был отмечен работой по созданию и упрочению канонов символики Святой Троицы. Многие еретики пытались разрушить эти основы. Никейский собор (325) не мог успокоить борьбу между отдельными группировками. Примирение завершил Василий Великий, обладавший огромным авторитетом, основанным на его стоицизме в борьбе за веру. Это было время, когда во всем мире среди христиан решались вопросы взаимоотношения бога-отца, бога-сына и святого духа. Через много веков вопрос, исходит ли святой дух только от бога-отца или "и от бога-сына тоже" привел к разделению христианства на православие и западно-европейские ветви христианства.

Редакционная колонка

Шестой конгресс русскоязычного общества врачей-пульмонологов впервые проходит в Новосибирске — столице Сибири. Это решение президиума общества было принято учитывая большой вклад ученых Сибири в развитие современной пульмонологии. Мне хотелось бы подчеркнуть роль пульмонологических центров Дальнего Востока и Сибири и перечислить некоторые из них: Благовещенский (академик М.Т.Луценко), Владивостокский (профессор Г.И.Суханова), Красноярский (д.м.н.Е.А.Пупко), Барнаульский (профессор А.Н.Шойхет), Новосибирский (академик Л.Д.Сидорова), Томский (академик А.К.Стрелис) и другие, — конечно, этим в первую очередь, и продиктован тот большой интерес ученых и практических врачей к конгрессу.

Большое влияние на развитие российской пульмонологии оказало сотрудничество в последние годы с зарубежными фармацевтическими фирмами; отечественные делают первые шаги и им пока трудно оказывать заметное влияние на научные и внедренческие проекты в пульмонологии.

Исключительно высокая роль принадлежит компании *Boehringer Ingelheim Pharma* как генеральному спонсору трех последних конгрессов (Москва, 1994, 1995 гг. и Новосибирск 1996 г.); благодаря активной деятельности сотрудников компании значительно возросло количество врачей, которые повышают свой уровень научных знаний, участвуя в научной дискуссии и принятии решений.

Достаточно упомянуть о разработке и дальнейшей дискуссии по руководствам по бронхиальной астме, пневмонии, хроническому бронхиту, интерстициальным болезням органов дыхания. На конгрессе в Новосибирске впервые будет представлен проект Национальной Программы по Борьбе с Бронхиальной Астмой.

Вместе с конгрессами развивался и журнал "Пульмонология", генеральным спонсором которого являлась также компания *Boehringer Ingelheim Pharma*. Журнал за последние пять лет стал одним из наиболее читаемых среди врачей. Отдельные его выпуски сыграли большую роль в практическом здравоохранении; к таким относятся выпуски по стандартам исследования функции внешнего дыхания, радионуклидным пневмопатиями, бронхиальной астме и другие.

Следующий вид деятельности сотрудников *Boehringer Ingelheim Pharma* связан с организацией школ для врачей и пациентов. Эта деятельность также оказалась высокопродуктивной и позволила ведущим пульмонологам и аллергологам выйти на современный научный уровень в трактовке и лечении наиболее распространенных болезней органов дыхания.

Конечно, такая форма сотрудничества возможна только при одном условии — цивилизованной организации рынка лекарственных препаратов.

Ученые фирмы, разработчики жизненно необходимых антиастматических препаратов смогли создать одни из наиболее эффективных лекарственных средств.

Выдерживает самую высокую мировую конкуренцию Атровент, входящий во все схемы лечения бронхита и астмы. В последние годы расширились его показания, так как он оказался эффективным и в лечении круглогодичного ринита. Врачи и больные единодушны в оценке эффективности Беродуала (комбинация Беротека и Атровента).

В России было проведено одно из первых испытаний Дитека (комбинация Кромогликата и Беротека) и в настоящее время он входит в список базисных препаратов для лечения бронхиальной астмы.

Ингаляционная глюкокортикостероидная терапия представлена одним из наиболее эффективных препаратов последней генерации — Ингакортом.

Важное место в современной пульмонологической практике занимают средства, регулирующие образование бронхиального секрета и стимулирующие синтез сурфактанта. Такими уникальными свойствами обладает Лазолван.

Все перечисленные препараты хорошо известны врачам в России и хотелось бы, чтобы они были более доступны больным. В этом процессе существует и другая сторона, компания *Boehringer Ingelheim Pharma* оказала большое влияние на разработку российских антиастматических препаратов (Сальтос, Теопэк, Бенакорт, Комбипэк), в связи с чем выражаем им признательность.

Шестой конгресс — следующая ступень сотрудничества с *Boehringer Ingelheim Pharma*, итоги которого оцениваются российскими врачами как высокие. Совместными усилиями руководства общества и фирмы идет поиск новых путей сотрудничества и мне приятно обратиться со словами благодарности к медицинскому директору фирмы доктору Лиммеру, который внес и, я надеюсь, внесет еще очень большой вклад в развитие плодотворного сотрудничества российских врачей и *Boehringer Ingelheim Pharma*.

Атровент®

ИПРАТРОПИУМ

**Антихолинергический дозированный аэрозоль
для лечения хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей**

Атровент

- обладает выраженным спазмолитическим действием на мускулатуру бронхов
- оказывает защитное действие посредством угнетения рефлекторной бронхоконстрикции, обусловленной раздражением блуждающего нерва
- посредством ингаляции оказывает местное действие, поэтому системные побочные эффекты исключаются

Дозировка

Аэрозоль Атровент

Обычно для взрослых и детей старше трех лет рекомендуется следующая схема:

Для профилактики дыхательной недостаточности при хроническом обструктивном бронхите и астме – по 1–2 дозы аэрозоля несколько раз в день, средняя суточная доза составляет 3 раза в день по 1–2 дозы аэрозоля. Для лечения дыхательной недостаточности легкой и средней степени тяжести можно проводить дополнительную ингаляцию с помощью 2–3 доз аэрозоля.

Атровент успешно применяется при следующих показаниях:

- хронический обструктивный бронхит при наличии эмфиземы или без нее
- бронхиальная астма легкой и средней тяжести, особенно у больных с сопутствующими заболеваниями сердца и органов кровообращения
- при бронхоспазмах во время и после хирургических операций
- при обусловленной инфекцией и длительной дыхательной недостаточности

Атровент капсулы для ингаляций

Взрослые и дети школьного возраста: 3 раза в день проводится ингаляция содержимым 1 капсулы.

Для лечения дыхательной недостаточности легкой / средней степени тяжести рекомендуется 1 капсула.

Форма выпуска

15 мл дозированного аэрозоля с мундштуком (300 доз аэрозоля).

100 капсул для ингаляций.



**Boehringer
Ingelheim**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ, ВР
Представительство в Российской Федерации
123007 Москва, Хорошевский проезд,

Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимо

© НЕДОСТУП А.В., 1996

УДК 616:[614.2:362.12](091)

А.В.Недоступ

150 ЛЕТ СТАРЕЙШЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ РОССИИ

Факультетская терапевтическая клиника ММА им.И.М.Сеченова

В 1996 г. исполняется 150 лет Факультетской терапевтической клинике им. В.Н.Виноградова Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова — старейшей клинике внутренних болезней России, сыгравшей особую роль в развитии отечественной терапии. Ее последовательно возглавляли А.И.Овер, Г.А.Захарьин, В.Д.Шервинский, Л.Е.Голубинин, Н.Ф.Голубов, Д.Д.Плетнев, М.И.Вихерт, М.П.Кончаловский, В.Н.Виноградов, З.А.Бондарь, перечень имен которых заставляет с глубоким уважением говорить о полутравековой истории клиники. Впрочем, отсчет ее истории должен вестись еще с более раннего времени — с 1804 г., когда была учреждена при медицинском факультете МГУ кафедра патологии, клиники и терапии — предшественница факультетской терапии. Ее заведующие — С.Т.Зыбелин, Ф.Г.Политковский, М.Я.Мудров, И.Е.Дядьковский — заложили принципы “идеологии” факультетской терапии, получившие блистательное развитие в последующие десятилетия: признание первостепенной роли тщательного изучения больного как основы клинической, научной и педагогической деятельности, разработка на современном уровне проблем этиологии и патогенеза, сочетание в клинической работе последних достижений науки с основательностью традиционного подхода к больному, совершенствование педагогического процесса с конечной целью воспитания прежде всего практического врача.

Учреждение факультетских терапевтической и хирургической клиник и одновременно госпитальных клиник МГУ было предпринято в связи с усовершенствованием системы клинического обучения, значительную роль в котором играли положения, выдвинутые профессорами А.И.Овером и А.И.Полем. Само название “факультетская” происходит от принадлежности клиники медицинскому факультету Московского университета, а “госпитальная” — от базирования клиники в московских госпиталях.

Открытие факультетских клиник состоялось 26 сентября (9 октября) 1846 г. в здании закрытой к тому времени Медико-хирургической академии на Рождественке, переоборудованном Жилярди. Клиника имела 60 коек, была хорошо оборудована, тщательно отделана и, по мнению современников, “превосходила все европейские

клиники и удобством помещений, и богатством пособий”.

К моменту учреждения кафедры факультетской терапии ее предтечей — кафедрой патологии, терапии и клиники, уже 4 года заведовал Александр Иванович Овер, достойный продолжатель своих предшественников, ученик М.Я.Мудрова. Начав свою врачебную деятельность как блестящий хирург и морфолог, он впоследствии почти четверть века посвятил клинике внутренних болезней. Однако глубокое знание патологической морфологии (А.И.Овером был издан уникальный медико-хирургический атлас в 4 томах, получивший широкое признание не только в России, но и в Европе) сыграло большую роль в неустанном пропагандировании им значения фундаментального изучения патологической анатомии врачом-клиницистом. А.И.Овер был блестящим диагностом, широко известным в Москве врачом, любимым студентами педагогом. Помимо этого, он был крупным организатором здравоохранения. Педагогическая деятельность А.И.Овера отмечена особым вниманием к постоянному и вдумчивому контакту врача с пациентом, освоению молодым врачом богатства и разнообразия клиники в сочетании с хорошим знанием морфологических основ болезни.

После А.И.Овера руководство клиникой принял К.Я.Млодзеевский. Короткий период заведования им клиникой (1863—1864 гг.) не был отмечен сколько-нибудь значительными достижениями. Вслед за К.Я.Млодзеевским клинику и кафедру возглавил один из корифеев русской терапевтической школы Григорий Антонович Захарьин, идеи, практическая деятельность и сама личность которого предопределили клинический, научный и педагогический облик клиники факультетской терапии на многие годы вперед и даже, как хотелось бы думать, до настоящего времени. Г.А.Захарьин сочетал трезвость и глубину врачебного практицизма с основательностью и высокой компетентностью ученого-биолога. Это проявилось уже в настойчивом изучении им в молодые годы в Европе физики, химии, физиологии, патологической анатомии, гистологии, наряду с работой в клиниках Траубе, Ромберга, Эборта, Грефе. В последующем подтверждением тому явилось оснащение клиники новейшей для того времени аппаратурой, организацией бактериологической лаборатории,

целым рядом клинко-экспериментальных работ его сотрудников и учеников.

Однако предельного совершенства достиг Г.А.Захарьин в методике общения с больными и, прежде всего, в опросе пациента, возведенном им, по определению известного французского клинициста Анри Юшара, на высоту искусства. Вместе с тем, по словам А.Юшара, "правильное лечение... в руках руководителя этой школы становится почти точной наукой". Достоверное знание анамнеза, тщательный анализ жалоб и всех особенностей состояния больного, изученных у его постели, составляли систему клинического мышления, являющуюся основой практической деятельности терапевта до настоящего времени.

Мудрость Г.А.Захарьина выразилась и в том, какое большое значение придавал он в терапии больного факторам внешней среды (водолечению, климатотерапии, использованию минеральных вод), при этом тонко и глубоко исследуя и аргументируя (на уровне, конечно, своего века) лекарственную терапию. Г.А.Захарьину принадлежат и основополагающие мысли о большом значении профилактической медицины и гигиены, которая одна может "победоносно спорить с недугами масс". Им глубоко понималось существо педагогического процесса; лекции Г.А.Захарьина были образцом клинической школы и, будучи изданы еще при жизни автора, получили широкое признание в России и Европе, выдержав ряд переизданий, оставаясь интересными и для сегодняшнего клинициста.

Интересами студентов и больных руководствовался Г.А.Захарьин, выделяя из довольно скудного коечного фонда клиники койки для пропедевтической, детской, гинекологической кафедр, которые обязаны ему своим рождением.

При Г.А.Захарьине, в 1890 г., клиника переехала в новое здание на Девичьем Поле, где она оставалась до 1976 г. В ту пору клинический городок Девичьего поля вызывал дружный восторг европейских клиницистов как образец устройства больничных помещений.

Петр Михайлович Попов, ученик Г.А.Захарьина, возглавивший клинику в 1895 г., недолго пробыл в ней. Спустя 4 года его сменил Василий Дмитриевич Шервинский — энергичный, деятельный, талантливый клиницист. Он много внимания уделял совершенствованию функционально-диагностического процесса. При нем в клинике появился первый в Москве рентгеновский кабинет. Он превратил скромную общеклиническую амбулаторию в образцовую поликлинику, принимавшую несколько тысяч больных в год. Будучи клиницистом широкого профиля, В.Д.Шервинский много сил отдавал изучению эндокринологии, явившись основоположником этой ветви клиники в России. Он был видным общественным деятелем в лучшем смысле этого слова: велики его заслуги в развитии земской медицины, организации российских терапевтических съездов, организации комиссии по борьбе с туберкулезом, преобразованной позднее во Всероссийскую лигу для борьбы с туберкулезом, в основании общества народного университета. 25 лет он был бессменным председателем Московского терапевтического общества.

С 1907 по 1912 г. клинику возглавлял ученик В.Д.Шервинского Леонид Ефимович Голубинин. При нем клиника получила статус общепризнанного научно-медицинского центра Москвы: был открыт первый электрокардиографический кабинет, проводились определение основного обмена, серологические и бактериологические исследования, был наложен первый искусственный пневмоторакс.

Ранняя смерть Л.Е.Голубинина прервала его деятельность, и в течение последующих 5 лет клинику кафедру возглавлял Николай Федорович Голубов, ближайший сотрудник Г.А.Захарьина. Н.Ф.Голубов унаследовал все лучшие черты своего учителя и его школы, добавив к ним совершенное знание современных ему и уже достаточно обширных специальных методов лабораторно-инструментальной диагностики. Небольшая тогда клиника вела напряженную творческую лечебную и педагогическую работу. В 1913 г. в клинике работали (вместе с экстернами) 68 врачей, распространявших впоследствии методологию и своеобразие научно-клинического подхода своей *Alma mater* во множество других лечебных учреждений. В начале первой мировой войны клиника увеличила число коек до 140, чтобы вместить поток раненых, и сохраняла его в течение последующих 60 лет.

Н.Ф.Голубов был последним дореволюционным директором клиники. События 1917 г. вынудили его уйти в отставку. Тем не менее недолгие годы директорства Н.Ф.Голубова, как ранее Л.Е.Голубинина, закрепили лучшие традиции факультетской терапевтической клиники, обогатили их, что помогло ее питомцам в ближайшие годы социальных потрясений сохранить и приумножить значение клиники в развитии российской терапии.

С 1917 по 1924 г., в трудные годы гражданской войны и разрухи, клиникой руководил выдающийся русский ученый, основоположник отечественной кардиологии Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1872—1941 гг.). Его деятельность отличали широта диапазона исследовательских работ, большие организаторские способности, врачебный талант. Д.Д.Плетнев был автором и редактором руководств (как отечественных, так и зарубежных) по внутренним болезням, организатором и участником многих съездов и конференций врачей. Перу Д.Д.Плетнева принадлежит большое число работ, посвященных многим разделам внутренней медицины, в первую очередь кардиологии: функциональной диагностике заболеваний сердца и сосудов, нарушениям ритма сердца, клинике стенокардии и инфаркта миокарда, сифилиса сердечно-сосудистой системы, лечению недостаточности кровообращения. Многие работы касались проблем сепсиса, диагностики и лечения висцероневрозов, обмена белков и углеводов в связи с нарушением функции печени.

В клинике активно велась научная работа. В августе 1920 г. из печати вышел 1-й выпуск журнала "Клиническая медицина" под редакцией профессоров I Московского университета. В журнале были напечатаны работа Д.Д.Плетнева о наперстянке, работы Б.А.Егорова и других сотрудников клиники. В 1921 г. ряд иссле

дований были посвящены клиническому течению сыпного тифа, поскольку в 1919 г. в связи с эпидемией клиника была переведена на обслуживание сыпнотифозных больных. Были подведены итоги наблюдений врачей клиники за развитием, диагностикой, лечением и профилактикой этого заболевания и обобщены Д.Д.Плетневым в монографии "Сыпной тиф".

Условия мирного времени и помощь, постоянно оказывавшаяся клинике, обеспечивали успешную учебную, лечебную и научную работу. В 1924 г. факультетская терапевтическая клиника была отремонтирована и обеспечена современным оборудованием, были развернуты клиническая, биохимическая, бактериологическая и серологическая лаборатории, установлен новый рентгеновский аппарат, начаты работы по изучению основного обмена, приобретен электрокардиограф.

Во второй половине 1924 г. директором факультетской терапевтической клиники был избран Михаил Иосифович Вихерт (1884—1928 гг.), под руководством которого за 4 года было выполнено более 100 работ.

Основные работы М.И.Вихерта и его сотрудников были посвящены изучению функциональной патологии и диагностики заболеваний почек, печени, желудка и кишечника, межклеточного обмена.

В истории медицины М.И.Вихерт остался как основоположник отечественной нефрологии. Талантливым его учеником был Е.М.Тареев, который всегда с огромной теплотой и гордостью говорил о клинике факультетской терапии, где произошло формирование его как крупнейшего клинициста нашей страны. Скончался М.И.Вихерт в возрасте 44 лет от тяжелой пневмонии.

С 1929 по 1942 г. клиникой руководил Максим Петрович Кончаловский (1875—1942 гг.) — один из виднейших представителей русской терапевтической школы.

В годы руководства клиникой М.П.Кончаловским медицинский факультет МГУ преобразовался в I Московский медицинский институт (ныне Московскую медицинскую академию).

Клинику под руководством М.П.Кончаловского отличала большая разносторонность научно-исследовательских работ, что соответствовало чрезвычайно высокой клинической эрудиции М.П.Кончаловского и его концепции синдромного подхода к клинике внутренних болезней. Подробно исследовались патогенез и клиническая симптоматика гастрита и язвенной болезни (А.П.Масленников, В.Н.Смотров, З.А.Бондарь, А.Я.Зельманович, С.А.Поспелов, В.Г.Хлыстов). Тщательному изучению подверглись связи между заболеваниями желудка и печени (А.Г.Гукасян, К.И.Широкова), желудка и кишечника (В.Н.Смотров и М.Г.Кумаритов), желудка и почек. Ряд работ были посвящены роли витаминов в развитии и течении гастрита, язвенной болезни, заболеваний кишечника (Г.П.Шульцев). Заболевания печени и желчных путей изучали З.А.Бондарь, Д.А.Иванова, В.Н.Смотров, К.И.Широкова и др., болезни поджелудочной железы — Н.Ц.Багон, эндокринные расстройства — С.А.Поспелов, витаминную недостаточность — В.Н.Смотров, Л.Я.Нолле и др.

Особое место в научной тематике клиники занимали вопросы изучения ревматизма, которому были посвящены многие работы и ряд докладов на различных съездах, в том числе и международных. С.А.Гиляревским в эти годы разрабатывалась проблема септического эндокардита.

Выдающаяся роль принадлежала М.П.Кончаловскому в развитии гематологии и переливания крови. Им была предложена общепризнанная патогенетическая классификация анемических состояний. Действие перелитой крови он рассматривал в теснейшей зависимости от состояния реактивных свойств организма. Изучению анемии Аддисона—Бирмера посвящена докторская диссертация Х.Х.Владоса.

М.П.Кончаловский вместе с Е.М.Тареевым и другими подробно описали и изучили клинику рака легких и предраковых заболеваний. В это же время интенсивно исследовал проблему почечной патологии Е.М.Тареев — наследник и продолжатель научных и клинических концепций своего учителя.

М.П.Кончаловский совместно с врачами клиники А.М.Касаткиным, А.Е.Успенским, С.А.Гиляревским, Е.М.Тареевым, В.Н.Смотровым, Н.Ц.Багон, Х.Х.Владосом и С.А.Поспеловым написали и издали учебник внутренних болезней, выдержавший несколько изданий и по праву считавшийся одним из лучших учебников по терапии. В 1935—1937 гг. были изданы "Клинические лекции" М.П.Кончаловского, отразившие научные и педагогические взгляды автора.

Большое принципиальное и практическое значение имели работы М.П.Кончаловского, опубликованные назадолго до войны, связанные с военно-санитарной деятельностью терапевтов; он обращал внимание на важность организации терапевтической помощи в военное время и подготовку кадров, обученных для этой цели.

В период Великой Отечественной войны (1941—1945 гг.) факультетская терапевтическая клиника ни на один день не прекращала своей работы. В армию были призваны ассистенты З.А.Бондарь, Г.П.Шульцев, В.И.Иванов-Незнамов, А.П.Масленников, ординатор В.И.Маслюк, медицинская сестра А.В.Фролова, но оставшийся коллектив продолжал свою работу, оберегая жизнь больных и раненых во время воздушных налетов вражеской авиации.

Уже с августа 1941 г. клиника, кроме терапевтических больных, стала принимать и легкораненых, пострадавших при воздушных налетах на Москву. В первых числах декабря 1941 г. стали поступать бойцы с легкими ранениями грудной клетки, конечностей и отморожениями. На 1-м этаже была оборудована операционная. С января—февраля 1942 г., после того, как враг был отброшен от ближних подступов к Москве, клиника выполняла функции уже не сортировочного госпиталя, а эвакогоспиталя на 70 хирургических и 120 терапевтических коек. В феврале 1942 г., были приняты больные, эвакуированные из Ленинграда. 1 января 1943 г. после неожиданной смерти М.П.Кончаловского заведующим кафедрой стал Владимир Никитич Виноградов (1882—1964 гг.), который активно содействовал дальнейшему расцвету клиники.

В своей научной деятельности В.Н.Виноградов исходил прежде всего из практических нужд здравоохранения. В первые послевоенные годы (1946—1950 гг.) научные работы клиники касались важнейших проблем здравоохранения, в значительной мере связанных с ликвидацией последствий военного времени. В клинике, одной из первых в Советском Союзе, был применен пенициллин для лечения затяжного септического эндокардита и крупозной пневмонии (А.А.Лаптев). Большим разделом научной работы явилось изучение таких важнейших проблем, как гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность, профилактика и лечение ревматизма. В большой степени этому способствовала организация при клинике в 1946 г. электрофизиологической лаборатории АМН СССР, руководимой проф. В.Н.Виноградовым. Тесное содружество клиницистов и физиологов (В.Г.Попов, В.А.Шидловский, М.Г.Удельнов, Э.А.Кянджунцева, Н.Л.Ястребцева) обеспечило выполнение научных работ, ценных в теоретическом и практическом отношении. Некоторые работы были посвящены теоретическому обоснованию происхождения электрокардиографических изменений при инфаркте миокарда.

Напряженная творческая работа В.Н.Виноградова была прервана в 1953 г. его арестом в связи с печально известным «делом врачей». Тяжелейшие месяцы заключения и ожидания рокового исхода не сломили Владимира Никитича и после освобождения он все силы направил на важный раздел клинической медицины — изучение вопросов клиники, диагностики, лечения и профилактики стенокардии и инфаркта миокарда, организационные вопросы, связанные с госпитализацией и лечением больных инфарктом миокарда и его осложнений. Большую роль в разработке этой важнейшей проблемы сыграли ученики и сотрудники В.Н.Виноградова — В.Г.Попов, А.С.Сметнев, Н.А.Гватуа и др. В клинике в 1961 г. было организовано первое в Советском Союзе специализированное отделение для лечения больных инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком. Эта работа проводилась в тесном контакте с Московской станцией скорой медицинской помощи и дала положительные результаты (снижение летальности, уменьшение числа осложнений). За комплекс работ по организации новых методов лечения осложненного инфаркта миокарда В.Н.Виноградову и группе советских ученых была присуждена Государственная премия.

Одновременно в клинике активно разрабатывались новые методы диагностики: ангиокардиография (И.И.Сивков, М.И.Непорент), векторкардиография (В.Н.Маколкин), гастроскопия (Н.С.Смирнов, И.И.Сивков, Л.Ю.Жаворонкова), бронхоскопия (М.Я.Елова).

Изучение ревматизма проводили в двух направлениях: диагностическом и лечебном. Для выявления активности ревматического процесса в клинике одной из первых начали определение противострептококковых антител (Э.Г.Агабабова). В 1958 г. в клинике был организован один из первых в СССР кардиоревматологический кабинет. Также одной из первых в

Советском Союзе клиника начала применение радиоактивных изотопов с диагностической и лечебной целью. Для этого в 1949 г. была оборудована специальная лаборатория, в которой радиоактивные изотопы были использованы для исследования функции щитовидной железы, а затем и для лечения тиреотоксикоза (В.Г.Спесивцева).

В.Н.Виноградов в течение всей своей жизни умело сочетал научно-педагогическую и врачебную деятельность с активным участием в общественной жизни. Он был одним из наиболее деятельных организаторов терапевтических съездов и конференций, в 1938 г. — избран заместителем председателя правления Московского терапевтического общества, а в 1945—1963 гг. — председателем правления этого общества. На XIII Всесоюзном съезде терапевтов его выбрали заместителем председателя правления Всесоюзного терапевтического общества.

После смерти В.Н.Виноградова с 1964 по 1977 г. клинику и кафедру факультетской терапии возглавила Зинаида Адамовна Бондарь (1907—1980 гг.) — первая женщина, вставшая во главе старейшей клиники страны.

В 60—70-х годах в клинике продолжалось развитие в основном кардиологического и гастроэнтерологического направлений; совершенствовались интенсивная терапия инфаркта миокарда на базе расширившегося отделения реанимации (В.Г.Попов, А.Л.Сыркин), принципы инструментальной диагностики болезней сердца (В.И.Маколкин, В.И.Маслюк, С.А.Аббакумов, А.М.Шахтин), электроимпульсной терапии аритмий сердца (А.Л.Сыркин, А.В.Недоступ, И.В.Маевская), применены новые принципы лечения сердечной недостаточности (В.И.Маслюк), заболеваний органов бронхолегочной системы (С.И.Овчаренко, В.Н.Фенин). С 1958 г. в клинике проводилось клинко-морфологическое изучение хронических заболеваний печени. Наряду с биохимическими исследованиями была проведена пункционная биопсия печени (Л.Л.Гаркина, Т.М.Остроумова, С.Д.Подымова) с последующим гистохимическим анализом. Пристально изучались и другие вопросы клиники, диагностики и лечения хронического гепатита и цирроза печени (С.Д.Подымова и Б.А.Шлевков). Все это получило отражение в монографиях и статьях.

В преподавании еще больше внимания уделялось лекционному курсу. Проф.З.А.Бондарь, восстановив традиции своего учителя М.П.Кончаловского, ввела чтение комплексных лекций по ряду разделов, вызывавших большой интерес студентов и врачей.

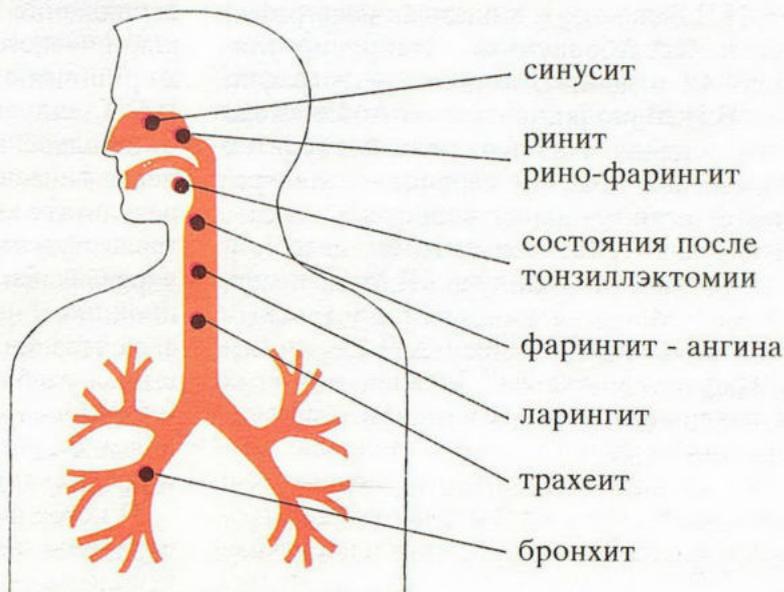
В 1976 г. произошло важное событие в жизни клиники — переезд в новое здание, что позволило расширить фонд со 140 до 250 коек. До сих пор, однако, коллектив клиники с грустью и любовью вспоминает старое здание клиники факультетской терапии, *Alma mater* многих поколений русских советских врачей, в котором сейчас разместились теоретические кафедры ММА.

С 1977 г. клиникой и кафедрой руководит член корр. РАМН проф.Владимир Иванович Маколкин.

В клинике в настоящее время функционируют отделений: общетерапевтическое, интенсивной тер

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и противовоспалительное действие. Аэрозольный препарат в виде микронных лекарственных частиц.

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



пии, ишемической болезни сердца, кардиологическое, системных заболеваний и патологии суставов, гастроэнтерологическое. Этим определяется и научно-практическая деятельность клиники.

Ведущим направлением клинических исследований в настоящее время является кардиология. Углубленно изучается проблема функциональной патологии сердечно-сосудистой системы и, в частности, нейроциркуляторной дистонии; итогом многолетних работ сотрудников клиники в этой области стали диссертации С.А.Аббакумова, Н.Н.Бажанова и вышедшая монография В.И.Маколкина и С.А.Аббакумова "Нейроциркуляторная дистония" (2 издания), а также монография И.Г.Аллилуева, В.И.Маколкина и С.А.Аббакумова "Боли в области сердца". Активно разрабатывается проблема ишемической болезни сердца — электрофизиология и патохимия миокарда, вопросы прогноза, новых медикаментозных способов лечения, лазерной терапии (А.Л.Сыркин, И.Г.Аллилуев, В.М.Сулимов, В.Д.Вихляев и др.). Клинический опыт длительных наблюдений в этой области обобщен А.Л.Сыркиным в монографии "Инфаркт миокарда". В течение многих лет изучаются различные аспекты клиники, терапии, прогноза нарушений сердечного ритма, включая последние методы исследования (электростимуляция, электрофизиологические исследования) и лечения (электроимпульсная терапия, стимуляция, экстракорпоральная очистка крови) (А.В.Недоступ, В.А.Сулимов). Исследуется проблема гипертонической болезни, в частности ее начальных стадий (В.И.Подзолков). Многие годы активно разрабатывается проблема поражения внутренних органов, в том числе поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, сердца, при хроническом алкоголизме (В.М.Махов, В.И.Подзолков, С.П.Старовойтова). Продолжаются исследования в области гастроэнтерологии (В.М.Махов, Л.Н.Угрюмова Т.Ю.Сазина).

Не прекращаются работы и в области пульмонологии. Исследуется влияние низкочастотных ультразвуковых колебаний на течение хронического бронхита и бронхиальной астмы; внедрен новый принцип лечения — ультразвуковая бронхоскопия с использованием оригинальной модели волновода (С.И.Овчаренко).

Особенностью научных исследований является широкое применение математических методов анализа с использованием современной компьютерной техники, разработка принципов диагностики и прогноза на базе сопряжения формализованного (статистического) и клинического (качественно-описательного) подходов к решению задач (А.Л.Сыркин, А.В.Недоступ, И.Г.Аллилуев).

Большое внимание уделяется совершенствованию педагогического процесса. Проведен цикл работ, в результате которых была создана методика самоподготовки студентов с использованием методического пособия управляющего типа; рационализирована структура лекционных и практических занятий по курсу факультетской терапии (В.И.Маколкин, С.И.Овчаренко). В 1987 г. вышел учебник "Внутренние болезни" В.И.Маколкина и С.И.Овчаренко, за 8 лет выдержавший 3 издания и пользующийся большой популярностью среди студентов и преподавателей.

В истории Факультетской терапевтической клиники отражена вся почти двухвековая история русской терапии.

Коллектив клиники никогда не забывает об ушедших поколениях замечательных врачей и ученых — своих предшественников, о значении своей *Alma mater* в развитии отечественной медицины и старается сберечь и приумножить ее замечательные традиции.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24(091)

В.И.Маколкин, С.И.Овчаренко

РОЛЬ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ МОСКОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ им.И.М.СЕЧЕНОВА В РАЗВИТИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

В 1996 г. исполняется 150 лет Факультетской терапевтической клинике им. В. Н. Виноградова Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (преемнице медицинского факультета Московского государственного университета). Факультетская терапевтическая клиника и одноименная кафедра (с 1982 г. кафедра внутренних болезней № 1) — первая терапевтическая клиника и кафедра, возникшие в

России. В Факультетской терапевтической клинике на кафедре закладывались основы и развивалось оригинальное направление терапии, в основе которого лежали высокий уровень научных исследований неизменной практической направленностью, большим вниманием к больному и стремлением использовать в ее интересах все новейшие достижения медицинской науки.

Поступила 14.11.96

А.И.Овер — первый руководитель клиники и кафедры (1846—1862 гг.). Наряду с выдающимися предшественниками — основоположниками отечественной терапии С.Г.Зыбелиным, Ф.Г.Политковским, М.Я.Мудровым, И.Е.Дядьковским, он по праву считается зачинателем профилактического направления в медицине. Выдающийся отечественный клиницист Г.А.Захарьин, возглавлявший клинику в 1864—1895 гг., четко сформулировал задачу клинической медицины — сочетание терапии с гигиеническими и профилактическими мероприятиями. Если еще добавить представления И.Е.Дядьковского о роли наследственно-конституциональных факторов в возникновении заболеваний, то мы вполне можем сделать заключение, что наши предшественники отчетливо представляли себе роль факторов риска в развитии патологии различных органов и систем, в том числе и органов дыхания.

В разные периоды удельный вес исследований по пульмонологии был различен, однако интересы всегда концентрировались вокруг легочного туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний легких и бронхиальной астмы.

Г.А.Захарьин вписал немало блестящих страниц во фтизиатрию, и отечественные фтизиатры очень многим обязаны великому клиницисту как в отношении разработки семиотики туберкулеза легких, так и научного обоснования ряда проблем в этой области. Научное изучение вопросов туберкулеза легких получило развитие лишь в конце прошлого века в связи с обнаружением специфического возбудителя и открытием Рентгеном X-лучей, а также с введением в практику терапии искусственного пневмоторакса. Г.А.Захарьин полагал, что не существует специально предрасположенной к заболеванию туберкулезом конституции, и утверждал, что туберкулезной инфекции в одинаковой мере подвержены все люди. Он впервые высказал мысль, что отсутствие аускультативных изменений в легких еще не говорит против туберкулезного поражения. Еще в дорентгеновскую эру Г.А.Захарьин выделил следующие клинические формы туберкулеза легких: а) очаговый верхушечный туберкулез; б) острый милиарный туберкулез; в) ранний инфильтрат; г) лобарная и лобулярная казеозная пневмония; д) хроническая кавернозная чахотка; е) плевриты. Г.А.Захарьин придавал большое значение туберкулезному экссудативному плевриту, “который, не представляя наличной опасности, может повести к таковой в будущем”. Реинфекция связывалась с резким ухудшением санитарно-гигиенических условий жизни, которые ослабляют весь организм и могут изменить его реактивность. Г.А.Захарьин относился резко отрицательно к тогдашней методике применения больших доз туберкулина и в то же время ошибочно придавал чрезмерное значение креозоту. Велика роль Г.А.Захарьина в пропаганде климатического лечения больных туберкулезом легких, которое он считал возможным проводить и по месту жительства при условии создания благоприятной климатической, гигиенической и бытовой обстановки. Этот оригинальный метод получил название “русский метод”. Г.А.Захарьин категорически возра-

жал против направления таких больных для лечения за границу и рекомендовал им пользоваться природными богатствами своего отечества.

Г.А.Захарьин первым занялся изучением сифилитической пневмонии и привлек внимание практических врачей к этой проблеме. До него ни в одном из руководств по частной патологии нельзя было найти описания клинической картины сифилитической пневмонии. Дважды Г.А.Захарьин выступал на заседаниях Московского физико-медицинского общества с докладами на эту тему, а в 4-м выпуске его “Клинических лекций” была специальная глава о сифилисе легких. Проблема туберкулеза легких и далее была в центре внимания руководителей факультетской терапевтической клиники. Так, Л.Е.Голубинин (возглавлявший клинику и кафедру в 1907—1912 гг.) еще в 1903 г. сделал доклад “Значение лекарственных препаратов в деле борьбы с туберкулезом”. В 1911 г. в Москве впервые в факультетской терапевтической клинике был наложен искусственный пневмоторакс. Результаты наблюдений за его действием при туберкулезе легких послужили темой доклада Л.Е.Голубинина на внеочередном заседании Московского терапевтического общества в 1912 г. Обсуждая вопросы терапии туберкулеза легких, Л.Е.Голубинин на первое место поставил “широкое применение всех тех мероприятий, какие улучшают быт народа, повышают его культурность и материальную обеспеченность”. За лекарственной терапией признавалась менее существенная роль, вероятно, ввиду неэффективности всех имевшихся тогда средств, хотя и выражалась надежда на появление надежных средств, излечивающих это заболевание.

Следует также отметить серию работ, проводившихся в клинике в период руководства ею М.П.Кончаловским (1929—1942 гг.), который интересовался главным образом двумя основными легочными заболеваниями — нагноением легких и раком легких. В докладе на VII Съезде российских терапевтов (1924 г.) М.П.Кончаловский выделил четыре группы легочных нагноений: послеппневмонические, туберкулезные, эмболические, образующиеся при попадании инородного тела. Он полагал, что нагноительные процессы в легких могут быть ограниченными и диффузными и зависят от исходного состояния организма, например при истощающих болезнях, диабете они протекают тяжелее. М.П.Кончаловский полагал, что при ограниченных поражениях легких следует применять хирургическое лечение и поэтому важно точно установить локализацию поражения. В клинике сотрудники разрабатывали также проблему рака легкого (одними из первых в СССР). В работе “Рак легкого” (1934 г.) М.П.Кончаловский на основании 72 случаев дал анализ распространенности болезни, этиологии, мер профилактики, описал клинические признаки и формы рака, принципы диагностики и основы лечения. Существенно, что в этой работе подчеркивается значение предшествующего хронического воспаления легких как предстadium рака (“ложе рака”). М.П.Кончаловский первым создал классификацию рака легкого, которая в последующем явилась основой для создания



ИНТАЛ

Полноценная жизнь с детства

- РЕКОМЕНДОВАН ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
- ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
- СНИЖАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ В БРОНХОРАСШИРЯЮЩИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ
- БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДОКАЗАНА ТРИДЦАТИЛЕТНИМ ОПЫТОМ ПРИМЕНЕНИЯ
- ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА



 **RHÔNE-POULENC RORER**

За дополнительной информацией обращаться:

Представительство РОН-ПУЛЕНК РОРЕР:

103062, Москва, ул. Покровка, д. 45. Тел. (095) 926 57 11/12/13/14/15/16. Факс (095) 926 57 10

FISO

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ



ПИРАМИЦИН



R 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей быстро и полностью

**сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения**

**великолепные
клинические результаты**

безопасность пациента



RHÔNE-POULENC RORER

117049, Москва, ул. Покровка, д. 45

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

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 3 млн МЕ спирамицина. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** РОВАМИЦИН принадлежит к антибиотикам семейства макролидов. К РОВАМИЦИНУ чувствительны следующие микроорганизмы: Streptococcus, Meningococcus, Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes, Clostridium, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Treponema, Leptospira, Campylobacter и Toxoplasma gondii. Умеренно чувствительны: Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, V. cholerae, Staphylococcus aureus. Устойчивы к РОВАМИЦИНУ Enterobacteriaceae, Pseudomonas. Всасывание препарата происходит быстро (период 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.

современных классификаций. Была подробно охарактеризована диагностика болезни, в частности тщательная оценка физикальных симптомов (например, подключичной тупости при бронхогенном раковом ателектазе легкого), мокроты в виде малинового желе, симптомов сдавления (трахеи, левого возвратного нерва, изменения дыхания).

Следующий этап работ в области пульмонологии — 1942—1964 гг., когда клинику возглавил выдающийся клиницист В.Н.Виноградов, именем которого названа клиника факультетской терапии. Большая работа была проведена по лечению хронических неспецифических заболеваний легких, легочных нагноений и пневмоний. В.Н.Виноградов обратил внимание на более действенные методы консервативного лечения ХНЗЛ, частота которых в послевоенные годы увеличилась, поскольку острые воспалительные заболевания органов дыхания часто приобретали хроническое течение. Был избран метод бронхоскопии как для диагностики, так и для консервативного лечения, а также для подготовки к оперативному вмешательству и для послеоперационного лечения. Обычно бронхоскопию использовали отоларингологи, терапевты этим методом пользовались лишь эпизодически. Анализ лечения более 2000 больных с ХНЗЛ, части которых проводили бронхоскопический дренаж, показал, что у 76% больных наблюдается длительная стойкая ремиссия с полным восстановлением трудоспособности. Результаты этих наблюдений были доложены на XIII Всесоюзном съезде терапевтов (1947 г.). “Можно с определенностью утверждать,— писал В.Н.Виноградов,— что в бронхоскопическом методе клиника получила средство терапевтического воздействия как раз при таких заболеваниях, при которых до сих пор не имелось достаточно эффективного метода”. Бронхоэктатической болезни был посвящен доклад В.Н.Виноградова на XV Всесоюзном съезде терапевтов (1962 г.). Длительное наблюдение более чем за 900 больными в течение 16 лет привело В.Н.Виноградова к убеждению, что заболевание возникает не только в детском, но и в среднем возрасте и в большинстве случаев является результатом острых воспалительных заболеваний легких — пневмоний. Были подробно описаны клиника и особенности ее течения в связи с широким применением антибиотиков и бронхоскопического дренажа, выразившиеся в более доброкачественном течении, большей редкости осложнений. Амбулаторное проведение бронхоскопий при начальных признаках обострения болезни дало впечатляющие результаты. “Бронхоэктатическая болезнь в связи с совершенствованием методов лечения,— говорил на съезде В.Н.Виноградов,— приняла более благоприятное течение. Общие клинические проявления заболевания стали менее выраженными, уменьшились деструктивные процессы в бронхах и легочной ткани, инфицированность бронхов не имеет злостного характера, как раньше. Клинические проявления обострения нередко стерты и трактуются как грипп, катар верхних дыхательных путей, обострение хронического бронхита, очаговые пневмонии”. В.Н.Виноградова постоянно интересовала проблема

лечения острых пневмоний, особенно из-за их высокой частоты, серьезного прогноза у пожилых людей, различных тяжелых осложнений. В своем выступлении на VIII Всесоюзной конференции терапевтов (1955 г.) он отметил весьма положительные результаты при лечении сульфаниламидными препаратами, однако, по мнению В.Н.Виноградова, такая терапия не решала проблемы эффективного лечения. Существенно более эффективна, по данным факультетской терапевтической клиники, терапия антибиотиками, при этом большие дозы особенно эффективны, так как в крови больного спустя час после введения создается высокая концентрация пенициллина. Обсуждая тактику антибиотикотерапии, отмечалось, что дробное введение пенициллина через 3 часа наиболее эффективно. В.Н.Виноградов настойчиво рекомендовал проводить антибиотикотерапию с учетом чувствительности микроорганизмов к назначаемым антибиотикам (в клинике функционировала бактериологическая лаборатория), при этом обращалось внимание на определение резистентности возбудителя. Можно сказать без преувеличения, что работы клиники в этот период дали практическому здравоохранению весьма эффективные методы лечения ХНЗЛ и острых пневмоний. Таким образом, 60-е и начало 70-х годов прошли под знаком развития эндоскопической терапии хронических нагноительных заболеваний органов дыхания. Особенно эффективной проводимая терапия оказалась при бронхоэктатической болезни и абсцессах легкого (Э.Г.Лейзеровская, В.Н.Фенин). Эта работа проводилась в тесном контакте с сотрудниками факультетской хирургической клиники им.Н.Н.Бурденко ММИ им.И.М.Сеченова, так как метод широко использовался и в предоперационной подготовке. Бронхоскопическая санация сочеталась с эндобронхиальными заливками антибиотиков, что явилось новым шагом в разработке этого метода лечения. Более того, при наличии аллергического компонента эндобронхиальные заливки гидрокортизона (С.И.Овчаренко) существенно улучшали результаты лечения. Разработанная схема лечения и ее внедрение в терапевтические и хирургические стационары страны в течение двух 10-летних способствовали изменению течения болезни и ее исхода. Гнойно-деструктивные процессы в легких сменились пролиферативными процессами, резко уменьшилось количество некоторых осложнений (амилоидоз почек, метастатические абсцессы), увеличилась продолжительность жизни пациентов.

Как известно, 70—80-е годы характеризуются ростом хронических обструктивных заболеваний органов дыхания, с трудом поддающихся традиционной медикаментозной терапии. Факультетская терапевтическая клиника активно включилась в решение этой сложной проблемы. В 80-е годы, продолжая совершенствовать эндоскопическую технику и эндобронхиальную терапию, сотрудники клиники (С.И.Овчаренко, И.В.Кочановская, В.В.Филиппов, Н.В.Морозова) совместно с эндоскопической службой ММА им.И.М.Сеченова (В.Я.Заводнов, А.Е.Логинов) и инженерами МВТУ им.Н.Э.Баумана (В.Г.Веденков и соавт.) разработали и внедрили в практику метод эндобронхиального применения низко

частотного ультразвука (НУЗ). Метод основан на специфических свойствах низкочастотного ультразвука: распространение поля ультразвуковых колебаний в жидкой среде сопровождается рядом физико-химических и биологических процессов, позволяющих разжижать и удалять густой вязкий секрет не только из проксимальных, но и, что особенно важно, из дистальных отделов бронхиального дерева. Кроме того, прохождение НУЗ-колебаний через биологические структуры сопровождается частичным поглощением их энергии и активацией защитных функций этих систем, что и объясняет противовоспалительное и бронхоспазмолитическое действие ультразвука.

Существенный положительный эффект получен при лечении больных бронхиальной астмой тяжелого течения, не поддающейся традиционной медикаментозной терапии, а также при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. Бронхоспазмолитическое и противовоспалительное действие НУЗ проявлялось весьма активно. Чрезвычайно обнадеживающими явились результаты эндобронхиального применения НУЗ при выведении больных бронхиальной астмой из астматического статуса II—III стадии. Результаты докладывались на всесоюзных, всероссийских съездах и конференциях, международных конгрессах и получили одобрение медицинской общественности. Были выпущены "Методические рекомендации" по эндобронхиальному применению НУЗ в терапевтической и педиатрической практике (совместно с Е.В.Климанской и В.Х.Сосюрой), получено авторское свидетельство на изобретение.

Другим направлением явилась разработка метода эндобронхиального аэрозольного распыления антибиотиков с помощью НУЗ, на что также было получено авторское свидетельство. Метод позволяет создать высокую местную (эндобронхиально) концентрацию антибиотиков, в крови же нарастания концентрации антибиотиков не отмечается. Таким образом удалось избежать побочных действий антибиотиков, связанных с их парентеральным применением, и получить положительные результаты при лечении больных гнойно-воспалительными заболеваниями бронхиального дерева. Весьма существенно, что одновременно удалось уменьшить как количество бронхоскопических санаций на курс лечения, так и суммарную дозу антибиотиков. Другой разработанный метод терапии гнойно-воспалительных заболеваний — ультразвуковое лазерное излучение, используемое при бронхоскопии. Этот метод с успехом применяется в случаях, когда имеется непереносимость антибактериальных препаратов.

Отмеченный в 80—90-е годы повсеместно в мире рост так называемых редких болезней легких заставил обратиться к морфологическим методам диагностики. На современном этапе развития пульмонологии при морфологической диагностике 1-е место принадлежит многофакторному исследованию жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученной в процессе диагностической бронхоскопии. Этот метод внедрен в

работу клиники в середине 80-х годов. Работа проводится в кооперации с лабораторией пульмонологии (зав. — проф. Л.К.Романова) НИИ морфологии человека и с межклинической лабораторией биологических веществ и гормонов ММА им.И.М.Сеченова (руководитель — проф. Т.Д.Большакова). Этот метод дал весьма плодотворные результаты. Так, по результатам исследования жидкости БАЛ удалось верифицировать альвеолярный микролитиаз, идиопатический гемосидероз и протеиноз легких; оказалось возможным выявить мастоцитоз и аспергиллез у больных, не выделяющих мокроту. Стал возможным диагноз аллергического и токсического альвеолита, легче осуществлялась дифференциация экспираторного удушья, не имеющего отношения к бронхиальной астме. Результаты цитологического и биохимического исследования жидкости БАЛ, полученной у больных бронхиальной астмой в период клинической ремиссии, подтвердили роль воспаления как пускового механизма заболевания, поскольку и в период хорошего самочувствия больного в жидкости БАЛ обнаруживается повышенное содержание эозинофилов и гистамина.

В последние годы в факультетской терапевтической клинике проводится широкое исследование бронхиальной астмы, учитывая рост этого заболевания во всем мире и утяжеление течения. Анализируются отдаленные результаты, характер течения и факторов, влияющих на прогноз болезни и выживаемость больных (М.В.Шеянов). Совместно с отделением пограничной патологии и психосоматических расстройств (руководитель — проф. А.Б.Смулевич) НИИ клинической психиатрии НЦПЗ РАМН изучаются психические аспекты у больных бронхиальной астмой (Э.Н.Ищенко, М.Ю.Дробижев), их корреляция с течением болезни и контролируемостью лечения. Разработанные в НИИ пульмонологии МЗ и МП России (дир. — акад. РАМН А.Г.Чучалин) образовательные программы для больных бронхиальной астмой нашли широкое применение в клинике. Совместно с сотрудниками клиники оториноларингологии ММА им.И.М.Сеченова (проф. Н.П.Константинова) проводится работа по изучению взаимоотношения патологии верхних дыхательных путей и бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом (Н.В.Чичкова).

Неуклонный рост заболеваемости туберкулезом легких, изменение его клинических проявлений заставили вновь обратить внимание коллектива клиники на эту проблему. Изучаются подходы к диагностике в новых условиях, создаются алгоритмы терапии, что особенно важно в связи с изменением "лица" легочного туберкулеза.

Таким образом, как и на заре создания факультетской терапевтической клиники вопросы изучения заболеваний органов дыхания находятся в центре внимания коллектива.

Поступила 14.11.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.248—08—036.8

В.И.Маколкин, С.И.Овчаренко, М.В.Шеянов

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ОБУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Кафедра внутренних болезней № 1 1-го лечебного факультета
Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова

POSTPONED OUTCOMES OF BRONCHIAL ASTHMA: PROGNOSTICAL VALIDITY OF MEDICAL SERVICE AND PATIENT TRAINING

V.I.Makolkin, S.I.Ovcharenko, M.V.Sheianov

Summary

The postponed survival with profitable outcomes of bronchial asthma was studied in 3 patient groups which were divided with the medical service and patient training quality. It was found, that patient undertraining and low medical service quality are unprofitable prognostic factors during bronchial asthma (BA). The followings are the most unprofitable: the formal character of the dynamic following up in patients; the wrong way of patient behaviour during BA exacerbation; the absence of conscious approach in patients to treatment and exacerbation prevention of BA. The effect of the medical service and the patient training quality has a postponed character, that should be taken in concideration during efficiency evaluation of training programs and changes of medical service organisation for BA patients.

Резюме

Актуальным методом изучена отдаленная выживаемость без неблагоприятного исхода бронхиальной астмы (БА) в 3 группах пациентов, различавшихся по качеству медицинской помощи и обучения (КМПиОП). Установлено, что недостаточное обучение пациентов и низкое качество медицинской помощи являются неблагоприятными прогностическими факторами при БА. Наиболее прогностически неблагоприятны: формальный характер динамического наблюдения за больными, неправильный стереотип действий пациентов при обострении БА, отсутствие у пациентов осознанного подхода к лечению и профилактике обострений БА. Влияние КМПиОП на течение БА имеет отсроченный характер, что следует учитывать при оценке эффективности обучающих программ и изменений организации медицинской помощи больным БА.

При ретроспективном анализе случаев летальных исходов и развития угрожающих жизни состояний (УЖС) у больных бронхиальной астмой (БА) установлено, что большинство из них можно было предотвратить [8,15]. Причинами подобных ситуаций часто оказываются неправильное поведение больного или неадекватные действия медицинского персонала [13]. Установленные факты привлекли внимание специалистов к качеству медицинской помощи больным БА и уровню их обучения как факторам существенной прогностической значимости. Однако в данной области по-прежнему ощущается дефицит систематизированной информации, недостаточно разработаны методики

комплексной количественной оценки этих показателей. В литературе представлены единичные попытки подобных оценок [6]. Прогностическая значимость изучена лишь для отдельно взятых параметров, характеризующих разные аспекты проблемы. Взаимосвязь качества медицинской помощи больным БА и обучения пациентов (КМПиОП), изученных в комплексе, и отдаленных исходов астмы не исследована. Состояние этого вопроса в России не изучено.

Целью данной работы явилось создание методики комплексной количественной оценки КМПиОП при БА и изучение с ее помощью влияния этих факторов на отдаленные исходы заболевания.

Уважаемые коллеги!

В конце 1995 года в мире фармацевтического бизнеса произошло большое и яркое событие — британская фармацевтическая компания Файсонс вошла в состав одного из крупнейших фармацевтических концернов — франко-американскую компанию Рон-Пуленк Рорер.

История существования компании Файсонс насчитывает около 200 лет. Всемирную известность она приобрела в 1965 году в связи с созданием препарата Интал, коренным образом изменившего судьбы десятков миллионов людей, страдающих бронхиальной астмой, на всей планете. Уникальные свойства кромогликата натрия — активного начала препарата Интал, послужили основой для разработки целой гаммы высокоэффективных препаратов: Оптикрома, Ломузола и Налкрома, используемых для профилактики и лечения аллергических заболеваний глаз, носа и пищевой аллергии.

Благодаря этому революционному открытию, Файсонс заняла прочные позиции среди мировых лидеров в области создания лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Росту международного авторитета компании Файсонс во многом способствовал выход на рынок в 1986 году недокромила натрия — нового оригинального препарата для лечения бронхиальной астмы, известного под названием Тайлед.

Решением Всемирной Организации Здравоохранения препараты кромогликат натрия и недокромил натрия, разработанные компанией Файсонс, были включены в перечень базисных средств для профилактики и лечения бронхиальной астмы.

Фармацевтическая компания Рон-Пуленк Рорер была образована в 1990 году в результате слияния фармацевтической ветви крупнейшего французского концерна Рон-Пуленк и американской фармацевтической компании Рорер.

Ежегодный торговый оборот фирмы Рон-Пуленк Рорер, превышающий 5 миллиардов долларов, обеспечил ее прочное вхождение в первые пятнадцать фармацевтических компаний мира и лидерство на фармацевтическом рынке Франции.

Рон Пуленк Рорер является подлинно международной компанией, имеющей сеть представительств более чем в 150 странах мира. Еще до объединения с Файсонс в ее состав вошел целый ряд фирм: французские — Спесиа (Spesia), Роже Белон (Roger Bellon), Фармука (Pharmuka) и Терапликс (Theraplix), английская — Мей энд Бейкер (May & Baker), американские — Армур (Armour) и Ю.С. Этикалс (US Ethicals), немецкие — Наттерманн (Nattermann) и Др. Шиффер (Dr. Schiffer). В целом ряде стран успешно работают совместные предприятия по производству препаратов фирмы Рон-Пуленк Рорер. Разрабатываются планы такого сотрудничества и с российскими партнерами.

Для того, чтобы находиться в числе лидеров фармацевтической промышленности, фирма Рон-Пуленк Рорер располагает всеми необходимыми средствами для проведения научно-исследовательских работ. У нее накоплен солидный опыт оригинальных разработок, явившихся крупными достижениями в различных областях медицины. Рон-Пуленк Рорер ежегодно направляет более 500 миллионов долларов США на исследование новых соединений, включая антибактериальные, обезболивающие, противовоспалительные, сердечно-сосудистые, противоопухолевые, противоаллергические и противоастматические препараты, средства для борьбы со СПИД и препараты, влияющие на центральную нервную систему и костный метаболизм.

В настоящее время на пути в клиническую практику находится целый ряд весьма перспективных препаратов, разработанных в исследовательских подразделениях Рон-Пуленк Рорер. Задачей фирмы является ускорение этого процесса и снабжение здравоохранения высокоэффективными и безопасными фармацевтическими препаратами на традиционно высоком уровне.

Вхождение Файсонс в состав компании Рон-Пуленк Рорер существенно упрочило позиции последней в области разработки и производства респираторных и противоаллергических препаратов.

На сегодняшний день Рон-Пуленк Рорер обладает поистине универсальным набором высокоэффективных и безопасных средств всех основных фармакологических групп, используемых для профилактики и лечения бронхиальной астмы и целого ряда других респираторных и аллергических заболеваний. К их числу относятся как уже зарекомендовавшие себя Интал и Тайлед, так и более новые для российского рынка препараты, такие как ингаляционные кортикостероиды — Азмакорт и Назакорт, новый комбинированный препарат для лечения бронхиальной астмы — Интал Плюс, препараты из группы теофиллинов пролонгированного действия, а также новая генерация современных противоаллергических средств.

Более подробная информация может быть представлена по адресу:

103062, Москва, ул. Покровка, 45.

Тел.: 926-57-11/12/13/14/15/16

Факс: 926-57-10

 RHÔNE-POULENC RORER

FISON'S
Pharmaceuticals

Шкала оценки качества медицинской помощи и обучения пациентов (в баллах)

1. Обучение правильному использованию ингалятора: да — 1, нет — 0.
2. Информированность о характере и особенностях своего заболевания (БА): да — 1, нет — 0.
3. Наличие сформулированного врачом плана действий при обострении БА: да — 1, нет — 0.
4. Информированность о возможности развития у больного БА угрожающих жизни состояний и признаках опасного для жизни обострения: да — 1, нет — 0.
5. Наличие сформулированного врачом плана действий при внезапном тяжелом приступе БА: да — 1, нет — 0.
6. Информированность об опасности злоупотребления ингаляционными симпатомиметиками: да — 1, нет — 0.
7. Информированность об опасности самовольного прекращения применения кортикостероидных препаратов или быстрого снижения их дозы: да — 1, нет — 0.
8. Обычные действия при обострении БА: обращение к врачу при первых признаках обострения — 2; обращение к врачу только при выраженном ухудшении состояния — 1; самолечение, вызов "скорой помощи" при наиболее тяжелых приступах — 0.
9. Частота посещения терапевта за последний год: чаще 1 раза в месяц — 4; ежемесячно — 3; чаще 1 раза в 3 месяца — 2; реже 1 раза в 3 месяца — 1; не было — 0.
10. Наблюдение одним и тем же врачом-терапевтом не менее 1 года: да — 1, нет — 0.
11. Удовлетворенность качеством врачебной помощи по месту жительства: да — 1, нет — 0.
12. Периодичность исследования функции внешнего дыхания: чаще 1 раза в 3 месяца — 3, не чаще 1 раза в 3 месяца — 2, не чаще 1 раза в год — 1, не исследовалась за весь период наблюдения — 0.
13. Периодичность исследования крови: чаще 1 раза в 3 месяца — 3, не чаще 1 раза в 3 месяца — 2, не чаще 1 раза в год — 1, не исследовалась за весь период наблюдения — 0.
14. Периодичность исследования мокроты: чаще 1 раза в 3 месяца — 3, не чаще 1 раза в 3 месяца — 2, не чаще 1 раза в год — 1, не исследовалась за весь период наблюдения — 0.

Для исследования были отобраны 73 больных БА (25 мужчин и 48 женщин) в возрасте 17—68 лет (средний возраст 45,1 года), находившихся на лечении в ФТК ММА им.И.М.Сеченова с 1985 по 1988 г. и не имевших инвалидности на момент выписки. БА диагностировали в соответствии с общеизвестными рекомендациями [3]. Большинство больных находились под динамическим наблюдением и ежегодно проходили обследование в стационарных условиях. По прошествии 5—10 лет (на январь 1995 г.) пациенты были приглашены в клинику для осмотра, установления отдаленного исхода БА и оценки уровня КМПиОП за истекший период.

КМПиОП оценивалось по 24-балльной шкале с использованием специально разработанной анкеты (табл.1). Показатель, характеризующий общий уровень КМПиОП, рассчитывался как сумма баллов, полученных пациентом по каждому пункту анкеты.

Отдаленный исход БА определялся путем расспроса пациентов и анализа медицинской документации. Он считался неблагоприятным (НИ) при: а) развитии у больного за период наблюдения УЖС и/или б) резком снижении качества жизни, приведшем к стойкой нетрудоспособности и социально-психологической дезадаптации (критерий — наличие инвалидности). В качестве УЖС рассматривались тяжелые длительные приступы БА, резистентные к активной бронхолитической терапии и сопровождающиеся выраженной дыхательной недостаточностью и гиперкапнией. В случае повторных УЖС учитывалось первое из них. При наличии УЖС и инвалидизации, наступивших в разное время, учитывалось хронологически первое событие. При отсутствии за период наблюдения указанных событий исход

БА считался благоприятным (БИ). Особенности использованной методики не позволили изучить КМПиОП у больных с летальным исходом БА.

Пациенты были разделены на три группы по величине суммарного показателя, характеризующего КМПиОП. В группу А вошли больные с относительно высоким уровнем КМПиОП (не менее 12 баллов по применявшейся шкале), в группу Б — больные со средним уровнем КМПиОП (от 7 до 11 баллов) и в группу В — лица с низким уровнем КМПиОП (от 0 до 6 баллов) — табл.2. В каждой из групп актуариальным методом [4,5] была изучена десятилетняя накопленная вероятность благоприятного исхода БА (далее — накопленная выживаемость без НИ). Актуариальный метод анализа выживаемости позволяет объединить в одну

Таблица 2

Основные характеристики пациентов в группах с различным качеством помощи и обучения

Показатель	Группа А	Группа Б	Группа В
Число пациентов	29 (19ж/10м)	31 (19ж/12м)	13 (10ж/3м)
Давность болезни на начало наблюдения, годы	5,8±1,1	5,7±1,5	5,1±2,1
FEV ₁ на момент начала наблюдения, % от должного	63,8±5,5	58,7±6,8	75,7±9,5***

Примечание. * — $p_{A-B} > 0,05$; ** — $p_{B-B} > 0,05$.

Таблица 3

Отдаленные исходы БА у пациентов в группах с различным уровнем качества медицинской помощи и обучения

Показатель	Группа А	Группа Б	Группа В
Число НИ, абс. (%)	9 (31%)	18 (58%)	10 (77%)
Из них случаев:			
— УЖС	5 (17%)	7 (23%)	6 (46%)
— инвалидизация	4 (14%)	3 (10%)	4 (31%)
— сочетания последних	3 (10%)	7 (23%)	0
Пятилетняя выживаемость без НИ, %	74±8	61±9	44±14
Десятилетняя выживаемость без НИ, %	54±10 ****	36±10***	11±9

Примечание. * — $p_{A-B} < 0,05$; ** — $p_{A-B} < 0,01$; *** — $p_{B-B} > 0,05$.

группу пациентов с разным сроком наблюдения, в том числе выбывших из исследования на любом его этапе, и рассчитать вероятность наступления или отсутствия определенного события (смерть, развитие УЖС, инвалидизация и т.д.) для всей группы в целом, как если бы все без исключения ее члены наблюдались до наступления этого события или истечения срока наблюдения. Метод позволяет также изучить распределение во времени исследуемых событий и сравнивать их временную структуру в разных группах больных.

Достоверность различий между группами по характеристикам выживаемости оценивалась с помощью *Log-Rank Test* и обобщенного теста *Wilcoxon* в варианте *Gehan-Mantel (Mantel's procedure to Gehan's generalized Wilcoxon test)* [5]. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Из 73 больных у 36 (49%) отдаленный исход заболевания оказался благоприятным, у 37 (51%) — неблагоприятным. Из них 26 (36%) больных перенесли за период наблюдения УЖС, связанные с БА, у 11 (15%) произошла инвалидизация. У 10 (14%) больных имело место сочетание развития УЖС и инвалидизации. В целом в исследованной когорте больных накопленная выживаемость без НИ ($M \pm SE$) составила на пятом году наблюдения $64 \pm 6\%$, на десятом — $42 \pm 7\%$.

В группе А из 29 пациентов НИ отмечен у 9 (31%). Из них у 5 (17%) развились УЖС, инвалидизация произошла у 4 (14%) больных, сочетание обоих критериев НИ отмечено у 3 (10%) больных. Накопленная выживаемость без НИ на пятом году исследования составила $74 \pm 8\%$, на десятом году — $54 \pm 11\%$.

В группе Б из 31 больного НИ отмечен у 18 (58%). Из них у 7 (23%) развились УЖС, у 3 (10%) произошла инвалидизация. У 7 (23%) больных отмечено сочетание последних. Накопленная выживаемость без НИ на пятом году составила $61 \pm 9\%$, на десятом году — $36 \pm 10\%$.

В группе В из 13 больных НИ отмечен у 10 (77%). Из них у 6 (46%) развились УЖС, у 4 (31%) произо-

шла инвалидизация. Накопленная выживаемость без НИ на пятом году составила $44 \pm 14\%$. Десятилетняя накопленная выживаемость без НИ — $11 \pm 9\%$.

При сравнении показателей накопленной выживаемости без НИ на протяжении всего периода наблюдения выявлены достоверные различия между группами А и Б ($p=0,04$), А и В ($p=0,01$). В группе Б наблюдалась тенденция к лучшей выживаемости без НИ по сравнению с группой В ($p=0,15$). Характер и взаимное расположение кривых накопленной выживаемости без НИ (рисунок) позволяют предположить, что временная структура НИ в группах А, Б и В ощутимо различается. На начальном этапе (в период до 3 лет) параметры выживаемости без НИ аналогичны во всех трех группах ($p=0,88$). После 3 лет они приобретают существенные различия, достигая в конечном итоге указанных выше величин ($p=0,03$) — см. рис.1, табл.3.

С помощью актуариального метода нами были также исследованы различия между группами с благоприятным и неблагоприятным отдаленными исходами БА по отдельным показателям шкалы КМПиОП. Результаты представлены в табл.4.

Проведившиеся ранее ретроспективные исследования [7,9,10,12—14,16] показали, что для больных, погибших от БА были характерны отсутствие регулярного медицинского наблюдения и преемственности в оказании врачебной помощи, недостаточная квалификация лечащего врача, проблемы во взаимоотношениях врача и пациента, а также неправильный стереотип действия больных, поздно обращавшихся за помощью при обострении БА.

В настоящем исследовании обнаружено, что отдаленная выживаемость без НИ максимальна в группе пациентов с лучшим КМПиОП и убывает по мере уменьшения этого параметра. Кроме того, актуариальный анализ выявил достоверные различия в выживаемости без НИ у больных, различавшихся по ряду показателей использованной нами шкалы оценки КМПиОП. В частности, эти различия выявлены по таким параметрам, как частота исследования функции внешнего дыхания (ФВД) и частота исследования

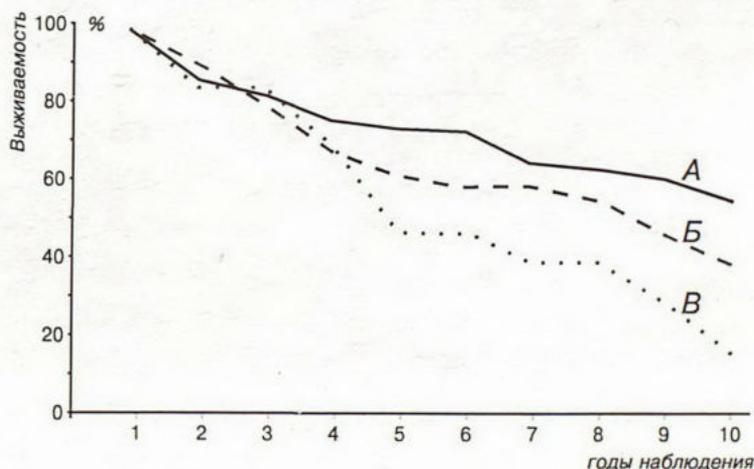


Рис.1. Актуариальная выживаемость без неблагоприятного исхода бронхиальной астмы в группах пациентов с различным уровнем качества медицинской помощи и обучения.

Показатели десятилетней выживаемости пациентов без неблагоприятного исхода бронхиальной астмы в зависимости от уровня отдельных параметров шкалы КМПиОП (расшифровку баллов см. в табл.1)

Показатели КМПиОП	Десятилетняя выживаемость без НИ БА, %		p
	0 баллов	≥1 балла	
1. Обучение правильному использованию ингалятора	30±10	51±10	0,13
2. Информированность об особенностях своего заболевания	32±9	50±11	0,14
3. Наличие плана действий при обострении БА	36±10	46±10	0,16
4. Информированность о возможности и признаках УЖС на фоне БА	34±8	48±13	0,17
5. Наличие плана действий при тяжелом приступе БА	32±9	50±12	0,18
6. Информированность об опасности злоупотребления симпатометиками	41±12	40±9	0,35
7. Информированность об опасности быстрой отмены кортикостероидов	28±11	44±9	0,09
8. Обычные действия при обострении БА	27±9	49±13	0,01
9. Частота посещения терапевта за текущий год	57±10	46±12	0,45
10. Наблюдение одним и тем же терапевтом не менее 1 года	32±11	46±9	0,42
11. Удовлетворенность качеством врачебной помощи по месту жительства	35±8	48±14	0,08
12. Периодичность исследования функции внешнего дыхания	33±9	41±13	0,03
13. Периодичность исследования крови	44±15	53±10	0,12
14. Периодичность исследования цитогаммы мокроты	20±10	47±11	0,02

цитогаммы мокроты. Десятилетняя выживаемость без НИ у пациентов, ФВД у которых не исследовалась ни разу за период наблюдения (5—10 лет), составила $33\pm 10\%$ по сравнению с $58\pm 10\%$ в группе больных, у которых этот показатель измерялся с той или иной периодичностью ($p=0,03$) — см.табл.4. Десятилетняя выживаемость без НИ в группе больных, у которых цитогамма мокроты не исследовалась ни разу за период наблюдения, составила $20\pm 10\%$ против $47\pm 10\%$ у остальных пациентов ($p=0,02$) — см.табл.4. В то же время достоверных различий в выживаемости по такому показателю, как частота исследования крови (общий анализ) обнаружено не было ($p=0,12$). Это позволяет предположить, что первые два параметра не следует рассматривать как простое отражение качества динамического наблюдения.

Результаты данного исследования не подтверждают тезиса об отсутствии регулярного динамического наблюдения за пациентами, у которых в дальнейшем развился НИ БА. Так, нами не найдено различий в десятилетней выживаемости без НИ между группами пациентов, выделенных по частоте посещения терапевта ($p=0,66$). Также не выявлено различий в выживаемости без НИ БА по показателю преемственности врачебной помощи ($p=0,42$).

Таким образом, наибольшее влияние на отдаленный исход астмы в изученной группе больных оказывали не экстенсивные показатели качества медицинской помощи (ее доступность и преемственность, регулярность динамического наблюдения и др.), а показатели, прямо или косвенно зависящие от квалификации лечащего врача и общего уровня медицинского учреждения. Очевидно, что частые визиты к врачу (38% больных с НИ БА посещали терапевта не реже 1 раза в месяц, 54% — не реже 1 раза в 3 месяца) приносят мало

пользы, если при этом не обращается внимание на принципиально важные показатели (ФВД, показатели активности воспалительного процесса в нижних дыхательных путях). На практике общение пациентов с терапевтом поликлиники нередко сводится к выписке рецептов на препараты, которые больные фактически назначают себе сами. Дозы лекарственных средств они также зачастую регулируют самостоятельно. Результатом становится хроническая передозировка симпатомиметиков и препаратов теофиллина при отсутствии регулярной противовоспалительной терапии. В исследованной нами группе пациентов из числа больных с низким уровнем КМПиОП, имевших явные показания к применению ингаляционных стероидов на момент осмотра, 55% никогда за весь период наблюдения (более 5 лет) не получали поддерживающей противовоспалительной терапии, что, несомненно, способствовало неконтролируемому течению болезни.

Недостатки медицинской помощи чутко воспринимаются самими пациентами. Так, в группе с неблагоприятным исходом БА 73% пациентов не были удовлетворены качеством медицинской помощи в амбулаторных условиях. Различия в десятилетней выживаемости без НИ БА между группами пациентов, отличающимися по этому показателю, не достигли уровня статистической достоверности ($p=0,08$), тем не менее они представляются немаловажными. Неудовлетворенность качеством лечения и отсутствие доверия к врачу приводят к тому, что пациент предпочитает не обращаться за врачебной помощью даже при тяжелых обострениях заболевания, подвергая себя риску развития осложнений и УЖС.

Последнее обстоятельство, а также отсутствие информации о потенциальной опасности БА для жизни, по-видимому, сыграло роль в формировании у больных

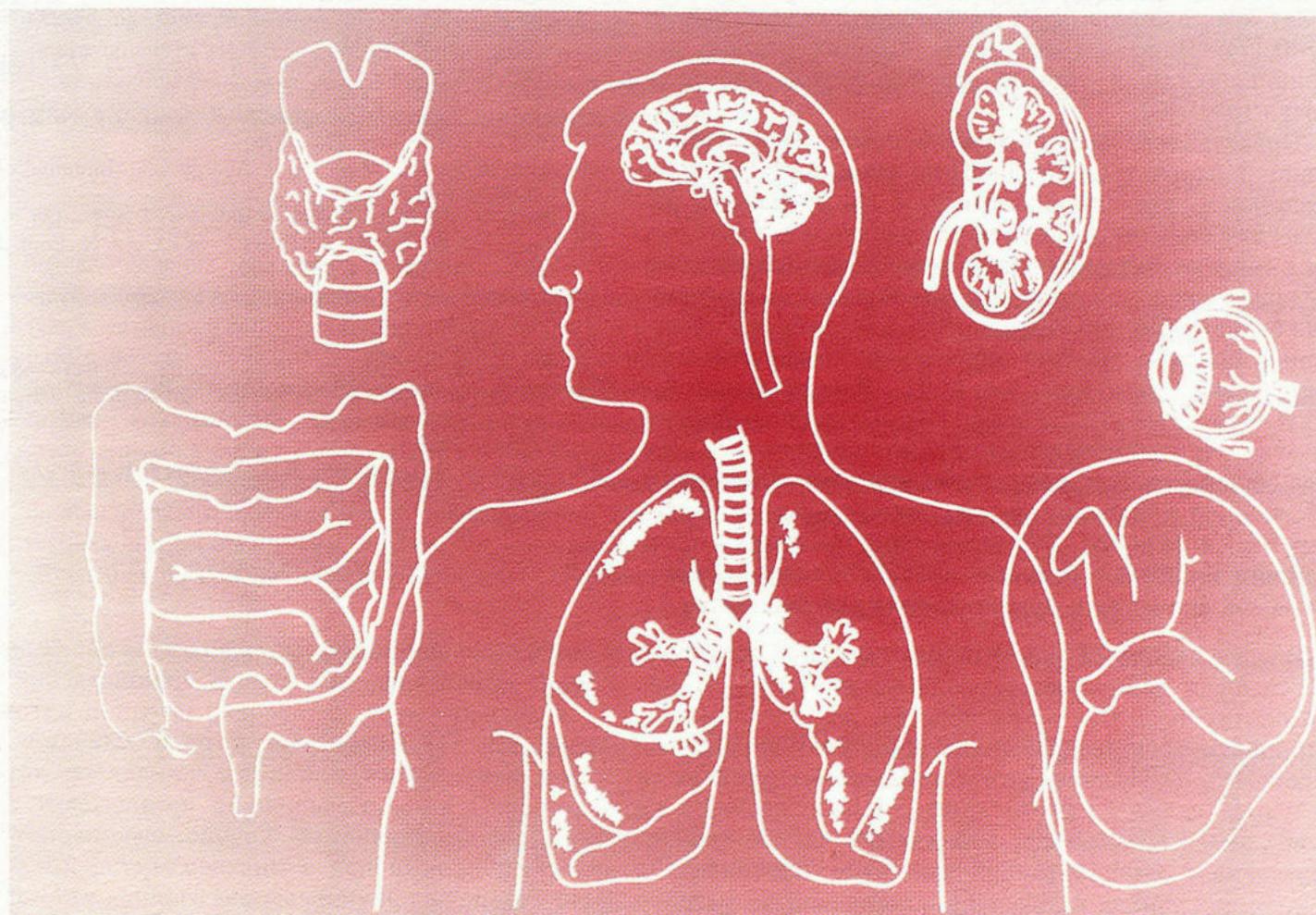
Целестон (бетаметазон)

инъекции и таблетки

Когда показаны стероиды — целестон наиболее предпочтителен!

Сегодня самый активный системный кортикостероид, эффективный у пациентов, резистентных к другим стероидам.

Редкие побочные эффекты, наибольшая безопасность, подтвержденная мировой и отечественной практикой.



Шеринг-Плау/США

Россия, 121019, г. Москва,
Хлебный пер., 19.

Телефон: (095) 291-74-30.

Факс: (095) 291-50-60.

Тел. в С.-Петербурге: (812) 290-97-86.

Тел. в Алматы: (327-2) 30-18-22.

Тел. в Киеве: (044) 212-37-74.

Тел. в Минске: (017-2) 23-85-49.

Тел. в Ташкенте: (371-2) 68-34-66.

Тел. в Пензе: (841-2) 66-51-57.

Тел. в Новосибирске: (3832) 26-26-21.

Тел. в Екатеринбурге: (3432) 32-48-59.

Тел. в Самаре: (8462) 22-68-46.

Тел. во Владивостоке: (4238) 22-37-62.

Тел. в Воронеже: (0732) 27-66-85

неправильного стереотипа действий при обострении болезни. Многие из опрошенных пациентов с НИ БА не обращались к врачу даже при выраженном ухудшении состояния, прибегая к вызову "скорой помощи" при особенно тяжелых приступах. Результатом подобного поведенческого стереотипа становится отсутствие базисной противовоспалительной терапии и злоупотребление симпатомиметиками, которое само по себе может быть фактором риска УЖС и летального исхода при БА [11]. Десятилетняя выживаемость без НИ в данной группе больных достоверно ниже по сравнению с пациентами, не избегающими врачебной помощи при обострении заболевания и не занимающимися самолечением (30 и 62% соответственно, $p=0,01$) — см. табл. 4.

Определенные различия в долгосрочной выживаемости без НИ БА были выявлены по ряду показателей, характеризующих уровень обучения пациентов. В частности, наблюдалась тенденция к худшей выживаемости без НИ у больных, не проинформированных врачом об опасности самовольной отмены кортикостероидных препаратов ($p=0,08$), и у пациентов, не имевших составленного врачом плана действий при тяжелом приступе БА. Обращает внимание нарастание со временем различий в выживаемости без НИ по последнему показателю. При сроке наблюдения до 3 лет эти различия были практически не ощутимыми ($p=0,17$). В то же время на поздних этапах они приближаются к уровню статистической достоверности ($p=0,06$).

Представляет интерес такой феномен, как усиление влияния параметров КМППиОП на исход БА с течением времени. С его помощью могут быть объяснены результаты ряда исследований последних лет, в которых не выявлено благоприятного воздействия улучшения медицинской помощи и внедрения обучающих программ для больных БА на выраженность клинических проявлений болезни, частоту обострений и объективные характеристики пациентов [1,2]. Можно предположить, что за указанное время положительный эффект от этих мероприятий просто не успел проявиться и не был обнаружен статистическими методами. По нашему убеждению, внедрение обучающих программ для больных БА и всемерное улучшение качества медицинской помощи им имеют большое положительное прогностическое значение и крайне важны для пациентов.

Недостаточное обучение пациентов и низкое качество медицинской помощи являются неблагоприятными прогностическими факторами при БА.

Наиболее прогностически неблагоприятны: (а) формальный характер динамического наблюдения за больными, (б) отсутствие у пациентов осознанного подхода к лечению и профилактике обострений, (в) неправильный стереотип действий больных при обострении БА. Влияние КМППиОП на течение БА имеет отсроченный характер, что следует учитывать при оценке эффективности обучающих программ и изменений организации медицинской помощи больным БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernard-Bonnin A.C., Stachenko S., Bonin D. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol.95. — P.34—41.
2. Drummond N., Abdalla M., Beattie J.A.G. et al. // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol.308. — P.564—567.
3. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma (National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, Publ. 92—3091) Bethesda, 1992.
4. Kaplan E.L., Meier P. // *J. Am. Statist. Assoc.* — 1958. — Vol.53. — P.457—481.
5. Matthews D.E., Farewell V.T. *Using and Understanding Medical Statistics.* — Basel: Karger, 1985.
6. Rea H.H., Scragg R., Jackson R. et al. // *Thorax.* — 1986. — Vol.41. — P.833—839.
7. Robertson C.F., Rubinfeld A.R., Bowes G. // *Pediatr. Pulmonol.* — 1992. — Vol.13. — P.95—100.
8. Sears M., Rea H., Beaglehole R. et al. // *N. Z. Med. J.* — 1985. — Vol.98. — P.271—275.
9. Sears M.R., Rea H.H. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol.80. — P.477—481.
10. Sly R.M. // *Ibid.* — 1989. — Vol.84. — P.422—434.
11. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol.326. — P.501—506.
12. Stableforth D.E. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1987. — Vol.80. — P.463—466.
13. Strunk R.C. // *Ibid.* — P.455—457.
14. Strunk R.C. // *Ibid.* — 1989. — Vol.83. — P.477—485.
15. The British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England // *Br. Med. J.* — 1982. — Vol.285. — P.1251—1255.
16. Wareham N.J., Harrison B.D., Jenkins P.F. et al. // *Thorax.* — 1993. — Vol.48. — P.1117—1120.

Л.С.Булкина, А.С.Белевский, Н.П.Княжеская, Е.Е.Сосина

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НАХОДЯЩИХСЯ ПОД АМБУЛАТОРНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ

НИИ пульмонологии МЗ и МП России, Москва

BRONCHIAL ASTHMA PATIENT TRAINING WITH CONSULTATIVE FOLLOW-UP

L.S.Bulkina, A.S.Belevsky, N.P.Kniazheskaya, E.E.Sosina

Summary

The asthma patient training is one of the most important goals for health service. The objective of this study was to create training program and investigate its efficacy in the asthma out-patient group. Data were collected from patients questionnaire, physical examination, analysis of case histories, and lung function tests. The patients were examined before and 1 year after intervention. 60 asthma patients were in the actual group and 29 patients in the control group. The program included 12 subjects, concerning of main principals of asthma self-management and self-control. The course was conducted 2 times a week during 1.5 months in the asthmatic groups. The number of the patients in the each group was 10—15 patients. The duration of the each session was 1—1.5 hours in the asthmatic groups. The main results of the program were significant improvement of knowledge about disease, decreasing of hospitalisation rate in 2.3 times, emergency visits in 2 times, exacerbation in 1.6 times. Significant improvement in MDI technique and adherence to maintenance drug therapy was showed. The number of patients, using peakflowmeters, spacers and individual nebulisers increased substantially. Thus, achieved results showed high efficacy of suggested program and necessity of wide application.

Резюме

Обучение больных бронхиальной астмой — одна из важнейших задач практического здравоохранения. В связи с этим была создана обучающая программа и проведено исследование ее эффективности в группе из 60 амбулаторных больных бронхиальной астмой. Программа состояла из 12 тем, касающихся основных принципов самоконтроля и самоведения заболевания. Занятия проводились 2 раза в неделю в течение 1,5 месяца в группах больных астмой. Количество больных в каждой группе составило 10—15 человек. Длительность каждого занятия составляла 1 час—1 час 30 минут. Контрольную группу составили 29 больных астмой, не проходивших обучение. Результатами проведения программы стало снижение числа госпитализаций в основной группе больных в 2,3 раза, числа вызовов скорой помощи в 2 раза, числа обострений заболевания в 1,6 раза. Резко возросло число больных, использующих приборы индивидуального пользования — пикфлоуметры, спейсеры, ультразвуковые ингаляторы, улучшилась техника ингаляций. Таким образом, полученные данные доказывают эффективность разработанной обучающей программы и целесообразность ее широкого применения.

Бронхиальная астма является серьезной проблемой современной медицины. В последнее десятилетие предпринимаются попытки разработки новых подходов к лечению больных с этой патологией [7]. Во всех документах последних лет одним из основных направлений указывается обучение больных [7,8]. Известно, что многие случаи безуспешного лечения бронхиальной астмы связаны с непониманием больными сущности данного заболевания и, как следствие, с неправильным соблюдением предписаний врача [2,4].

В разных странах существуют разнообразные методы обучения больных [1,9]. Особенность данной проблемы в России — низкий уровень знаний пациентов о своей болезни, отсутствие системы обучения, непонимание врачами-терапевтами и специалистами важ-

ности работы в этом направлении. Учитывая вышесказанное, представлялось целесообразным изучить на группе больных, находящихся под амбулаторным наблюдением, эффективность обучения и его влияние на течение заболевания в отдаленные сроки. Исходя из отечественных условий, обучение проводилось в группах по 10—15 человек в течение 1,5 мес., что обеспечивало обучение значительного количества больных за относительно короткий период времени.

Для исследования был выбран 81 больной. Диагноз бронхиальной астмы и ее форму ставили индивидуально каждому пациенту в специализированных лечебно-профилактических учреждениях Москвы на основании анамнеза, клинической картины заболевания, показателей функции внешнего дыхания (ФВД),

постановки скарификационных аллергологических тестов и исследования уровня общего IgE. Степень тяжести бронхиальной астмы определяли на основании рекомендаций, предложенных в Международном согласительном докладе по лечению бронхиальной астмы [7,8]. Основная группа состояла из 60 больных бронхиальной астмой. Распределены они были по возрасту следующим образом: моложе 19 лет — 5,0%, 20—39 лет — 18,3%, 40—59 лет — 53,4%, 60—70 лет — 23,3%.

Распределение больных по полу: мужчин было 26,6%, женщин — 73,4%. Работающие больные составили 66%, неработающие — 34%.

Из приведенных данных видно, что в группе большинство составили работающие женщины в возрасте от 40 до 59 лет. Стаж заболевания $11,06 \pm 10,25$ года, более половины — больные с атопической формой бронхиальной астмы. У части больных бронхиальная астма носила смешанный характер (атопическая форма сочеталась с инфекционно-зависимой). Также в группе было 5 больных с аспириновой формой, сочетающейся с другими формами бронхиальной астмы (табл.1).

По степени тяжести течения болезни больные распределялись следующим образом: 42 (70%) со среднетяжелым течением, 15 (25%) с тяжелым и 3 (5%) с легким течением бронхиальной астмы.

Таким образом, основная группа была представлена больными с различными формами и степенью тяжести бронхиальной астмы в стадии стихающего обострения или ремиссии. Для сравнения эффективности предлагаемой программы была сформирована контрольная группа больных, состоящая из 29 человек, страдающих бронхиальной астмой, сходной по форме, степени тяжести и длительности течения с основной группой.

Исследование ФВД, включающее тест с бронхолитиком, у больных проводилось до цикла обучения и через 12 мес. после. Исследование проводилось при помощи компьютерного спироанализатора (*Pneumoscreen*, фирма "E. Jaeger", Германия) по общепринятой методике. Регистрировались следующие показатели: ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ, ПСВ, МСВ₂₅₋₇₅. Также оценивалась форма кривой поток—объем.

Для оценки уровня базисных знаний больных о своей болезни была разработана специальная анкета,

основанная на рекомендуемых вопросах, приведенных в основных международных документах по стратегии лечения астмы:

1. Бронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание?
2. Бронхиальная астма вызывается только аллергическими причинами?
3. Если у Вас аллергия на кошку, можно заводить собаку?
4. Ингаляция интала купирует острый приступ удушья?
5. Интал применяют для профилактического лечения астмы?
6. Беротек и бекотид — препараты одной группы?
7. В состав дитэка входит ингаляционный гормональный препарат?
8. Ингакорт, бекотид — это ингаляционные гормоны?
9. Ингаляционные гормоны применяют для профилактического лечения астмы?
10. Доза ингаляционного гормонального препарата (бекотид, ингакорт) в одном вдохе больше, чем доза гормонального препарата (палькортолон, триамсинолон) в 1 таблетке?
11. Нужно ли увеличить дозу базисной противовоспалительной терапии при вирусной инфекции?
12. Если физическая нагрузка или выход на холодный воздух вызывают приступ удушья, предварительно нужно воспользоваться беротеком или сальбутамолом?
13. Яйца, орехи, цитрусовые — высокоаллергенные продукты?
14. Обливания холодной водой противопоказаны при астме?
15. Занятия физкультурой противопоказаны при астме?
16. При астме лучше заниматься бегом, чем плаванием?
17. После использования гормонального ингалятора нужно прополоскать рот и горло водой?
18. Антибиотики лечат вирусную инфекцию?
19. Теопэк, теотард, ретафил — препараты одной группы?
20. Теопэк применяют при ночных приступах астмы?
21. Если есть аллергия на домашнюю пыль, нельзя спать на перьевой подушке?

Варианты ответов — "да", "нет", "не знаю". Анкетирование проводилось до цикла обучения, сразу после цикла обучения и через 12 мес. с оценкой общего количества правильных, неправильных ответов и ответов "не знаю".

Для оценки характера течения заболевания были отобраны следующие параметры: количество госпитализаций (общее количество, количество плановых и экстренных госпитализаций) и вызовов скорой помощи, связанных с бронхиальной астмой; количество обострений бронхиальной астмы. Указанные показатели регистрировались с помощью опроса больных и записей в амбулаторных картах и историях болезни в течение года до начала цикла обучения больных и в течение такого же срока (12 мес.) после цикла обучения.

У всех больных при измерении ФВД оценивалась техника использования дозированного аэрозоля. Прибо

Т а б л и ц а 1

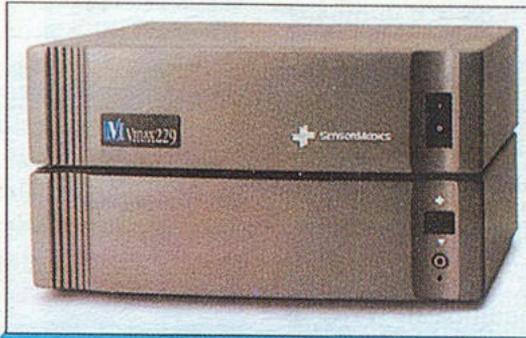
Распределение больных (%) в зависимости от формы заболевания

Форма БА	Группа больных (n=60)
Атопическая	53,3
Инфекционно-зависимая	31,7
Атопическая + инфекционно-зависимая	6,7
Атопическая + аспириновая	5,0
Инфекционно-зависимая + аспириновая	3,3

Оборудование Будущего Доступное Сегодня

Диагностические Системы серии Vmax

Системы Vmax:
20; 22; 29; 229; 62



Модульная конфигурация, максимальные диагностические возможности, небывалая надежность, минимальные затраты на каждый тест. Программное обеспечение для Windows включает Компьютерное обучение и дружелюбный интерфейс пользователя.

5 лет гарантии для Систем Vmax



Анализ легочной функции

- Спирометрия
- Легочные объемы и диффузия
- Распределение
- Плетизмография

Кардио-респираторные нагрузочные тесты

- Анализ каждого дыхательного цикла (breath-by-breath)
- Камера смешивания
- Дилуционный поток
- Встроенная ЭКГ

Механика дыхания

- Податливость (Compliance)
- Работа дыхания
- Максимальные дыхательные усилия

Оценка питания

- Оценка питания и энергозатрат
- Оценка метаболизма субстратов
- Оценка при отучении от ИВЛ

Портативные спирометры.

Стационарные и портативные Лаборатории Сна.

Пульсоксиметры и Мониторы газов крови.

Аппараты Высоочастотной осциляторной вентиляции.

Диагностика функции легких у детей раннего возраста



The CardioPulmonary Care Company™



105077, г. Москва, А/Я 2,
11-я Парковая ул., д. 32/61, корп. 2.

Тел.: (095) 461 90 45, 465 83 85.
Факс: (095) 461 37 41

рами индивидуального пользования больных бронхиальной астмой считались: спейсер, пикфлоуметр, индивидуальный ультразвуковой ингалятор. Было подсчитано количество больных, использовавших эти приборы до и спустя 12 мес. после цикла обучения.

Спектр лекарственных препаратов в основном касался изменений в базисной противовоспалительной противоастматической терапии. Подсчитывалось число больных, получавших кромогликат натрия, ингаляционные и таблетированные глюкокортикостероидные (ГКС) препараты до обучения и через 12 мес., а также количество больных, которые могли самостоятельно провести короткий курс таблетированными ГКС в случае обострения заболевания.

Обучение больных проводилось в виде астма-школы, состоящей из цикла, включающего 13 семинаров, проведенных в вечернее время. Занятия проводили врачи-пульмонологи и аллергологи. Кратность занятий составляла 2 раза в неделю, продолжительность каждого занятия — 1 ч. — 1 ч.15 мин. Больные могли задавать вопросы в процессе занятия, рассказывать о собственном опыте лечения бронхиальной астмы, применении медикаментозных и немедикаментозных средств, что превращало занятия из лекции в семинар. Общая продолжительность цикла составляла 1,5 мес. Во время цикла демонстрировалась видеокассета, созданная специалистами фирмы "Берингер Ингельхайм" (Германия). Больным предлагались 2 фильма, созданных специально для больных астмой: первый фильм посвящен правилам использования дозированного аэрозоля, циклометра и спейсера; второй фильм посвящен принципам лечения при бронхиальной астме. Обучающая программа включала 12 тем, охватывающих основные вопросы, касающиеся профилактики и лечения бронхиальной астмы. Занятия проводились в строгой последовательности, обусловленной логическими связями обсуждаемых тем.

Структура обучающей программы:

1. Что такое бронхиальная астма? Анатомия и физиология легких.
2. Пикфлоуметрия. Аллергия и астма: меры профилактики и лечения.
3. Неаллергические причины астмы: меры профилактики и лечения.
4. Ингаляционное лечение при астме.
5. Негормональные противовоспалительные противоастматические препараты.
- 6,7. ГКС-гормоны — принципы назначения, правила приема, побочные эффекты.
8. Лечение и профилактика вирусной инфекции.
9. Ночная астма.
10. Принципы питания при бронхиальной астме.
11. Дыхательная гимнастика и физкультура у больных бронхиальной астмой.
12. Самомассаж лица. Основы общего массажа. Закаливание.
13. Как лечить обострение астмы?

Т а б л и ц а 2

Изменение уровня базисных знаний (%) больных основной группы (n=60)

Ответ	До астма-школы	После астма-школы	Через 12 мес после астма-школы
Правильный	31	85	75
Неправильный	32	5	10
Не знаю	37	10	15

Анализ анкетирования показал низкий уровень знаний больных о своей патологии до занятий в астма-школе. Наибольшее количество неправильных ответов и ответов "не знаю" было получено на вопросы, связанные с лекарственными препаратами и аллергией (соответственно вопросы № 2, 4—10). Результаты проведенного повторного анкетирования демонстрируют резкое повышение уровня базисных знаний больных о своей болезни после курса астма-школы. По количеству правильных, неправильных и ответов "не знаю" больные распределялись следующим образом (табл.2).

Из табл.2 видно, что спустя 12 мес. у больных сохранялся высокий уровень знаний по сравнению с исходным, что также свидетельствует об эффективности применяемой обучающей программы. По данным литературы известно, что обучающие программы оказывают влияние на такие медицинские параметры течения заболевания, как число госпитализаций, число обострений заболеваний, вызов скорой помощи [5,6]. В нашем исследовании контрольная и основная группы до занятий достоверно не отличались по общему числу госпитализаций, числу плановых и экстренных госпитализаций, количеству вызовов скорой медицинской помощи. При анализе изменений указанных параметров спустя 12 мес после проведения обучающей программы было выявлено, что общее количество госпитализаций в основной группе больных уменьшилось в 2,3 раза, количество плановых госпитализаций уменьшилось в 2,1 раза, а экстренных госпитализаций — в 2,1 раза.

Т а б л и ц а 3

Количество госпитализаций и вызовов скорой помощи за 1993—1994 гг. (в расчете на 1 больного)

Госпитализации	Основная группа		Контрольная группа	
	1993 г.	1994 г.	1993 г.	1994 г.
Общее количество	1,52±0,14	0,65±0,13	1,79±0,12	2,2±0,16*
Плановые	0,52±0,08	0,25±0,07	0,83±0,1	1,03±0,14*
Экстренные	1,0±0,14	0,3±0,1	0,97±0,12	1,17±0,14*
Вызовы скорой помощи	2,85±0,5	1,45±0,4	3,0±0,34	3,1±0,41*

Примечание. звездочка — $p < 0,001$.

заций — в 3,3 раза. В контрольной группе отмечалась тенденция к увеличению числа госпитализаций. Количество вызовов скорой помощи в основной группе через 12 мес. после проведения обучающей программы уменьшилось в 2 раза, в то время как в контрольной группе не изменилось (табл.3).

Таким образом, обучающая программа способствовала снижению числа госпитализаций и вызовов скорой помощи у больных бронхиальной астмой.

До начала проведения занятий астма-школы у больных основной и контрольной групп отмечалось примерно одинаковое количество обострений бронхиальной астмы в течение 1993 г. ($3,72 \pm 0,51$ и $3,9 \pm 0,38$ в расчете на одного больного соответственно). После проведения астма-школы в течение 12 мес. (1994 г.) у больных основной группы количество обострений достоверно снизилось по сравнению с больными контрольной группы ($2,37 \pm 0,5$ и $4,2 \pm 0,38$ соответственно; $p < 0,005$).

Снижение таких параметров, как количество госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи и числа обострений заболевания, улучшает течение заболевания и значительно повышает качество жизни пациентов. Результаты исследования показывают, что, проводя групповое обучение больных бронхиальной астмой, можно резко повысить качество их жизни. Среди больных основной группы отмечался обструктивный тип нарушения дыхания с коэффициентом бронходилатации $> 15\%$ после ингаляции бронхолитика (беротека или сальбутамол). Оценивалось 4 стандартных показателя: $ОФВ_1$ до и после теста с бронхолитиком, индекс Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ$), ПСВ и средне-экспираторный поток $МСВ_{25-75}$. Показатели оценивались до и спустя 12 мес. после прохождения больными обучающей программы. Среди больных основной группы изменений показателей функционального состояния легких отмечено не было: показатели 1993 и 1994 гг. находились на одном уровне значений (табл.4).

Среди больных контрольной группы за год наблюдения отмечалась тенденция к ухудшению показателей ФВД, однако достоверных различий с основной группой получено не было (табл.5).

Таким образом, были получены данные, свидетельствующие, что при проведении контролируемого исследова-

ния обучающая программа существенно не влияла на изменение показателей ФВД у больных основной группы. Необходимо отметить, что во время исследования больным проводилось моментальное обследование параметров функционального состояния легких. По данным литературы, результатом нескольких обучающих программ явилась стабильность показателей при дыхательном мониторингировании пиковой скорости выдоха с помощью пикфлоуметра в амбулаторных условиях [3]. Наши предварительные данные свидетельствуют о значительной эффективности контроля за состоянием больного с помощью пикфлоуметрии, однако небольшое количество наблюдений не позволило сделать определенные выводы в этой работе.

В основной группе 57 (95%) больных были со среднетяжелой и тяжелой формами бронхиальной астмы. 15 больных с тяжелой формой бронхиальной астмы получали таблетированные стероиды в поддерживающих дозах — 1—4 таблетки триамсинолона или полькортолона, 6 больных из этой группы получали регулярное лечение ингаляционными стероидами.

Среди 42 больных со среднетяжелой формой бронхиальной астмы 9 получали регулярное лечение ингаляционными стероидами, 35 регулярно лечились кромогликатом натрия (изолированно или в сочетании с ингаляционными гормонами). 3 больных со среднетяжелой и 2 с легкой формой астмы не получали регулярного противовоспалительного лечения. В контрольной группе отмечалось более частое использование ингаляционных гормонов как противовоспалительных препаратов: 20 больных получали регулярное лечение этими препаратами, 10 больных — кромогликат натрия, 7 больных регулярно лечились таблетированными ГКС.

Из табл.6 видно, что после проведения астма-школы резко возрастает число больных, использующих ингаляционные стероиды в качестве ежедневных профилактических препаратов. Среди больных основной группы также отмечается тенденция к уменьшению применения системных ГКС.

Анализ анкет выявил увеличение числа больных основной группы, способных при обострении заболевания самостоятельно провести короткий курс таблетированными ГКС. Если до обучающей программы на

Т а б л и ц а 4

Изменение показателей функции внешнего дыхания (1993 и 1994 гг.) среди больных основной группы (% от должного)

Показатели ФВД	1993 г.	1994 г.
$ОФВ_1$	$67,5 \pm 2,8$	$68,4 \pm 2,7$
$ОФВ_1$ после теста с бронхолитиком	$85,1 \pm 3,9$	$86,8 \pm 4,3$
$ОФВ_1/ЖЕЛ$	$68,9 \pm 2,3$	$69 \pm 2,1$
ПСВ	$75,9 \pm 3,6$	$76,2 \pm 3,4$
$МСВ_{25-75}$	$46,2 \pm 2,9$	$46,0 \pm 3,0$

Т а б л и ц а 5

Изменение показателей функции внешнего дыхания (1993 и 1994г.) среди больных контрольной группы (% от должного)

Показатели ФВД	1993 г.	1994 г.
$ОФВ_1$	$63,2 \pm 2,6$	$59,0 \pm 3,4$
$ОФВ_1$ после теста с бронхолитиком	$80,2 \pm 3,9$	$78,0 \pm 5,4$
$ОФВ_1/ЖЕЛ$	$63,6 \pm 1,6$	$62,7 \pm 8,0$
ПСВ	$63,4 \pm 1,9$	$59,1 \pm 2,7$
$МСВ_{25-75}$	$46,6 \pm 2,8$	$44,4 \pm 2,7$

Изменение спектра лекарственных препаратов у больных основной и контрольной групп (%)

Препарат	Основная группа		Контрольная группа	
	1993 г.	1994 г.	1993 г.	1994 г.
Ингаляционные ГКС	25	55	69	74*
Интал	61,7	63,3	34	22
Таблетированные ГКС	25	18,3	24	33

Примечание. звездочка — $p < 0,01$.

вопрос: “Можете ли Вы при обострении заболевания самостоятельно провести короткий курс лечения таблетированными стероидами?” утвердительно ответили 15% больных, то через год после проведения астмашколы таких больных было уже 55%.

Пикфлоуметры, спейсеры и ультразвуковые ингаляторы — наиболее используемые приборы для самоконтроля и самоведения больных бронхиальной астмой. В нашем исследовании оценивалось число больных, пользовавшихся этими приспособлениями в амбулаторных условиях (табл.7).

Приведенные в табл.7 данные демонстрируют значительно большее число больных, использовавших приборы индивидуального пользования, которые прошли обучение, по сравнению с пациентами контрольной группы. Наибольшая разница отмечается в использовании пикфлоуметров. Более широкое использование приборов индивидуального пользования больными бронхиальной астмой улучшает технику ингаляций, позволяет избегать побочных эффектов лекарственных препаратов, оценить степень и эффективно лечить обострение заболевания, следить за стабильностью течения астмы.

Правильная техника использования дозированного аэрозоля больными является неотъемлемой частью лечения астмы. Во время проведения теста с бронходилататором у больных основной группы оценивалась правильность техники использования ингалятора. Было отмечено, что только 35% больных до обучения правильно пользовались ингалятором с дозированным аэрозолем, причем правильность техники не зависела от стажа заболевания. Спустя 12 мес. после астмашколы 82% больных продемонстрировали правильную технику использования дозированного ингалятора.

Больные (%), использующие пикфлоуметры, спейсеры и УЗ-ингаляторы

Используемые приборы	Основная группа		Контрольная группа	
	1993 г.	1994 г.	1993 г.	1994 г.
Пикфлоуметр	0	33,3	0	0
Спейсер	0	40	0	22
УЗ-ингалятор	0	27,7	5,5	11,1

Остальные 18% больных допустили ошибки в технике ингаляции. Улучшение техники использования ингалятора приводит к повышению эффективности лекарственной терапии и уменьшению числа побочных эффектов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значительной эффективности обучающих программ, выражающейся в улучшении показателей, характеризующих течение заболевания. Обучение больных должно стать важным элементом комплексного ведения больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

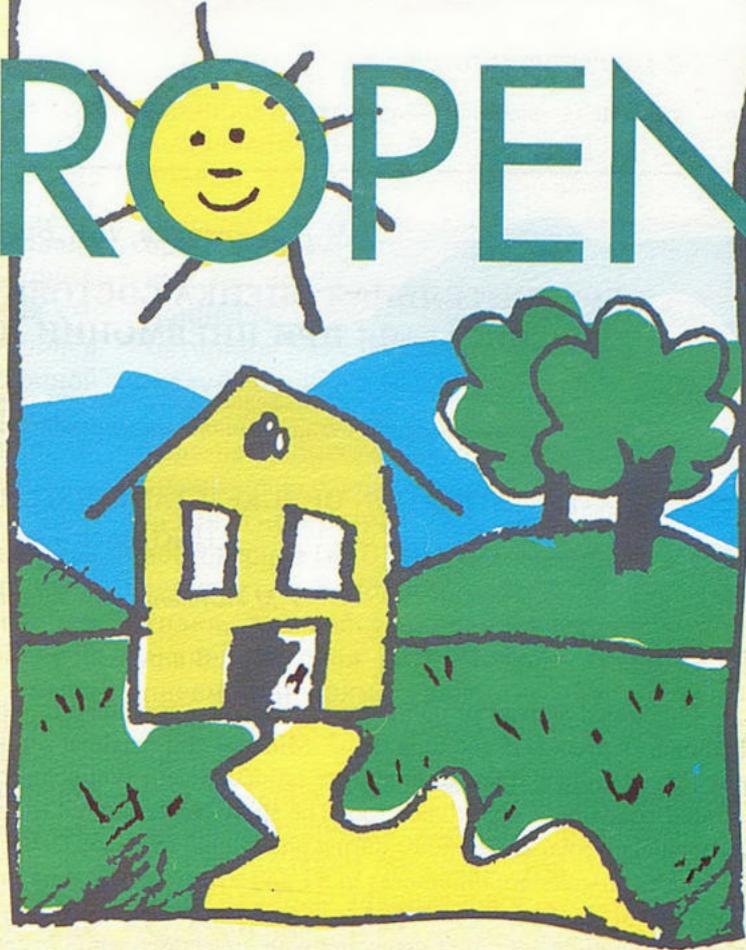
1. Собченко С.А., Коровина О.В. Обучение больных бронхиальной астмой в комплексе их лечения // *Международ. мед. обзоры.* — 1993. — № 2. — С.120—123.
2. British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England // *Br. Med. J.* — 1982. — Vol.285. — P.1251.
3. Gregg I. Can measurement of peak expiratory flow enhance compliance in chronic asthma? // *Eur. Respir. J.* — 1992. — Vol.5. — P.136—138.
4. Horn C.R., Cochrane G.M. Management of asthma in general practice // *Respir. Med.* — 1989. — Vol.83. — P.67—70.
5. Mayo P.H., Richman J., Harris H.W. Results of a program to reduce admissions for adult asthma // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — Vol.112. — P.864—871.
6. Muhlhauser I., Richter B., Kraut D. et al. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on asthma // *J. Intern. Med.* — 1991. — Vol.230. — P.157—164.
7. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (NIH Publ. № 95 — 3659. — 1995) — Bethesda, 1995.
8. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. International Consensus Report on diagnosis and management of asthma // *Eur. Respir. J.* — 1992. — Vol.5. — P.601—641.
9. Partridge M.R. Delivering optimal care to the person with asthma: what are the key components and what do we mean by patient education? // *Ibid.* — 1995. — Vol.8. — P.298—305.

МАСCROPEN®

МАКРОПЕН®

таблетки
суспензия

мидекамицин
мидекамицина
ацетат



Макролидный антибиотик для детей и взрослых

- **Эффективно воздействует на стрептококки, пневмококки, стафилококки, микоплазмы, хламидии.**
- **Обеспечивает лечение и профилактику дифтерии и коклюша, так как МИК для *V. pertussis* и *Corynebacterium diphtheriae* ниже сывороточных.**
- **Эффективен при урогенитальных инфекциях, вызванных хламидиями, микоплазмами или легионеллами.**
- **Не вызывает нарушений функции печени и пищеварения, характерных для антибиотиков.**
- **Это высокобезопасный препарат, который подходит как детям, так и взрослым.**

Краткая инструкция по применению. Показания: инфекции, вызванные внутриклеточными патогенными микроорганизмами, и инфекции, для лечения которых препаратами выбора являются пенициллины, но больные обладают повышенной чувствительностью к ним. Эффективно воздействует на *Mycoplasma pneumoniae* - наиболее частого возбудителя атипичных пневмоний бытовой среды. Макропен - самый эффективный макролидный антибиотик для *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. **Дозировка:** Взрослым следует принимать 1 таблетку 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1600 мг. Суточная доза для детей колеблется от 30 до 50 мг/кг массы тела, разделенных на 2 приема. При тяжелых инфекциях суточную дозу следует разделить на 3 приема. Продолжительность лечения обычно 7-10 дней, в случае необходимости и дольше. Рекомендуется принимать до еды. **Противопоказания:** При гиперчувствительности к мидекамицину, тяжелой почечной и печеночной недостаточности. **Побочные явления:** Очень редко могут появиться слабые нарушения пищеварения (анорексия, тошнота, рвота и диарея). Могут появиться также аллергические явления на коже. **Упаковка:** 16 таблеток по 400 мг мидекамицина, сухая смесь для приготовления 115 мл суспензии (175 мг мидекамицина ацетата / 5 мл).

Препарат производится из активной субстанции фирмы Meiji Seika Токио, Япония.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

 **KRKA**
SLOVENIA

Представительство в Москве
103 009 Москва
Ул. Большая Дмитровка
(бывшая Пушкинская),
д. 7/5, подъезд 3, этаж 5, кв. 25-26
Тел. (095) 564 83 07, 956 95 14
Факс (095) 956 95 12, 564 83 05

Филиал в Владивостоке
690 005 Владивосток
ул. Светланская 114
Тел. (4232) 269 366
Факс (4232) 269 366

Филиал в Санкт-Петербурге
190 000 Санкт-Петербург
пер. Гривцова, дом 10
Тел. (812) 311 17 47
Факс (812) 314 84 18

В.М.Провоторов, В.И.Бузуртанов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПНЕВМОНИИ И РАКЕ ЛЕГКОГОКафедра факультетской терапии
Воронежской государственной медицинской академии им.Н.Н.Бурденко**COMPARATIVE ESTIMATION OF SURFACTANT SYSTEM STATE DURING PNEUMONIA AND LUNG CANCER**

V.M.Provotorov, V.I.Busurtanov

S u m m a r y

Functional activity of pulmonary surfactant was studied in patients with malignant tumors and nonspecific inflammatory process in the lung tissue. Minimal and maximal surface tension (ST), hysteresis form, and stability index (SI) of bronchial lavage fluid were estimated with Willihelmi's surface balance. The static surface tension of expired condensate was studied too. The study results showed the significant decrease of surface active property of bronchial alveolar lavage fluids during pneumonia ($SI=0.58\pm 0.04$, $p<0.001$). During the examination in patients with cancer progression, differences in ST and SI parameters were noted. The extreme depression of surface active properties ($SI=0.41\pm 0.03$, $p<0.001$) was noted in patients with the III—IV stage of lung cancer with expressed tumor germinatings into lung tissue and with atelectasis, while in earlier stages of cancer, these ST parameters did not differ from those ones in pneumonia ($SI=0.62\pm 0.06$ and $SI=0.58\pm 0.04$ respectively). That points on the nonspecifics of functional surfactant activity depression during the tumor progression. During the expirate study, the insufficient increase of static ST was noted in pneumonia and cancer patients in comparison with controls.

Р е з ю м е

Проводилось исследование функциональной активности легочного сурфактанта у больных со злокачественными новообразованиями и неспецифическим воспалительным процессом в ткани легкого. С помощью поверхностных весов Вильгельми определялись основные показатели поверхностно-активных свойств: ПНмин. и ПНмакс., петля гистерезиса и ИС бронхоальвеолярных смывов. Исследовалось также статическое ПН конденсата влаги выдыхаемого воздуха (экспирата). Результаты исследования показали достоверное понижение поверхностно-активных свойств БАС при пневмонии ($ИС=0,58\pm 0,04$, $p<0,001$). При исследовании больных с опухолевым процессом наблюдались различия в показателях ПН и ИС. У больных раком легкого III—IV степени с выраженным вовлечением легочной ткани и развитием ателектазов наблюдалось значительное угнетение поверхностно-активных свойств ($ИС=0,41\pm 0,03$, $p<0,001$), тогда как при небольших степенях развития рака показатели ПН достоверно не отличались от таковых при пневмонии ($ИС=0,62\pm 0,06$ и $0,58\pm 0,04$ соответственно), что свидетельствует о неспецифичности угнетения функциональной активности сурфактанта при опухолевом развитии. При исследовании экспирата отмечалось незначительное увеличение статического ПН при пневмонии и злокачественных новообразованиях по сравнению с контролем.

В последние годы клиницисты отмечают значительный рост злокачественных опухолей легких в нашей стране и за рубежом [8]. С 1981 г. рак легких является самой частой злокачественной опухолью в мире по темпам роста заболеваемости и смертности [4]. К настоящему времени появились данные, свидетельствующие, что одним из важнейших механизмов в развитии опухоли, в том числе в легких [3], являются нарушения в обмене липидов и жирных кислот [9,12,16,20]. В связи с этим нам представлялось интересным изучить степень вовлеченности сурфактантной системы

легких как основного источника липидов трахеобронхиального содержимого в этот процесс.

На практике наиболее надежным способом получения информации о состоянии сурфактанта легких является изучение поверхностного натяжения (ПН) с определением индекса стабильности (ИС) и петли гистерезиса [6]. Это единственный метод, позволяющий прямо оценивать функциональное состояние легочного сурфактанта, судить о его качественном составе и резервах [5]. Поскольку в последнее время в качестве информативного способа оценки поверх-

ностно-активных свойств легкого широко используется конденсат влаги выдыхаемого воздуха — КВВВ (экспират), исследуемый, однако, нетрадиционными способами измерения ПН [1,7], мы также параллельно исследовали конденсат с определением статического ПН.

Для определения ПН_{мин} и ПН_{макс} использовали модифицированные весы Вильгельми. Общая конструкция прибора и описание методики измерения см. *Е.Н.Нестеров*, 1974 г. ИС вычисляется по *Клементсу* [10]. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Материалом для исследования служили бронхоальвеолярные смывы (БАС) и экспират, собираемые у больных. Для получения смыва использовали 200—250 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Первоначально вводили в дыхательные пути 35—40 мл, с 2-кратным введением и отсасыванием этой порции раствора хлорида натрия. Эту процедуру проводили до накопления объема получаемого смыва 80 мл, необходимого для проведения исследования. КВВВ (экспират) собирали натошак, в утренние часы, после прополаскивания ротовой полости теплой водой по методике, описанной *Г.И.Сидоренко* [7], в объеме 10 мл.

Обследованы 115 больных с заболеваниями органов дыхания, разделенных на 3 группы. У 73 из них гистологически верифицирован диагноз злокачественной опухоли легких (67 мужчин и 6 женщин), у 42 человек ставился диагноз пневмонии. У 62 больных с онкопатологией установлена центральная форма рака легкого, у 11 — периферическая. При гистологическом исследовании у 41 (56,5%) пациента выявлялся плоскоклеточный рак, у 18 (24,5%) — умеренно дифференцированная аденокарцинома, у 7 (9,5%) — малодифференцированная аденокарцинома, у 4 (5,5%) — недифференцированный рак и у 3 (4%) — рак без уточнения.

1-ю группу составили 42 пациента с воспалительным процессом в ткани легкого. При поступлении на рентгенограммах грудной клетки выявлялась очаговая инфильтрация в пределах одного или нескольких сегментов, долевая инфильтрация, у 6 (15%) человек деформация легочного рисунка. У 38 (90%) человек наблюдалась температура 38—39°C, кашель со слизистой мокротой — у 39 (93%), одышка — у 2 (5,5%) больных. СОЭ у больных 1-й группы была равна 22±5 мм/ч, лейкоциты — 9,6±1,7×10⁹/л. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла 19±2 сут.

Во 2-ю группу вошли 34 больных раком легкого с не ясным до биопсии клиническим диагнозом. При рентгенологическом обследовании у них, как правило, выявлялись сегментарные или долевые затенения по типу воспалительной инфильтрации. Повышение температуры наблюдалось у 29 (85%) человек, кровохарканье — у 11 (32%), одышка — у 7 (20%) человек. При лабораторном исследовании СОЭ составляла 25±7 мм/ч, лейкоциты — 8,1±3,3×10⁹/л. У 8 (23%) человек на томограммах определялось сужение просвета бронхов, у 2 (6%) человек — тень опухоли.

3-ю группу составили 39 пациентов с характерными клинико-рентгенологическими признаками: отчетливо выявлялся ателектаз, уменьшение доли легкого в объеме. На томограммах — выраженный бронхостеноз, тень опухоли, у 6 (15%) человек — “культя бронха”. Контролем служили БАС из неповрежденных зон противоположного легкого у больных с пневмонией. В качестве контроля для КВВВ использовали материал, полученный от 17 больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и 24 студентов.

Полученные данные представлены в таблице. В ходе воспалительного процесса у больных 1-й группы значительно увеличивалось ПН_{мин}, уменьшалась площадь петли гистерезиса (см. рисунок, *а*). Наблюдалось достоверное ($p<0,001$) уменьшение ИС. ИС БАС характеризует в основном состояние альвеолярной выстилки, т.е. собственно внеклеточного поверхностно-активного слоя [10]. Поэтому уменьшение его при пневмонии прямо свидетельствует о степени интенсивности деструктивных процессов в сурфактантной системе.

У больных 2-й и 3-й групп при обследовании выявлялась различная картина поражений сурфактанта при опухолевом процессе. Так, у больных 3-й группы определялось значительное сужение петли гистерезиса (см.рис.,*б*), ИС понижался до 0,41 ($p<0,001$), что свидетельствует о выраженном угнетении поверхностно-активных свойств, истощении внутриклеточных резервов сурфактанта. Такое увеличение ПН_{мин} не соответствует данным *Reitz* [19] и *Snyder* [18] об относительном уменьшении процентного количества фосфатидилохолина (ФХ) при опухоли. Есть предположение, что в ходе опухолевого развития может значительно меняться концентрация цАМФ [3], который принимает участие в регуляции цитидинфосфатного пути синтеза ФХ [2]. Однако, вероятнее всего, значительное угнетение поверхностно-активных свойств при опухоли может происходить за счет избыточного накопления ненасыщенной фракции ФХ в сурфактанте. Известно, что опухолевые клетки способны регулировать активность ацил-КоА-трансфераз, контролирующих перераспре-

Т а б л и ц а

Показатели поверхностной активности у больных в БАС и КВВВ ($M\pm m$)

Группа	БАС			КВВВ ПН стат, мН/м
	ПН мин, мН/м	ПН макс, мН/м	ИС	
Контроль	22,3±0,9	49,2±1,85	0,79±0,04	68,8±0,85
1-я группа	28,4±1,1	50,5±2,1	0,58±0,04*	70,6±0,7
2-я группа	27,2±1,3	51,4±2,3	0,62±0,06	71,4±0,9
3-я группа	33,1±0,8	51,2±1,6	0,41±0,03**	71,0±1,1

П р и м е ч а н и е. * — статистически достоверные различия ($p<0,001$) по сравнению с контролем;

** — статистически достоверные различия ($p<0,001$) по сравнению с больными пневмонией.

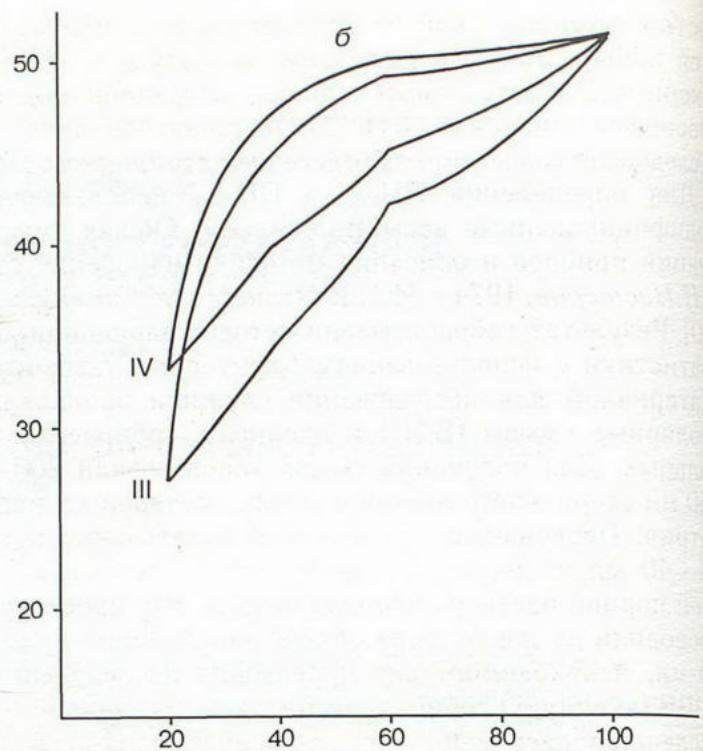
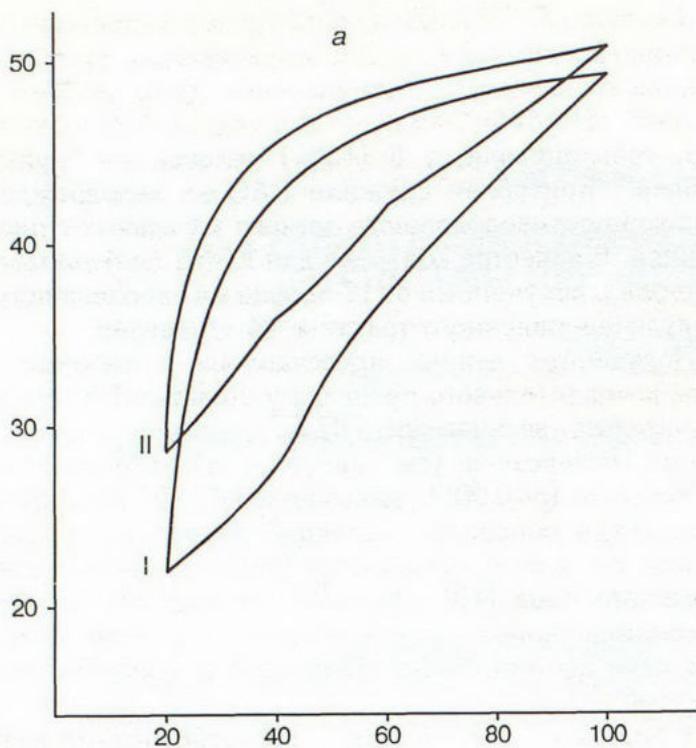


Рис. Кривая изменения ПН при сжатии и растяжении поверхности БАС: по оси абсцисс — площадь поверхностной пленки, %; по оси ординат — ПН, мН/м.

I — контрольная группа, II — больные 1-й группы, III — больные 2-й группы, IV — больные 3-й группы.

деление жирных кислот в составе фосфолипидов [17,18]. Так, отмечено значительное понижение процентного содержания пальмитиновой кислоты в фосфолипидах при злокачественной опухоли [18]. Возможно, что наблюдаемое уменьшение поверхностной активности может быть связано с накоплением поверхностно-неактивного ФХ с малым включением пальмитиновой кислоты. В то же время нами не выявлено скольких-нибудь значительных различий показателей ПН между 1-й и 2-й группами. Кривые площади натяжения у этих лиц за небольшими исключениями были сходными. ИС у больных 1-й группы также достоверно не отличался от индекса во 2-й группе. При исследовании КВВВ отмечалась тенденция к повышению ПН статического у больных всех трех групп по сравнению с контролем, однако различий в этом показателе при пневмонии и разных стадиях опухолевого процесса выявлено не было. Отсутствие достоверных различий в показателях ПН БАС у больных 1-й и 2-й групп больше свидетельствует о неспецифичности опухолевого влияния на систему сурфактанта. В нашем исследовании степень угнетения функциональной активности сурфактанта определялась в основном выраженностью изменений в легочной ткани. По-видимому, все-таки "липидное звено" патогенеза злокачественных опухолей легкого связано не с их способностью к активному угнетению свойств легочного сурфактанта и синтеза его компонентов, а с нарушением баланса насыщенные/полиненасыщенные жирные кислоты в составе липидов клеточных мембран и значительным увеличением метаболизма некоторых кислот, прежде всего арахидоновой [13,14], с после-

дующей гиперпродукцией эйкозаноидов, оказывающих стимулирующее действие на опухолевую прогрессию [3,11,15]. Таким образом, выявлено значительное понижение функциональной активности сурфактанта при пневмонии и злокачественных опухолях легкого. Однако на ранних стадиях развития рака и при отсутствии ателектазов показатели ПН практически не отличались от показателей при пневмонии, из чего можно сделать вывод о неспецифичности поражения сурфактантной системы легких при опухолевом процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бестужева С.В., Сыромятникова Н.В., Колб В.Г. Полярнографический метод исследования легочного сурфактанта // Лаб.дело.— 1978.— № 7.— С.422—424.
2. Биркун А.А., Кобозев Г.В., Нестеров Е.Н. Сурфактанты легких.— Киев, 1981.— С.240.
3. Игнатович Л.Г., Фрейманис Я.Ф. Простагландины и злокачественные новообразования // Хим.-фарм. журн.— 1990.— № 11.— С.4—10.
4. Коган Е.А. Предрак и рак легкого // Арх.пат.— 1990.— № 6.— С.76—83.
5. Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В., Заварзина Г.А. Прибор для измерения поверхностного натяжения экстрактов легких (к изучению сурфактанта) // Бюл.экспер. биол.— 1974.— №2.— С.120—122.
6. Русова Т.В. Некоторые методики выявления сурфактанта легких млекопитающих // Арх. пат.— 1970.— № 12.— С.77—79.
7. Сидоренко Г.И., Зборовский М.Н., Левина Д.И. Атравматический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого (сурфактанта): Метод. рекомендации.— Минск, 1984.— С.11.
8. Трахтенберг А.Х. Рак легкого.— М.: Медицина, 1987.
9. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ.— М., 1990.

10. Шишканов В.В., Серебровская И.А. Изменение сурфактантной системы легких во время и после длительного голодания // Бюл. exper. биол.— 1980.— № 6.— С.678—680.
11. Vooyens J., Enqelbrecht P. et al. Some effects of the essential fatty acids linoleic acid and alpha-linoleic acid of their metabolites gamma-linolenic acid, arachibonic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, and of prostaglandin A1, and E1 on the proliferation of human osteogenic sarcoma cells in culture // Prostagl, Leucotr. Med.— 1984.— Vol.15.— P.15—33.
12. Borgeson C.E., Pardini L., Pardini R.S., Reiz R.S. Effects of dietary fish oil on human mammary carcinoma and on lipid-metabolizing enzymes // Lipids.— 1989.— Vol.24, № 4.— P.290—295.
13. Das U.N., Begin M.E., Ells G., Horrobin D.F. Selective killing of human cancer cells by polyunsaturated fatty acids // Prostagl, Leucotr. Med.— 1985.— Vol.19.— P.177—186.
14. Das U.N., Begin M.E., Ells G., et al. Polyunsaturated fatty acids augment free radical generation in tumor cell in vitro // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol.145, № 1.— P.15—24.
15. Elattar T.M.A., Lin H.S. Comparison of the inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on prostaglandin synthesis oral squamous carcinoma cells // Prostagl. Leucotr. Essent. Fatty Acids.— 1989.— Vol.38.— P.119—125.
16. Karmali R.A., Chao C., Basu A., Modak M. Effect of n-3 and n-6 fatty acids on mammary H-ras expression and pg E2 levels in DMBA — treated rats // Ahticancer Res.— 1989.— Vol.9.— P.1169—1174.
17. Lands W.E.M., Blank M.L. et al. A comparison of acyltransferase activities in vitro with the distribution of fatty acids in lecithin and triglycerides in vivo // Lipids.— 1966.— Vol.1.— P.224—229.
18. Reitz R.C., Tompson J.A., Morris H.P. Mitochondrial and microsomal phospholipids of moris hepatoma // Cancer, Res.— 1977.— Vol.37.— P.561—567.
19. Snyder F., Blank M.L., Morris H.P. Occurence and nature of O-alkyl and O-alk-1-enyl moieties of glucerol in lipids of morris transplanted hepatomas and normal rat liver // Biochim. Biophys. Acta.— 1969.— Vol.176.— P.502—510.
20. Wood C.B., Habib N.A., Thompson A. et al. Increase of jleic acid in erythrocytes associated with malignancies // Br. Med. J.— 1985.— Vol.291.— P.163—164.

Поступила 25.10.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 612.216.08

В.К.Кузнецова, Е.С.Аганезова

МЕЖИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФОРМЫ ОТНОШЕНИЙ ПОТОК—ОБЪЕМ МАНЕВРА ФОРСИРОВАННОЙ ЖИЗНЕННОЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ ВЫДОХА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

ГНЦ пульмонологии МЗ и МП России, Санкт-Петербург

INTERINDIVIDUAL VARIABILITY OF THE CONFIGURATION OF MAXIMAL EXPIRATORY FLOW—VOLUME CURVES IN NORMAL HUMAN SUBJECTS

W.K. Kuznetsova, E.S. Azanezova

S u m m a r y

Interindividual variability of the configuration of maximal expiratory flow—volume curves (MEFV curves) was investigated in 2009 men and 1910 women aged 20 to 70 years. Three configuration types of MEFV curves were separated by means of quality analysis of the curves: “linear”, “convex”, and “concave” into the volume axis. Three forms were separated in the “convex” type: spherical, trapezideous and trapezideous with concavation in the last 1/4 of FVC. The “concave” curves differed on the bend degree (into the volume axis side): the bend in the last 1/4 of FVC, moderate concavation of the whole curve, and extreme concavation which is close to those in patients with impairments of airways. “Convex” forms were found in 23% of examined normals, “linear” ones were found in 15% of normals, “concave” ones were found in 41% of normals. “Pathologic—bent” curves were found in 11% of normal subjects. Volumic (FVC, FEV₁), flow (PEF, MEF₅₀, MEF₇₅, MEF_{25—75}), and time (MTT and TFVC) parameters were respective to curve forms that are mentioned above. FVC, FEV₁, MEF₅₀, and MEF₇₅ were greater in cases of “convex” forms and were decreased parallelly to curve concavation increase. On the contrary, MTT and TFVC were greater in groups with “concave” forms of curves and increased parallelly to the concavation increase. It was found, that “concave” curves are featureous for humans which are older than 40 years. Cases of the “patological—bent” curve did not depend on smoking. The more often cases of the “concave” curve form in humans over 50 years old allow to explaine formation of various flow—volume curves with age changes in airways and pulmonary tissue. The “concave” flow—volume curve forms obtained in 52% of the examined did not allow to discuss them simply as a qualitative diagnostic sign of pathology in mechanical properties of lungs.

Р е з ю м е

Межиндивидуальные вариации в форме отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ изучены у 2009 мужчин и 1910 женщин в возрасте от 20 до 70 лет, признанных практически здоровыми при массовом обследовании

населения отдельных районов Санкт-Петербурга. На основе качественного анализа выделено 3 основных типа ниспадающей части кривой: близкая к “прямолинейной”, “выпуклая” и “вогнутая” по отношению к оси объема. Внутри “выпуклых” кривых были выделены 3 формы: близкая к сфере, близкая к трапеции и трапециевидная с вогнутостью в последней 1/4 ФЖЕЛ. “Согнутые” кривые различались по степени прогиба к оси объема: прогиб в последней 1/4 ФЖЕЛ, умеренно выраженная вогнутость всей кривой, резко выраженная вогнутость, близкая к той, которая наблюдается у больных с нарушениями проходимости ДП. “Выпуклые” формы были установлены у 23% обследованных здоровых, “прямолинейная” — у 15%, “вогнутые” — 41%, а “патологическивогнутые” — у 11%. Соответственно выделенной форме отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ существенно различались объемные (ФЖЕЛ и ОФВ₁), скоростные (ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅) и временные (СПВ, ТФЖЕЛ) показатели. ФЖЕЛ и ОФВ₁, МОС₅₀ и МОС₂₅ были больше в случаях с “выпуклыми” формами и уменьшались при увеличении “вогнутости” кривой. СПВ и ТФЖЕЛ, напротив, возрастали в группах с “вогнутыми” формами по мере ее увеличения. Установлено, что “вогнутые” формы более характерны для мужчин и женщин старше 40 лет. Связи появления “патологически вогнутой” формы и курения не обнаружено. Более частое выявление “вогнутой” формы отношений поток-объем у здоровых мужчин и женщин старше 50 лет, вместе с наличием “выпуклых” форм у людей этого возраста позволяют связать формирование той или иной формы кривой отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ с возрастными изменениями податливости крупных ДП и паренхимы легких, определяющих динамику потока воздуха в процессе маневра ФЖЕЛ. “Вогнутые” формы отношений поток-объем, полученные более чем у 1/2 обследованных здоровых (52%), не дают оснований рассматривать их однозначно как качественный диагностический признак патологии со стороны механических свойств аппарата вентиляции.

В практике функциональных исследований внешнего дыхания базовым методом является изучение механических свойств аппарата вентиляции на основе регистрации изменений потока и объема воздуха в процессе выполнения испытываемым маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) выдоха. Результаты этого исследования оценивались не только по количественным данным, но также по качественному анализу формы отношений поток-объем, регистрируемых в процессе маневра [4,5]. При этом исходят обычно из того, что здоровым людям свойственна форма этих отношений, близкая к треугольной. Именно на этой форме отношений основаны большинство систем должных величин для получаемых показателей [2,8]. В то же время из-за известных межличностных различий величин отдельных показателей все разработанные системы должных имеют достаточно широкий диапазон их нормальных значений, что затрудняет получение надежных диагностических выводов. Поскольку значительная межличностная вариабельность показателей, получаемых из анализа отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ, может быть связана с различием формы этих отношений, мы решили провести их качественный анализ у большого числа здоровых и тем самым выявить наиболее типичные для них варианты.

Форма отношений поток-объем была проанализирована нами у 3919 человек, признанных практически здоровыми при проведении массового обследования населения отдельных районов Санкт-Петербурга. Обследование включало заполнение специальной анкеты, направленной на выявление заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, осмотр терапевта и изучение амбулаторной медицинской документации. К здоровым относили тех обследованных, у которых в анамнезе отсутствовали какие-либо заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, частота простудных заболеваний составляла не более 2 раз в год и при физикальном обследовании не обнаружи-

валось какой-либо патологии. Курение не являлось противопоказанием к отнесению обследуемого к категории практически здоровых лиц, работавшие в условиях профессиональной вредности при формировании группы здоровых были исключены.

В результате такого отбора изучаемую группу составили пациенты в возрасте от 20 до 70 лет: 2009 мужчин и 1910 женщин. Лица в возрасте 20—29, 30—39 и 40—49 лет составили 26, 27 и 21% соответственно; старше 50 лет — 18% и старше 60 лет — 8%, что вполне объяснимо возникновением в этом возрасте патологии сердечно-сосудистой системы. Исследование механических свойств аппарата вентиляции на основе регистрации отношений поток-объем в процессе маневра ФЖЕЛ проводилось на аппарате Пневмоскрин-II (фирма “Э.Егер”, ФРГ) с автоматичес-

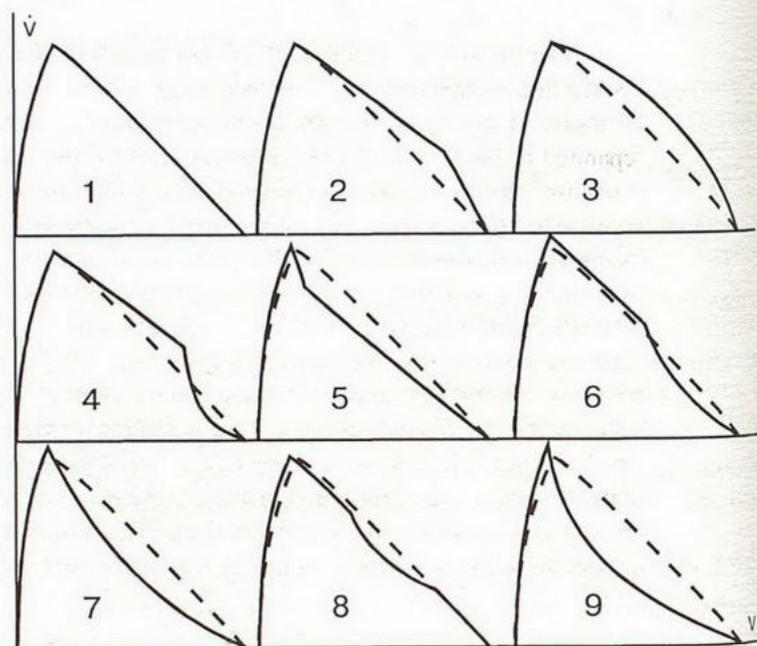


Рис. 1. Выделенные формы кривых отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ у обследованных здоровых. Пояснения в тексте.

Распределение обследованных здоровых в зависимости от формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ ($M \pm m$)

Форма отношений	Пол, число больных		Возраст, годы		Рост, см		Масса, кг	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
1	207	398	34±0,8	35±0,6	172±0,5	161±0,3	73±0,7	69±0,6
2	133	146	31±0,8	31±0,6	174±0,5	161±0,4	76±1,0	70±1,0
3	78	145	28±1,1	27±0,4	172±0,7	162±0,5	70±0,9	62±0,9
4	199	215	36±0,8	41±0,8	172±0,5	161±0,4	77±0,8	72±0,8
5	137	62	35±0,9	35±1,4	172±0,5	160±0,7	76±0,9	70±1,4
6	358	463	42±0,6	44±0,5	171±0,4	160±0,2	76±0,6	73±0,6
7	477	298	44±0,5	45±0,7	171±0,4	160±0,3	76±0,5	73±0,8
8	129	47	32±0,9	36±1,6	173±0,6	162±0,8	74±0,8	66±1,4
9	291	136	51±0,6	52±0,8	169±0,4	159±0,5	75±0,7	76±1,2

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ обозначены соответственно рис. 1. м, ж — соответственно мужчины, женщины.

кой регистрацией отношений поток—объем и абсолютных значений рассчитываемых показателей. Показатели оценивались с использованием должных величин, разработанных Р.Ф.Клементом и соавт. [2]. Обследование проводилось специально обученным персоналом с соблюдением требований стандартизации методики проведения исследования, выполнения требуемых маневров, достижения необходимого числа воспроизводимых попыток и т.д. [3].

Поскольку для количественной оценки результатов теста ФЖЕЛ была использована система должных величин, основанная на том, что после достижения пика потока воздуха падение его происходит почти прямолинейно по отношению к оси объема, за основную форму отношений поток—объем этого маневра мы приняли “прямолинейную” (форма 1, рис.1). Путем сравнения с этой формой были выделены два типа кривых: “выпуклые” и “вогнутые” по отношению к базисному варианту. В каждом из этих типов было выявлено по несколько вариантов. Так, среди “выпуклых” кривых мы выделили три варианта (формы 2, 3 и 4, см.рис.1): близкую к трапеции, когда вся кривая находится кнаружи от прямой, близкую к сфере и близкую к трапеции, но с вогнутостью отношений поток—объем во второй половине ФЖЕЛ. Очень четко выделялась форма, которую нельзя было строго рассматривать как “вогнутую”, хотя участок падения потока почти на всем изменении объема при этой форме располагался ниже, чем при базисном варианте (форма 5, см.рис.1). Для этой формы характерно резкое падение потока после достижения пика до определенной величины и последующее прямолинейное его уменьшение в процессе выдоха. Среди “вогнутых” отношений поток—объем было выделено три формы (формы 6, 7, 8, см.рис.1). Одна из них близка к прямой в первой половине ФЖЕЛ и отличалась отчетливой вогнутостью в последующем этапе выдоха. Для другой формы характерна выраженная вогнутость, начинающаяся сразу после достижения пика потока и сохрани-

яющаяся на протяжении всей ФЖЕЛ. Третья форма отличалась локально выраженной вогнутостью в области 40—60% ФЖЕЛ. В отдельную группу мы выделили те кривые, которые визуальнo могли быть отнесены к патологическим, то есть вогнутость кривой к оси объема была выражена очень отчетливо, и кривая отношений воспринималась как “патологически вогнутая” (форма 9, см.рис.1). Классификация кривых проводилась последовательно тремя независимыми экспертами и при расхождении мнений (таких случаев было очень немного) решение принималось при отношении 2:1.

Анализ частоты выявления отдельных форм отношений поток—объем форсированного выдоха показал, что базовая, “прямолинейная”, форма была определена только у 15% обследованных (605 человек) — форма

Т а б л и ц а 2

Объемные, относительные и временные показатели у обследованных здоровых в зависимости от формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ ($M \pm m$)

Форма отношений	ФЖЕЛ, % должной	ОФВ ₁ , % должной	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % должной	СПВ, с	T _{ФЖЕЛ} , с
1	102±0,5	103±0,4	104±0,2	0,44±0,003	1,92±0,02
2	107±0,9	110±0,7	106±0,3	0,43±0,004	1,87±0,03
3	104±1,0	107±0,8	109±0,7	0,37±0,003	1,51±0,03
4	107±0,6	106±0,6	103±0,3	0,47±0,004	2,36±0,03
5	105±0,7	102±0,7	101±0,4	0,51±0,006	2,31±0,05
6	103±0,4	100±0,4	101±0,2	0,49±0,003	2,43±0,02
7	104±0,4	100±0,4	100±0,2	0,53±0,007	2,50±0,02
8	102±0,8	102±0,7	103±0,4	0,48±0,010	1,94±0,03
9	98±0,6	88±0,5	93±0,3	0,65±0,006	3,08±0,03

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с, СПВ — среднее переходное время, T_{ФЖЕЛ} — время всего маневра ФЖЕЛ.

Скоростные показатели (% от должных величин) у обследованных здоровых в зависимости от формы отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ ($M \pm m$)

Форма отношений	ПОС	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅	СОС ₂₅₋₇₅	A _{EX} · л ² · с ⁻¹
1	101±0,6	102±0,6	95±0,7	92±1,0	114±0,9	18,9±0,37
2	112±0,9	102±0,9	114±1,1	107±1,6	131±1,4	24,8±0,67
3	111±1,0	102±1,0	110±1,1	128±1,8	133±1,5	22,2±0,63
4	117±0,9	108±0,9	111±1,1	85±1,1	122±1,4	22,1±0,53
5	121±1,2	91±1,1	84±1,0	81±1,3	99±1,2	21,9±0,58
6	116±0,6	109±0,6	95±0,6	73±0,6	108±0,8	18,3±0,32
7	122±0,7	107±0,7	82±0,5	71±0,5	97±0,8	19,3±0,30
8	117±1,2	104±1,2	85±1,0	88±1,2	104±1,3	24,8±0,74
9	110±0,8	85±0,9	59±0,6	49±0,6	70±0,7	13,3±0,27

Примечание. ПОС — пиковая объемная скорость; МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ — максимальная объемная скорость после выдоха 25, 50 и 75% ФЖЕЛ; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость в процессе выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ; A_{EX} — площадь под кривой отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ.

1, см.рис.1. “Выпуклые” формы были установлены в 23% случаев: 7, 6 и 10% каждого варианта соответственно (279, 223 и 414 человек). Каждая из “вогнутых” форм была выделена почти с такой же частотой: 21 и 20% (821 и 775 человек). Формы 5 и 8, занимающие промежуточное положение, встречались гораздо реже, лишь в 5% случаев каждая (119 и 176 человек). Заслуживает внимания и то, что “патологически вогнутая” форма была установлена у 11% обследованных (427 человек).

Сопоставление формы отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ и пола, возраста, антропометрических данных показало (табл.1), что “прямолинейная” и “выпуклые” формы чаще наблюдались у женщин, а “вогнутые”, особенно с выраженным прогибом к оси объема, — у мужчин. В то же время при отсутствии существенных различий между группами по антропометрическим признакам прослеживается, что более “вогнутые” формы характерны как для мужчин, так и для женщин старшего возраста.

Средние значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ при всех формах отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ выдоха, как следует из данных табл.2, были в пределах нормы. Несмотря на это, их величины существенно различались в зависимости от формы отношений поток-объем. Так, в случае “выпуклых” форм (формы 2, 3 и 4, см.рис.1) и ФЖЕЛ, и ОФВ₁ были достоверно больше, чем при “прямолинейной” и “вогнутых” формах. Существенных различий в величинах этих показателей между группами с “прямолинейной” (форма 1, см. рис.1) и “вогнутыми” (формы 6, 7 и 8, см.рис.1) не определялось. Но при “патологически вогнутой” форме (форма 9, см. рис.1) ФЖЕЛ и ОФВ₁ были достоверно меньше, чем в группах со всеми другими формами отношений поток-объем. Аналогичная закономерность отмечалась при оценке средних значений и ОФВ₁/ФЖЕЛ. СПВ — показатель, зависящий от замедления выдоха во второй половине ФЖЕЛ, т.е. от кривизны отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ,

было тем меньше, чем меньше “вогнутость” этих отношений. Проявление даже небольшой “вогнутости” в форме отношений приводило к заметному повышению СПВ (форма 4, см.рис.1). Средние значения ОФВ₁/ФЖЕЛ и СПВ, несмотря на большие различия в отдельных группах, не выходили за пределы границ нормы. Продолжительность всего маневра ФЖЕЛ также обнаружила отчетливую зависимость от формы отношений поток-объем: наименьшей ее величина была при форме, подобной сфере (форма 3, см.рис.1), а при “вогнутых” (формы 6 и 7, см.рис.1) — она существенно возрастала, особенно при “патологически вогнутой” (форма 9, см.рис.1).

Средние значения потока воздуха, определяемые в различные моменты форсированного выдоха (табл.3), также обнаружили зависимость от формы отношений поток-объем. Значения ПОС были больше в группах с наличием “вогнутости” к оси объема (формы 4, 6, 7, 8). Исключение составили только данные группы с формой 9, в которой средние значения ПОС совпадали с ее значениями в группах с “выпуклой” формой отношений. Значения МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ в среднем хорошо соответствовали формам отношения. Так, при “прямолинейной” форме их величина была около 100% должной величины, в случае “выпуклых” форм значения МОС превышали 100% должной величины до того момента выдоха, пока сохранялась “выпуклость”, а при появлении “вогнутости” величины МОС понижались. Наиболее наглядно эта закономерность прослеживается на примере формы 4 при которой “вогнутость” появляется в последней четверти ФЖЕЛ, а МОС₇₅ при этой форме заметно меньше МОС₂₅ и МОС₅₀. Несмотря на достаточно выраженные различия средних значений МОС в группах с разными формами кривых, по существующим критериям оценки они не выходили за пределы нормальных за исключением последней группы, в которой МОС₂₅ и МОС₇₅ можно рассматривать как слегка сниженные. Значения средней объемной скорости выдоха еще

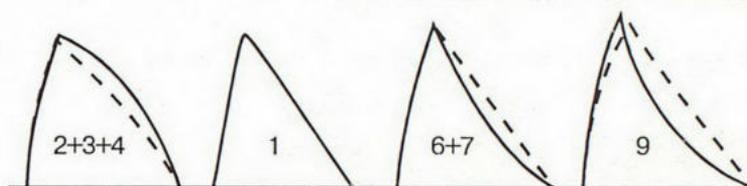
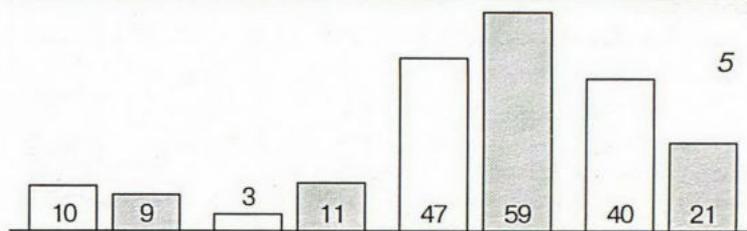
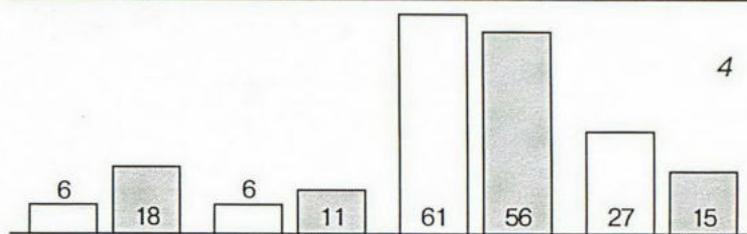
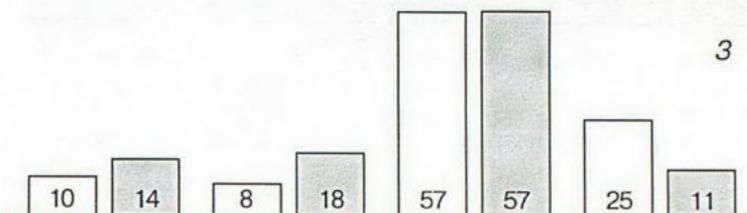
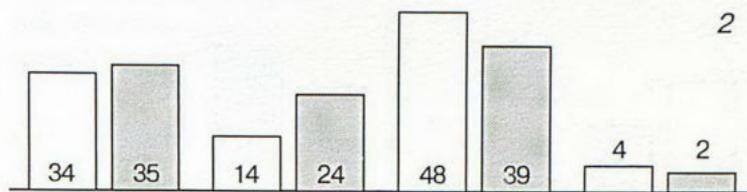
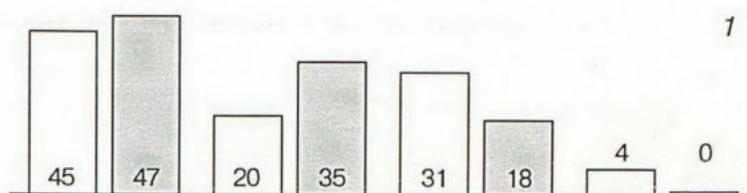
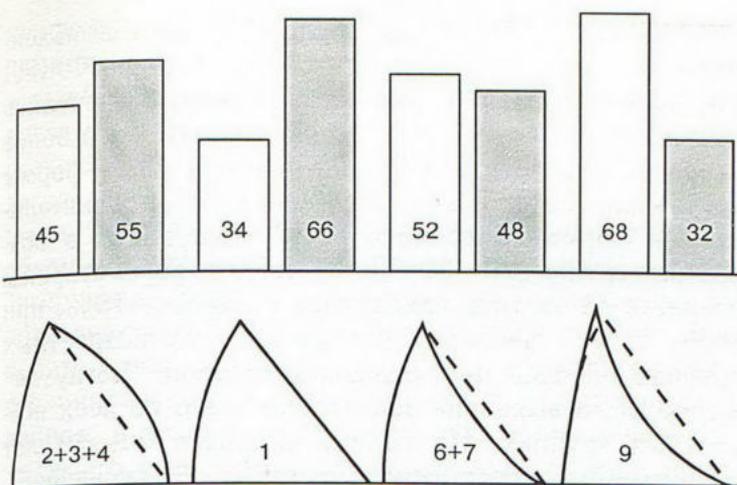


Рис.3. Распределение (%) здоровых мужчин и женщин по возрасту: 20—29 (1), 30—39 (2), 40—49 (3), 50—59 (4) и старше 60 лет (5) в зависимости от формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ. Обозначения те же, что и на рис.2.

шений поток—объем маневра ФЖЕЛ не было связано с вариациями антропометрических характеристик (размеров легких). В то же время из данных табл.1 прослеживается, что “прямолинейная” и “выпуклые” формы были в большей мере характерны для женщин, а “вогнутые” формы — для пациентов более старшего возраста.

С целью уточнения особенностей распределения форм отношений поток—объем мы проанализировали его в зависимости от пола и возраста обследованных. Для упрощения, основываясь на схожести форм кривых, мы выделили четыре группы. В 1-ю были включены все обследованные с “выпуклыми” формами отношений поток—объем (формы 2, 3 и 4, см.рис.1), во 2-ю — с “прямолинейной” (форма 1), 3-ю группу

Рис.2. Распределение (%) здоровых мужчин (незаштрихованные столбики) и женщин (заштрихованные столбики) в зависимости от формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ.

более четко, чем значения МОС, различались в зависимости от формы отношений поток—объем. При “выпуклых” формах ее величины превышали 120% должной, а при “вогнутых” понижались до уровня 100%. В случае же “патологически вогнутой” формы отношений величина СОС₂₅₋₇₅ оказывалась на уровне границы нормальных значений. Общая площадь под кривой отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ также существенно увеличивалась или уменьшалась в зависимости от формы кривой отношений.

Достаточно четкие различия в средних значениях практически всех объемных и скоростных показателей в зависимости от выделенных форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ подтверждают правомерность проведенной нами группировки. Описания форм отношений поток—объем, подобных выделенным нами, у здоровых в доступной литературе мы не встретили. В то же время в работах, посвященных изучению вариабельности показателей форсированного выдоха у здоровых [1,7,8], неоднократно указывалось на возможность наличия “выпуклых” и “вогнутых” к оси объема форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ. Поэтому выделенные нами формы не находятся в противоречии с уже известными данными литературы.

С другой стороны, подводя итог трактовки данных, приведенных в табл.1—3, вполне правомерным представляется вывод о том, что межиндивидуальная вариабельность показателей форсированного выдоха в значительной степени обусловлена именно вариациями в форме отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ. Особого внимания заслуживает факт, что при разных формах отношений поток—объем изменялись не только МОС, определяемые в разные фазы выдоха, но также объемные (ЖЕЛ и ОФВ₁) и временные параметры (СПВ, Т_{ФЖЕЛ}). Поэтому появление различных форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ у здоровых нельзя отнести за счет случайных факторов или неточностей в выполнении маневра, а вполне правомерно связать это различие в форме кривых с различиями в физических свойствах аппарата вентиляции. Как следует из данных, представленных в табл.1, что согласуется с данными литературы [7], различие в формах отно-

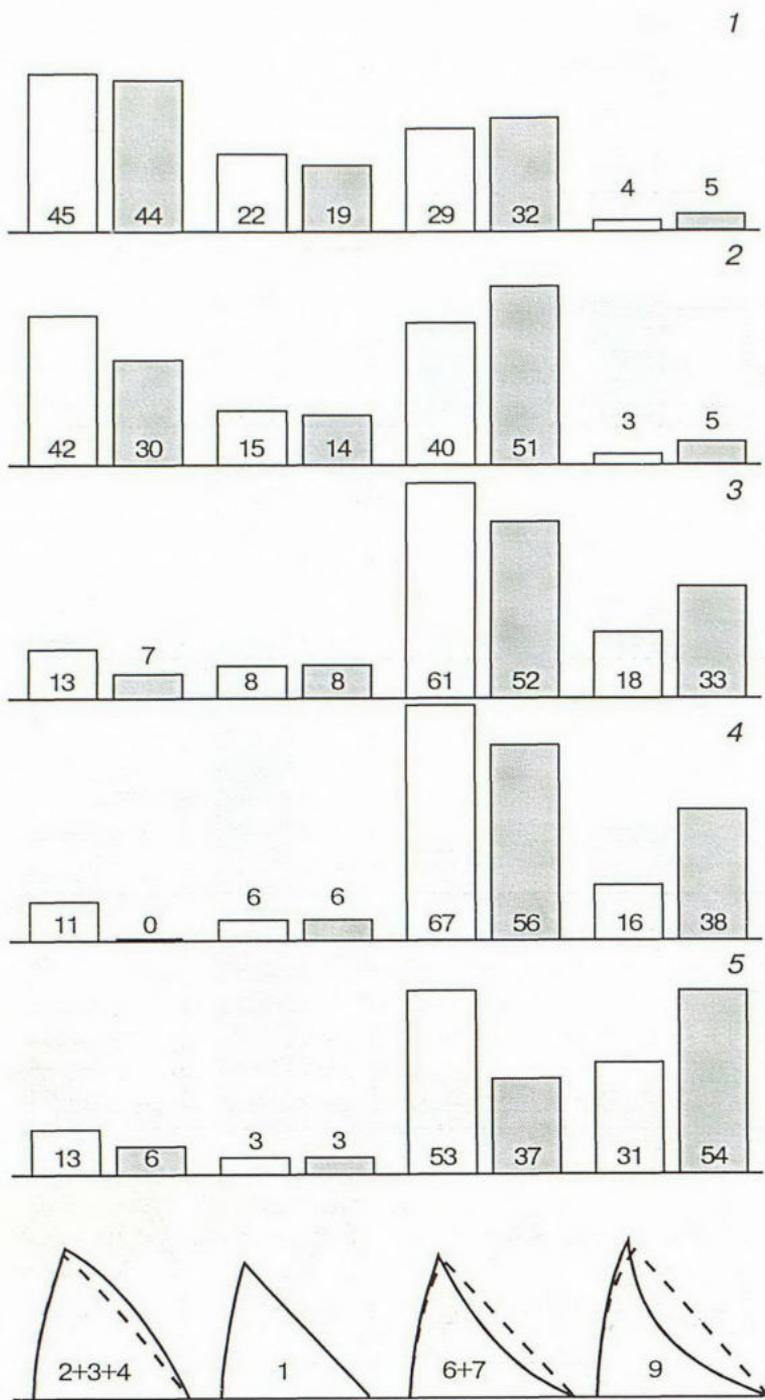


Рис.4. Распределение (%) здоровых мужчин курящих (незаштрихованные столбики) и некурящих (заштрихованные столбики) в возрасте 20—29 (1), 30—39 (2), 40—49 (3), 50—59 (4) и старше 60 лет (5) в зависимости от формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ.

составили здоровые с “вогнутыми” формами (формы 6 и 7). Принимая во внимание, что диагностическое значение имеет падение потока во второй половине ФЖЕЛ, в отдельную группу мы выделили лиц с “патологически вогнутой” (9) формой отношений. Промежуточные, более редко встретившиеся формы 5 и 8, из этого анализа были исключены. В результате было установлено (рис.2), что “выпуклая” и “вогнутая” формы одинаково часто встречались у мужчин и женщин, “прямолинейная” — у женщин, а “патологически вогнутая” — у мужчин (эти различия статистически достоверны: $F=49$ и 50 , $p<0,001$).

Сопоставление возраста обследованных и выявленных форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ показало (рис.3), что “выпуклые” формы встречались достоверно чаще у лиц до 40 лет ($p<0,01$), а в более старшем возрасте у мужчин частота этой формы составляла 10%, у женщин — 10—15%. “Прямолинейная” форма выявлялась реже “выпуклой” в возрастных группах 20—29, 30—39 лет, при более старшем возрасте ее частота находилась на уровне 10%, при этом, хотя и недостоверно, но во всех возрастных группах она чаще наблюдалась у женщин. “Вогнутая” форма была выявлена достаточно часто во всех возрастных группах. Но если в возрасте 20—29 лет частота ее была сопоставима с частотой “прямолинейной” формы, то во всех остальных возрастных группах она преобладала над другими формами. Особого внимания заслуживает частота выявления “патологически вогнутой” формы. Если у пациентов молодого возраста она практически не обнаруживалась, то после 40 лет наблюдалась более чем у 25% мужчин, у женщин в этом возрасте она встречалась почти в 2 раза реже. По существующим представлениям для бессимптомных курильщиков по сравнению с некурящими характерны более низкие величины $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ [6], другими словами, “вогнутая” форма отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ. Поскольку в анализируемую группу практически здоровых лиц были включены и курящие, мы сопоставили возраст обследуемых, форму отношений поток—объем и отношение к курению. Так как среди обследованных женщин курили только 18%, а мужчин — 44%, этот анализ был проведен только среди мужчин (рис.4). При таком способе одновременно учитывался и стаж курения. Так, если в возрасте до 30 лет он составлял в среднем $5 \pm 1,3$ года, то в старших возрастных группах он был гораздо больше: $24 \pm 1,8$ и $27 \pm 1,6$ года соответственно. Как следует из представленных данных, во всех возрастных группах различные формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ выявлялись с одинаковой частотой как у куривших, так и некурящих мужчин. Особо необходимо отметить, что “патологически вогнутая” форма в возрасте старше 40 лет чаще наблюдалась у некурящих.

Следовательно, при качественном анализе формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ выдоха нами установлено, что существует достаточно выраженная их вариабельность от “трапециевидной”, “выпуклой”, “прямолинейной” до “вогнутой” по отношению к оси объема. Причем “вогнутость” может быть разной степени выраженности: от отдельных участков кривой (формы 4, 6, 8, см.рис.1) до полностью “вогнутой” (формы 7, 9, см.рис.1). “Выпуклые” и “прямолинейная” формы более часто определялись у молодых людей, а “вогнутые” — в старших возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. Зависимости формы отношений поток—объем и курения нами получено не было. Поэтому представляется вполне правомерным отнести разнообразие форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ за счет различий в физических параметрах легких и аппарата вентиляции в целом. Этот вывод

не противоречит сложившимся представлениям о зависимости межличностной варибельности показателей форсированного выдоха от соотношений податливости легких и крупных дыхательных путей, способа развития максимального усилия, а не от размеров легких [9—11]. Выявленное достаточно четкое повышение частоты “вогнутой” формы отношений поток—объем у людей старше 40 лет, а также наличие “выпуклых” форм у некоторых лиц старше 50 лет позволяют связать формирование “вогнутых” форм не просто с возрастом, а с возрастными изменениями в соединительной ткани. По существующим представлениям в механике дыхания эта ткань определяет жесткость стенок крупных дыхательных путей и легких в целом. Именно от ее упругости зависит устойчивость дыхательных путей и паренхимы легких к максимальному наружному давлению, развиваемому человеком в процессе форсированного выдоха [4]. Имеющаяся система представлений в механике дыхания не позволяет конкретно установить влияние изменений жесткости трахеи, крупных бронхов и легких в целом на форму отношений поток—объем форсированного выдоха. Дополнить их новыми измерениями невозможно, так как прямое измерение таких параметров недоступно. Изучение механизмов, приводящих к формированию различных форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ, представляется перспективным при проведении математического моделирования, которое все больше используется в физиологии.

Другой важный вывод, который следует из анализа варибельности формы отношений поток—объем у здоровых, состоит в следующем. Поскольку “вогнутая” форма кривой обнаружена у здоровых достаточно часто (у 52%), то наличие ее у человека без соответствующих анамнестических и клинических данных не позволяет однозначно связывать с патологическими изменениями в легких.

В ы в о д ы

1. Форма отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ у здоровых варьирует от подобной сфере до “вогнутой” к оси объема, что и определяет широкий диапазон значений МОС, особенно после выдоха 50% ФЖЕЛ.

2. Формирование той или иной формы кривизны отношений поток—объем связано с особенностями механических свойств легких (упругость дыхательных путей и паренхимы легких).

3. Наличие “вогнутых” форм отношений поток—объем у 52% здоровых обследованных не позволяет рассматривать такие формы как качественный диагностический признак патологических изменений механических свойств аппарата вентиляции.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аганезова Е.С., Лешукович Ю.В., Карцева Т.М. Распространенность и основные причины функциональных нарушений дыхания по результатам массового обследования населения // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С.111—117.
2. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Там же.— С.5—20.
3. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношений поток—объем и состояния объемов легких: Метод. рекомендации / Кузнецова В.К., Клемент Р.Ф., Котегов Ю.М. и др.— Л., 1988.
4. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.— Л.: Медицина, 1980.
5. Сильвестров В.П., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. и др. Качественный анализ кривых поток—объем спирографического исследования // Тер. арх.— 1988.— № 4.— С.97—105.
6. Black L.F., Offord K., Hyatt R.E. Variability in the maximum expiratory flow volume curve in asymptomatic smokers and in non-smokers // Am. Rev. Respir. Dis.— 1974.— Vol.110.— P.282—292.
7. Green M., Mead J., Hoppin F., Wohl M.E. Analysis of the forced expiratory maneuver // Chest.— 1973.— Vol.63.— P.335—365.
8. Knudson R.J., Slatin R.S., Lebowitz M.D., Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability and effects of age // Am. Rev. Respir. Dis.— 1976.— Vol.113.— P. 587—660.
9. Mead J. Analysis of the configuration of maximal expiratory flow-volume curves // J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise Physiol.— 1978.— Vol.44.— P.156—165.
10. Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximum flow, static recoil and vital capacity // Am. Rev. Respir. Dis.— 1980.— Vol.121.— P.339—342.
11. Tien Y.-K., Elliot E.A., Mead J. Variability of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves // J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. Exercise Physiol.— 1979.— Vol.46.— P.565—570.

В.К.Кузнецова, Е.С.Аганезова

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ГРАНИЦ НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ
ПАРАМЕТРОВ, РАССЧИТЫВАЕМЫХ ИЗ РЕГИСТРАЦИИ
ОТНОШЕНИЙ ПОТОК—ОБЪЕМ—ВРЕМЯ МАНЕВРА
ФОРСИРОВАННОЙ ЖИЗНЕННОЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ ВЫДОХА**

ГНЦ пульмонологии МЗ и МП России, Санкт-Петербург

**ESTIMATIONAL CRITERIAS OF NORMAL LIMITS OF CALCULATED FLOW—VOLUME
PARAMETERS DURING THE FORCED VITAL CAPACITY MEASUREMENT**

W.K.Kuznetsova, E.S.Aganezova

S u m m a r y

The reliability of estimational criterias of normal limits of flow—volume parameters was analysed on results of examination in 3544 healthy persons. During the analysis, preliminary elaborated criterias of estimation of parameter normal limits were used. The limits were defined at the level of the parameter variance ($M-1.64\sigma$) in healthy persons while converting it into the percent of predicted values. It was found, that this criteria provides the satisfactory diagnostic reliability for FVC, FEV₁, MEF₂₅, and MEF_{25—75}. As to MEF₅₀ and MEF₇₅, this criteria use may lead to the maldiagnosics in subjects having “concave” flow—volume curves. Due to variability of MEF in the second FVC half, the further diapason widening of normal values is irrational. The way based on simultaneous estimation of FVC, FEV₁, PEF, MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, and MEF_{25—75} changes is more preferable.

Р е з ю м е

Надежность критериев определения границ нормальных значений показателей, рассчитываемых из регистрации отношений поток—объем—время в процессе маневра ФЖЕЛ, была проанализирована при оценке результатов обследования 3544 практически здоровых людей. При анализе были использованы ранее разработанные в Центре критерии определения границы нормальных значений показателей, которая определяется на уровне ($M-1,64\sigma$) разброса показателя у здоровых при выражении его в % должных величин. Установлено, что для ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅ и СОС_{25—75} этот критерий обеспечивает достаточную диагностическую надежность. Но при оценке МОС₅₀ и МОС₇₅ его использование может приводить к диагностике уменьшения показателя у здоровых, имеющих “вогнутые формы отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ на участке падения потока. Поскольку из-за известной большой межиндивидуальной вариабельности МОС второй 1/2 ФЖЕЛ дальнейшее расширение диапазона их нормальных значений нерационально, то более оправданной является оценка результатов теста ФЖЕЛ на основе одновременного определения выраженности изменений величин ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ и СОС_{25—75}.

В настоящее время в ГНЦ пульмонологии разработана и прошла апробацию система должных величин для основных показателей, получаемых при регистрации потока—объема—времени в процессе маневра форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [3]. Эта система утверждена Управлением по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники и издана в качестве официального документа [2]. Одновременно были предложены критерии оценки границ нормальных значений показателей и градаций отклонения от них [4]. Введение “границы нормальных значений” требует резкого разделения нормальных и патологических значений. Поскольку на практике имеет место плавный постепенный переход от нормы к патологии, достичь такого разделения с

достаточной точностью трудно. Но именно этот прием крайне необходим для характеристики результатов функционального исследования, так как одна из наиболее важных диагностических его задач — выявление так называемых “начальных” нарушений, свойственных ранним стадиям заболеваний. Поэтому мы решили проанализировать надежность критериев на основе результатов исследования достаточно большой группы здоровых. Принимая во внимание трудность в установлении “границ нормальных значений”, которую представляет выраженная межиндивидуальная вариабельность показателей, в значительной степени определяемая разнообразием форм отношений поток—объем маневра ФЖЕЛ [5], при проведении этого анализа мы учитывали форму графика поток—объем.

Средние значения показателей (% от должных величин) у обследованных здоровых ($M \pm m$)

Показатель	Форма отношений			
	1	2	3	4
ФЖЕЛ	106±0,7	102±0,5	103±0,4	102±0,8
ОФВ ₁	108±0,8	103±0,4	100±0,4	88±0,5
ПОС	114±1,0	101±0,6	119±0,7	110±0,8
МОС ₂₅	105±1,0	102±0,6	108±0,7	85±0,9
МОС ₅₀	112±1,1	97±0,7	90 ±0,6	59±0,6
МОС ₇₅	107±1,6	94±1,0	71±0,6	49±0,6
СОС _{25—75}	127±1,5	114±0,9	101±0,8	70±0,7

Пр и м е ч а н и е. Здесь и далее формы отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ обозначены соответственно рис.1; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПОС — пиковая объемная скорость; МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ — максимальная объемная скорость после выдоха 25, 50 и 75% ФЖЕЛ; СОС_{25—75} — средняя объемная скорость в процессе выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ.

— 1596 (45%). “Патологически вогнутая” форма была установлена у 427 (12%) человек. Такое распределение форм отношений поток-объем у обследуемой группы здоровых еще раз продемонстрировало сложность выделения границ нормальных значений показателей, так как примененная нами система должных величин [5], как и практически все известные в настоящее время, была разработана для наиболее редко встретившейся формы — “прямолинейной”.

Средние значения основных показателей соответственно выделенным группам представлены в табл.1. Как и следовало ожидать, при “выпуклой” форме скоростные показатели, рассчитываемые из второй фазы маневра ФЖЕЛ (после достижения ПОС), были больше по сравнению с другими формами. У лиц с этой формой наибольшими были также величины ФЖЕЛ и ОФВ₁. Для группы с “прямолинейной” формой была характерна близость значений всех показателей к 100% от должной величины. Исключением были показатели СОС_{25—75}, которые существенно превышали этот предел. Группа здоровых с “вогнутыми” формами отличалась выраженным понижением значений МОС второй половины маневра не только по сравнению с другими группами, но и с должными величинами: они были значительно меньше 100%. Заслуживает внимания и то, что ПОС при “вогнутых” формах была больше, чем при “прямолинейной” или “выпуклой” формах. Группа с “патологически вогнутой” формой кривых характеризовалась существенно меньшими величинами всех показателей, за исключением ФЖЕЛ, которая мало отличалась от значений при “прямолинейной” форме. Надо отметить, что и в этой группе средние значения всех показателей не обнаружили выраженного, диагностически значимого, снижения.

В разработанной схеме критериев оценки основных показателей [4] границы нормальных значений были

В процессе проведения массового обследования населения некоторых районов Санкт-Петербурга 3544 человека были признаны практически здоровыми. Обследование включало заполнение специальной анкеты, направленной на выявление заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы; осмотр терапевта и изучение амбулаторной медицинской документации. К здоровым относили тех обследованных, у которых в анамнезе отсутствовали какие-либо заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, частота простудных заболеваний составляла не более 2 раз в год и при физикальном обследовании не обнаруживали какой-либо патологии. Курение не являлось противопоказанием к отнесению обследуемого к практически здоровым лицам. Работавшие в условиях профессиональной вредности при формировании этой группы были исключены.

В результате такого отбора изучаемую группу составили пациенты в возрасте от 20 до 70 лет — 1743 мужчины и 1801 женщина. Лица в возрасте 20—29, 30—39 и 40—49 лет составили 26, 27 и 21% соответственно; старше 50 лет — 18% и старше 60 — 8%, что вполне объяснимо патологией сердечно-сосудистой системы в этом возрасте. Исследование механических свойств аппарата вентиляции на основе регистрации отношений поток-объем-время в процессе маневра ФЖЕЛ выполнялось на аппарате Пневмоскрин-П (фирма “Э.Егер”, ФРГ). Данные оценивались при помощи системы должных величин, разработанных ранее в Центре [3]. Обследование проводилось специально обученным персоналом с соблюдением требований стандартизации методики проведения исследования, выполнения требуемых маневров и необходимого числа воспроизводимых попыток и т.д. [5].

Ранее нами у здоровых были выявлены три основные формы графика отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ на участке снижения потока от точки пика до конца выдоха (рис.1, формы 1,2,3): “выпуклая”, “прямолинейная” и “вогнутая” по отношению к оси объема [6]. Так как не только скоростные, но объемные и временные показатели у здоровых существенно различались в зависимости от формы графика поток-объем, мы разделили всех обследованных на соответствующие группы. Принимая во внимание, что диагностическое значение имеет снижение потока во второй половине ФЖЕЛ, мы выделили в отдельную группу лиц со столь выраженной вогнутостью графика отношений поток-объем, что визуально эти кривые воспринимались как патологические (“патологически вогнутая” — см. рис.1, форма 4). Следуя этим критериям, 1-ю группу составили 916 (26%) человек, 2-ю — 605 (17%) и 3-ю

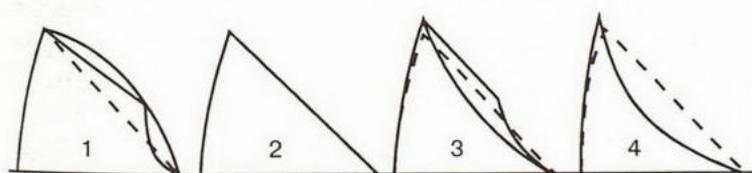


Рис.1. Выделенные формы кривых отношений поток-объем-время маневра ФЖЕЛ у обследованных здоровых. Пояснения в тексте.

Градации нормальных значений и снижения показателей, рассчитываемых из маневра ФЖЕЛ (% от должных величин)

Показатель	ГРАДАЦИЯ			
	больше нормы	норма	условная норма	очень легкое снижение
ФЖЕЛ	113/114	89/86	81/76	75/71
ОФВ ₁	112/114	88/86	80/77	75/72
ПОС	116/117	84/83	70/72	66/63
МОС ₂₅	118/120	82/80	70/67	61/59
МОС ₅₀	123/124	77/76	63/61	53/51
МОС ₇₅	128/127	72/73	55/55	41/42
СОС ₂₅₋₇₅	121/126	79/74	66/58	66/58

Примечание. Числитель — данные для мужчин, знаменатель — для женщин. В каждой градации приведены значения начала ее диапазона.

установлены на основе разброса σ их значений у здоровых (табл.2). Диапазон собственно нормы был установлен в пределах $M \pm 1\sigma$, нижняя граница нормальных значений, исходя из одностороннего, диагностически значимого изменения изучаемых показателей (уменьшения), была определена на уровне $M - 1,64\sigma$. В пределах нормы была выделена зона пограничных значений, "условной нормы", в диапазоне от $(M - 1\sigma)$ до $(M - 1,64\sigma)$. Значения показателя, превышающие должную величину больше, чем на $M + 1\sigma$, расцениваются как существенно увеличенные, "больше нормы". За ее пределами, в области значений меньше $M - 1,64\sigma$, градации отклонения от нормы были установлены на основе σ повторяемости. Объем каждой градации составляет $1,64\sigma$ повторяемости каждого показателя у здоровых. Повторяемость в данном случае была использована исходя из того, что она является диапазоном изменений вследствие случайных влияний как приборных, так и физиологических факторов. Поэтому изменение показателя больше, чем на $1,64\sigma$ повторяемости, позволяет считать его не случайным, так как оно перекрывает уровень случайных воздействий. Наибольшая ценность этого подхода проявляется при оценке результатов исследования в динамике. Применение этого критерия позволило увеличить количество градаций изменений показателей так, что, с одной стороны, представилась возможность более детально оценивать степень нарушений, а с другой — появилась основа для разработки алгоритмов автоматизированной оценки результатов исследования в целом. Формулы должных величин были разработаны отдельно для мужчин и женщин, и поэтому вследствие различия их σ регрессии уровни и диапазоны градаций несколько различаются для мужчин и женщин. Для большинства показателей эта разница невелика, но широкое применение компьютерной техники значительно упрощает практическое пользование этой таблицей.

С целью уточнения диагностического значения критериев определения границ нормальных значений отдельных показателей, приведенных в табл.2, мы провели их индивидуальную оценку. При этом мы выделяли только те значения, которые могли быть оценены как "очень легко" и более сниженные (Градация "условная норма" относилась к категории нормы).

По отношению к общему числу обследованных здоровых отклонения от нормальных значений ФЖЕЛ были установлены у 26 (0,7%) человек, ОФВ₁ — у 113 (3,2%), уменьшение ПОС — у 1 человека, МОС₂₅ — у 95 (2,6%), МОС₅₀ — у 318 (8,9%), МОС₇₅ — у 375 (10,7%) и СОС₂₅₋₇₅ — 179 (5%) человек. Учитывая большой объем выборки можно считать, что использованные критерии границы нормы для ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅ и СОС₂₅₋₇₅ обеспечивают достаточную надежность. Изменения же МОС₅₀ и МОС₇₅ были выявлены уже у каждого десятого из обследованных. При существующем представлении о возможности диагностики нарушений в случае снижения только этих показателей данный факт требует уточнения. Поэтому мы проанализировали частоту отклонения отдельных показателей в выделенных группах с разными

формами графиков отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ; результаты этой оценки в табл.3.

В группах с "выпуклыми" и "прямолинейными" формами отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ отклонения за пределы нормальных значений показателей встретились крайне редко. В группе обследованных с "вогнутыми" формами графиков частота отклонения от нормы ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПОС мало отличалась от предыдущих групп, но снижение скоростных показателей, как и следовало ожидать, наблюдалось гораздо чаще. Так, снижение МОС₇₅ было установлено в 11% случаев, почти в 3 раза реже было выявлено уменьшение МОС₅₀, а уменьшение СОС₂₅₋₇₅ встретилось в единичных случаях. Эти данные свидетельствуют, что при использовании разработанных в

Т а б л и ц а 3

Частота (%) выявления отклонения от нормальных значений показателей в зависимости от формы отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ

Показатель	Форма отношений			
	1	2	3	4
ФЖЕЛ	0,3	1,0	0,3	3,5
ОФВ ₁	0,3	1,0	0,9	21,0
ПОС	—	—	—	0,2
МОС ₂₅	—	—	0,3	21,0
МОС ₅₀	—	—	3,9	60,0
МОС ₇₅	0,9	1,0	11,0	68,0
СОС ₂₅₋₇₅	0,1	—	1,9	35,0
<i>n</i>	916	605	1596	427

Примечание. *n* — число наблюдений.

нашем Центре критериев для оценки показателей, получаемых у здоровых с “вогнутыми” формами графиков поток-объем, почти в 3 раза чаще выявляется снижение $МОС_{75}$, чем $МОС_{50}$ (при практическом отсутствии отклонений от нормы $СОС_{25-75}$). Для группы с “патологически вогнутой” формой отношений были характерны уже более частые отклонения за границы нормы практически всех показателей, за исключением ФЖЕЛ и ПОС, случаи уменьшения которых были редки. Надо отметить, что в этой группе уже достаточно часто наблюдалось уменьшение $ОФВ_1$, а $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ были снижены более чем в половине случаев. В то же время и в этой группе снижение $СОС_{25-75}$ выявили почти в 2 раза реже, чем $МОС$ второй половины ФЖЕЛ. Представленные данные, следовательно, показывают, что отклонения от нормы отдельных показателей, рассчитываемых из маневра ФЖЕЛ, на основе использованных критериев практически были установлены только у здоровых, имеющих “вогнутые” формы графиков поток-объем. Причем отклонения от нормы обнаруживали в основном $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$, а изменения $СОС_{25-75}$ были более редкими.

Если исходить из широко принятого положения, что снижение $МОС$ второй половины ФЖЕЛ позволяет установить ухудшение проходимости дыхательных путей, то такой диагноз может быть примерно у 10% здоровых лиц, включенных в группу с “вогнутыми” формами отношений, и у 60% — с “патологически вогнутой” формой. По сравнению с общим числом обследованных это превышает 10%, что уже достаточно много для выборки здоровых. В то же время, если для большинства здоровых характерна “вогнутая” форма отношений, то столь однозначный подход к оценке результатов исследования представляется не совсем обоснованным. В этих условиях необходимо также учитывать, что $СОС_{25-75}$ была снижена почти в 2 раза реже, чем $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$. Исходя из этих соображений, мы провели индивидуальную оценку всего комплекса изучаемых показателей у каждого человека. Заключение о возможных нарушениях проходимости дыхательных путей однозначно давали в тех случаях, когда имело место снижение $ОФВ_1$ при сопутствующем снижении других скоростных показателей. (Поскольку снижение ФЖЕЛ больше, чем “очень легкое”, не было выявлено ни в одном случае, то вариантов снижения $ОФВ_1$ и $МОС$ из-за уменьшения ЖЕЛ не встретилось). Аналогично расценивали вариант, когда значения $ОФВ_1$ находились в пределах “условной нормы”, а $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$ были снижены в большей степени. Подобным же образом расценивали и варианты, когда значения $ОФВ_1$ находились в нижнем пределе границы “нормы”, а изменения $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$ были выраженными и соответствовали большим изменениям, чем “очень легкие”. Варианты со снижением только $МОС_{75}$ при неизмененных остальных показателях относились к градации “условной нормы” или даже “нормы”. В случае, если $ОФВ_1$ не был изменен, а имело место снижение $МОС_{50}$, $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$, то в зависимости от выраженности их изменений могло быть

сделано заключение о наличии “очень легких” и даже “легких” нарушений. Если же определялось незначительное снижение только $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ без изменения $СОС_{25-75}$, то выносили заключение о том, что показатели находятся в пределах “условной нормы”. Результаты такой оценки показаны на рис.2.

В группах с “выпуклой” и “прямолинейной” формами отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ нарушений не было выявлено ни в одном случае и только 6% обследованных, включенных в эти группы, можно было отнести к категории “условной нормы”. Среди лиц с “вогнутой” формой отношений также не было выявлено нарушений, но уже у 22% из них была установлена “условная норма”. В группе с “патологически вогнутой” формой “норма” по всем показателям была установлена только у 10% включенных в нее людей, “условная норма” — у 43%. Почти у половины (47%) лиц этой группы были определены “очень легкие” и “легкие” нарушения. По отношению ко всем обследованным число лиц, у которых диагностированы нарушения проходимости дыхательных путей, составило 5,4%. Столь небольшое количество установленных нарушений среди отобранных “практически здоровых” людей свидетельствует о надежности разработанных в ГНЦ пульмонологии (Санкт-Петербург) критериев определения отклонений от нормы результатов, получаемых в процессе маневра ФЖЕЛ.

Надо отметить, что представленный материал еще раз продемонстрировал сложность проведения индивидуальной оценки результатов функционального исследова-

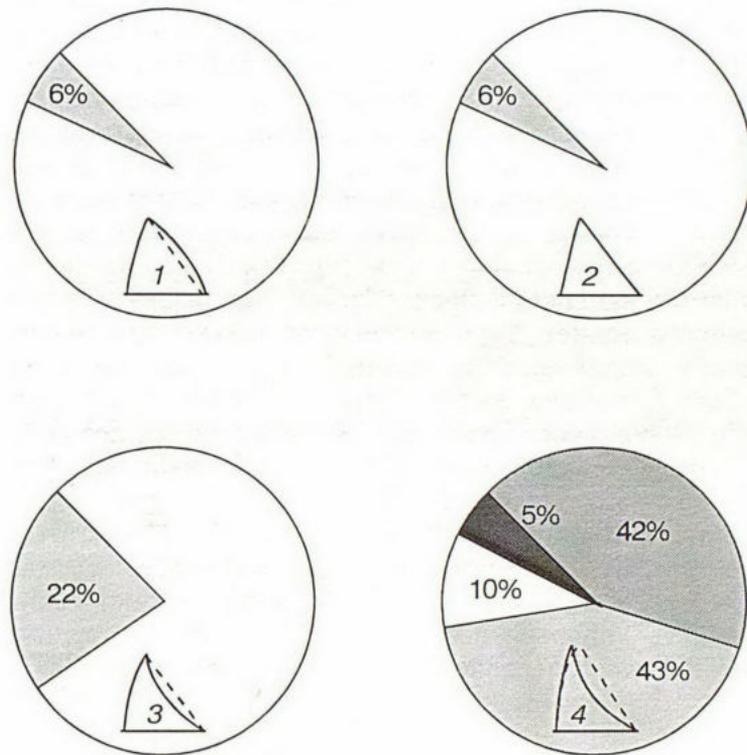


Рис.2. Распределение (%) заключения о состоянии проходимости дыхательных путей у обследованных здоровых в зависимости от формы отношений поток-объем форсированного выдоха.

Светлая часть — нарушения отсутствуют, светло-серая часть — показатели в пределах условной нормы, темно-серая часть — легкие нарушения, темная часть — умеренные нарушения. 1—4 — форма кривых отношений поток-объем-время.

дования, которая связана с достаточно широкой вариабельностью параметров маневра ФЖЕЛ у здоровых. Выявление у большинства здоровых "вогнутых" форм отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ не позволяет связывать такую форму кривой с патологическими изменениями в легких. В то же время наличие у 12% обследованных здоровых резко вогнутых кривых, воспринимаемых как "патологически вогнутые", побуждает рассмотреть два аспекта проблемы. Во-первых, изолированное снижение МОС₅₀ и МОС₇₅ без оценки правильности выполнения маневра и одновременной оценки других показателей нельзя рассматривать как достаточное основание для заключения о наличии в данном случае нарушений. Если не следовать этому правилу, то может быть получена существенная гипердиагностика нарушений, особенно при массовых обследованиях. Так, в некоторых исследованиях было установлено, что группы людей со снижением МОС₅₀ и/или МОС₇₅ без соответствующих клинических симптомов, которые не удавалось выявить даже при расширенном дообследовании, могут составлять до 20,7% [1].

Другим важным вопросом является правомерность включения в категорию "здоровых" тех 192 человек (5,4% от общего числа обследованных), у которых были диагностированы "очень легкие" и "легкие" нарушения проходимости дыхательных путей. Отсутствие в сложившейся системе представлений о механике форсированного выдоха четких знаний о влиянии изменений (в пределах известного диапазона значений у здоровых) отдельных физических параметров аппарата вентиляции на формирование конкретной формы отношений поток-объем маневра ФЖЕЛ не позволяет определить точный предел допустимой "вогнутости" графика. В то же время достаточно широкий диапазон нормальных значений сопротивления потоку воздуха, оказываемого дыхательными путями, податливости легких и устойчивости их к деформации при форсированном выдохе позволяет предположить возможность наличия у здоровых резко вогнутых к оси объема форм графика поток-объем. Недоступность прямых измерений предполагает, что решение этого вопроса может быть достигнуто только при проведении модельных построений. При существующем объеме физиологических знаний окончательное представление о состоянии здоровья этих лиц может быть принято только после углубленного клинко-лабораторного дообследования. Но в любом случае выявление пограничных с границей нормы результатов теста ФЖЕЛ не позволяет рассматривать их как следствие патологических изменений механических свойств аппарата вентиляции без соответствующих клинко-анамнестических и других данных.

В ы в о д ы

1. Определение нижней границы нормальных значений показателей, получаемых при проведении теста ФЖЕЛ, в пределах $M-1,64\sigma$ их значений у здоровых (% от должных величин) обеспечивает достаточную диагностическую надежность при оценке ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅ и СОС₂₅₋₇₅. Применение этого же критерия для оценки МОС₅₀ и МОС₇₅ может приводить к диагностике уменьшения показателя у здоровых, демонстрирующих "вогнутые" формы отношений поток-объем на участке снижения потока.

2. Оценка результатов теста ФЖЕЛ, особенно при диагностике начальных, пограничных с нормой нарушений, должна проводиться по комплексу показателей с одновременной оценкой ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅.

3. Сочетание уменьшения МОС₅₀ и/или МОС₇₅ со снижением СОС₂₅₋₇₅ при отсутствии достоверных изменений других показателей может оцениваться как "очень легкие" и "легкие" нарушения. Изолированное же уменьшение МОС₅₀ и/или МОС₇₅ более рационально относить к категории "условной нормы".

4. Незначительные по выраженности нарушения, выявляемые при оценке результатов теста ФЖЕЛ, могут быть расценены как следствие патологических изменений механических свойств аппарата вентиляции только при подтверждении их со стороны клинко-лабораторных данных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аганезова Е.С., Лешукович Ю.В., Карцева Т.М. Распространенность и основные причины функциональных нарушений дыхания по результатам массового обследования населения // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С.111—117.
2. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А., Котегов Ю.М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. — Л.: ВНИИП, 1986.
3. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С.5—20.
4. Клемент Р.Ф., Аганезова Е.С., Котегов Ю.М. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров кривой форсированного выдоха // Там же.— С.20—27.
5. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношений поток-объем и состояния объемов легких: Метод. рекомендации / Кузнецова В.К., Клемент Р.Ф., Котегов Ю.М. и др.— Л., 1988.
6. Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. Межиндивидуальные различия формы отношений поток-объем маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха у здоровых людей // Пульмонология.— 1996.— № 1.— С..

А.В.Черняк, Н.П.Княжеская, Н.А.Болошина, А.С.Соколов, Т.Л.Пашкова,
А.Г.Чучалин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ САЛЬМЕТЕРОЛА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, кафедра госпитальной терапии РГМУ, Москва

THE EFFICIENCY OF CHRONIC TREATMENT WITH SALMETEROL IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.V.Cherniack, N.P.Kniazheskaya, N.A.Boloshina, A.S.Sokolov, T.L.Pashkova, A.G.Chuchalin

S u m m a r y

The efficiency of chronic treatment with salmeterol was estimated in 11 patients with mild and moderate bronchial asthma in remission stage. Salmeterol was unhaled via a diskhaler (*Glaxo Gmbh, Bad Oldesloe, Germany*) in dose of 50 mkg/puff twice a day during 4 weeks.

After regular treatment with salmeterol in patients with asthma, it was found significant increase in pulmonary function parameters (6.0% in FVC, 6.5% in FEV₁, 9.0% in FEF₂₅, 40.9% in sGaw, and 20.8% decrease in RV) and airways hystamin sensitivity decrease (the increase of PD₂₀ logarithmic value in 0.6 mg/ml, $p < 0.05$). That corresponds to the PD₂₀ increase at 2.87 times in average. During the whole treatment period, the stable remission was noted in the patients.

During the prolonged use, salmeterol is high effective remedy for patients with mild and moderate bronchial asthma.

Р е з ю м е

Эффективность сальметерола оценивали у 11 больных бронхиальной астмой легкой степенью тяжести в стадии нестойкой ремиссии. Пациенты ингалировали сальметерол (*Glaxo Gmbh, Bad Oldesloe, Германия*) в виде сухой пудры через дискхалер 2 раза в сутки по 50 мкг в течение 4 недель.

После регулярного приема сальметерола у больных бронхиальной астмой отмечалось достоверное улучшение показателей ФВД (увеличение ФЖЕЛ на 6,0%, ОФВ₁ на 6,5%, FEF₂₅ на 9,0%, sGaw на 40,9% и снижение RV на 20,8%) и снижение чувствительности дыхательных путей к гистамину (увеличение значения логарифма ПК₂₀ на 0,6 мг/мл, $p < 0,05$). Это соответствует увеличению ПК₂₀ к гистамину в среднем в 2,87 раза. В течение всего периода у пациентов поддерживалась стойкая ремиссия.

Сальметерол при длительном приеме является высокоэффективным средством у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести.

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой, которая занимает значительное место среди болезней органов дыхания, составляя, по данным разных авторов, от 5 до 10% [5,6,9,25,29]. При этом, несмотря на достижения в лечении этого серьезного заболевания, сохраняется тенденция роста смертности и инвалидности [1,7,10,11]. По мнению ряда авторов, в патогенезе бронхиальной астмы основную роль играет воспаление и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (*airway hyperresponsiveness*) [2,5,6]. Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы, подавление воспалительной реакции является существенной частью терапии. В то же время неясными остаются некоторые механизмы действия доступных противоастматических лекарств, которые условно могут быть разделены на бронходилататоры

(β -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины) и противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды).

В настоящее время некоторые авторы считают целесообразным назначение противовоспалительных средств, отказываясь от традиционно используемых бронходилататоров, в том числе и β_2 -агонистов. По их мнению β_2 -агонисты не оказывают воздействия на процесс воспаления [9,16,28]. За счет быстрого купирования клинических проявлений астмы эти препараты лишь маскируют лежащий в основе воспалительный процесс, и акцент в астматической терапии на β_2 -агонисты может привести к росту смертности от бронхиальной астмы [9]. Другие авторы, напротив, считают, что, кроме мощного бронходилатационного действия, β_2 -агонисты подавляют выброс медиаторов из эффекторных клеток воспаления [8,13,14,15], усиливают муко-

цилиарный транспорт [15,27,37] и таким образом опосредованно влияют на процесс воспаления [18,31].

Изложенные выше проблемы и определили цель нашего исследования — оценить эффективность сальметерола у больных бронхиальной астмой среднего и легкого течения при 4-недельном приеме.

Изучение эффективности сальметерола проводилось на базе НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ. Обследовано 11 (6 мужчин и 5 женщин) амбулаторных больных бронхиальной астмой различного генеза, легкой степени тяжести в стадии нестойкой ремиссии в возрасте 15—57 лет (средний возраст $37,9 \pm 4,0$ года). Длительность заболевания у наблюдавшихся пациентов варьировала в широких пределах — от 1 до 18 лет (средняя продолжительность заболевания $4,4 \pm 1,7$ года). Пациентов, применявших пероральные или ингаляционные кортикостероиды или другие противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия), в исследование не включали. Таким образом, были обследованы больные, эпизодически принимающие только ингаляционные бронходилататоры (селективные симпатомиметики короткого периода действия).

Абсолютными противопоказаниями считали электрокардиографические признаки ишемии миокарда, постинфарктный кардиосклероз, артериальную гипертензию или инсульт в анамнезе (менее 3 месяцев).

Критериями эффективности препарата были индивидуальные карты самоконтроля, данные функции внешнего дыхания (ФВД) и результаты провокационных тестов. Для оценки ФВД проводили анализ кривой поток-объем (КПО), показателей спирометрии, общей бодиплетизмографии (ОПГ) с использованием оборудования для изучения кардиореспираторной системы и программного обеспечения фирмы "Sensor-Medics, The CardioPulmonary Care Company", США. Все измерения газовых объемов регистрировались в системе *BTPS*.

Исследование выполняли в хорошо проветренном помещении в утренние часы. Пациенты приходили в лабораторию в одно и то же время (9.15) натощак и в комфортной одежде, спокойно сидели в течение пятнадцати минут, и в 9.30 начиналось обследование. За 12 часов до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. Измерения проводились в вертикальном сидячем положении с использованием носового зажима. При анализе спирометрии учитывали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1), пиковый экспираторный поток (PEF), форсированные экспираторные потоки на различных уровнях FVC (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75}), максимальный среднеэкспираторный поток (FEF_{25-75}). С помощью ОПГ определяли общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ОО), а также аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (R_{aw}), специфическую удельную проводимость дыхательных путей ($sGaw$). Оценку результатов проводили при сопоставлении полученных данных с должными величинами [3].

При наличии у пациента удовлетворительных показателей легочной функции ($FEV_1 > 60\%$) [4] проводили

гистаминовый провокационный тест. Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение FEV_1 на 20% ($ПК_{20}$). У всех пациентов получили ответ на гистаминовую провокацию при $ПК_{20} < 8$ мг/мл.

В гистаминовом провокационном тесте использовались гистаминовые растворы двойной концентрации (0,03—8,0 мг/мл), в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор, приготовленный из сухого порошка *PBS buffer (EIA "Roche" Co Ltd, Switzerland)*. Для приготовления гистаминового раствора использовали порошок гистамин дифосфата (ГДФ) ("*Sigma Chemical Company*", USA). Гистаминовый провокационный тест проводили по методу непрерывного нормального дыхания по стандартам Европейского респираторного общества [4,21]. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test 1 ("Paul Ritzau Pari-Werk GmbH", Germany)* с производительностью 0,12 мл/мин. FEV_1 измеряли перед провокацией и через 30 и 90 с после каждой ингаляции с помощью *Mass Flow Sensor ("Sensor-Medics", USA)*. Тест прекращался, когда FEV_1 снижался на 20% или более от базового значения, или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение принимали наименьшее из измеренных, технически удовлетворительных [23] значений FEV_1 через 30 или 90 с после ингаляции растворителя. Процент падения FEV_1 при реакции на гистамин вычислялся по формуле:

$$R = \frac{\text{Наим. после р-ств. } FEV_1 - \text{наим. после теста } FEV_1}{\text{Наим. после растворителя } FEV_1} \cdot 100$$

Результаты выражались значениями $ПК_{20}$. $ПК_{20}$ вычисляли линейной интерполяцией между двумя последними точками, в соответствии с формулой [19]:

$$ПК_{20} = 10^{\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{(R_2 - R_1)}}, \text{ где}$$

C_1 = предпоследняя концентрация (<20% снижение FEV_1),
 C_2 = последняя концентрация (>20% снижения FEV_1),

R_1 = % падения FEV_1 после C_1 ,

R_2 = % падения FEV_1 после C_2 .

После такого обследования назначали курс терапии сальметеролом ("*Glaxo GmbH*", Германия). Пациенты ингалировали сальметерол в виде сухой пудры через дискхалер 2 раза в сутки по 50 мкг (100 мкг/сутки) с интервалом в 12 часов в течение 4 недель.

Через 4 недели после начала приема ингаляционного сальметерола в 9.30 повторяли провокационный тест с гистамином, предварительно проводя оценку легочной функции. В течение всего исследования пациенты вели индивидуальные карты самоконтроля. Регистрировали побочные эффекты (головная боль, сердцебиение, тремор), проводили оценку эффективности терапии пациентом и врачом.

С целью определения протективного эффекта сальметерола на индуцированную гистамином бронхоконстрикцию мы преобразовали данные как логарифм $ПК_{20}$. Достоверность изменения показателей ФВД

Изменение параметров ФВД (% должн.) после длительного приема сальметерола

Параметр	До лечения	После лечения
FVC	118,5±4,6	124,5±4,1**
FEV ₁	97,6±5,0	104,2±4,0**
FEF ₂₅₋₇₅	63,2±9,0	64,5±5,3
FEF ₂₅	88,1±9,7	97,1±8,1*
FEF ₅₀	69,3±9,4	71,3±6,2
FEF ₇₅	53,5±10,2	49,7±4,6
PEF	94,6±7,0	101,5±4,7
RV	122,1±10,3	101,3±8,7**
TLC	115,2±5,0	113,4±5,2
Raw	120,3±13,5	100,4±8,4
sGaw	115,4±18,3	156,3±17,5*

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

щает антигениндуцированное высвобождение гистамина из ткани легкого человека в течение длительного периода (до 20 ч) [12,26].

В ы в о д

Сальметерол обладает мощным бронходилатационным действием, уменьшает гиперреактивность дыхательных путей, что обуславливает его высокую эффективность при длительном приеме у больных бронхиальной астмой легкого течения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кируша В.П., Трубкина Н.Н., Вишняков Н.И. Организация и некоторые результаты лечения больных бронхиальной астмой в Вологодской области // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.81—84.
2. Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.78.
3. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Там же.— 1993.— Приложение.— С.6—44.
4. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей. // Там же.— С.60—86.
5. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В. Бронхиальная астма: трудные и нерешенные проблемы // Тер. арх.— 1991.— № 5.— С.74—78.
6. Чучалин А.Г. // Бронхиальная астма. Сальбутамол / Под ред. А.Г.Чучалина, И.Хамида.— М.:ФАРМЕДИНФО, 1992.— С.4—66.
7. Abramson M., Bowes G. Asthma death: Where now? // Med. J. Austr.— 1991.— Vol.154, №1.— P.12—13.
8. Baker A.J., Fuller R.W. Anti-inflammatory effect of salmeterol on human alveolar macrophages // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.141, №4.— P.A394.
9. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial responsiveness and asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.1013—1026.
10. Benatar S.R. Fatal asthma // N. Engl. J. Med.— 1986.— Vol.314.— P.423—429.
11. Burney P.G.I. Asthma mortality in England and Wales: evidence for a further increase // Lancet.— 1986.— Vol.2.— P.323—326.
12. Butchers P.R., Vardey C.J., Johnson M. Salmeterol: a potent and long acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung // Br.J.Pharmacol.— 1991.— Vol.104.— P.672—676.
13. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by antiallergic drugs and salbutamol // Ibid.— 1987.— Vol.90, № 2.— P.421—429.

логарифма ПК₂₀ после регулярной терапии сальметеролом по сравнению с данными до лечения анализировали с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли доверительным интервалом более 95%.

Показатели ФВД до начала лечения сальметеролом и после проведения лечения в течение 4 недель в дозе 100 мкг/сутки представлены в таблице.

Среднее значение логарифма ПК₂₀ до начала лечения и через 4 недели после регулярного приема сальметерола составило 0,49±0,51 и 0,11±0,51 мг/мл соответственно ($p < 0,05$). Анализ данных ФВД показал, что у больных бронхиальной астмой легкого течения через 4 недели терапии ингаляционным сальметеролом выявлена положительная динамика всех показателей с достоверным увеличением FVC на 6,0%, FEV₁ на 6,5% ($p < 0,01$), FEF₂₅ на 9,0%, sGaw на 40,9% ($p < 0,05$) и снижением RV на 20,8% ($p < 0,01$). На фоне регулярной терапии логарифм ПК₂₀ к гистамину достоверно увеличился на 0,60±0,27 мг/мл ($p < 0,05$), что соответствует увеличению ПК₂₀ в среднем в 2,87 раза (от 0,7 до 11).

В течение всего периода наблюдения у пациентов сохранялось состояние ремиссии. При анализе индивидуальных карт самоконтроля у 8 больных обнаружено заметное улучшение самочувствия, у 2 больных изменений не наблюдали, у 1 больного было зарегистрировано некоторое ухудшение состояния на короткий период, связанное с перенесенным простудным заболеванием. Побочные эффекты у всех пациентов не зарегистрированы.

На основании проведенного исследования выявлено, что критериями эффективности сальметерола у больных бронхиальной астмой легкого течения при регулярном применении в течение 4 недель является достоверное улучшение показателей ФВД и снижение чувствительности дыхательных путей к гистамину.

Эффективность β_2 -агонистов при однократном приеме у больных бронхиальной астмой известна. Препараты этой группы являются мощными бронходилататорами и снижают гиперреактивность бронхов, увеличивая порог чувствительности дыхательных путей к различным раздражителям. Было также показано, что однократный прием сальметерола оказывает защитное действие в течение 12 часов при провокации холодным воздухом [22], метахолином [17].

Несмотря на эффективность β -агонистов при однократном приеме, в некоторых работах показано, что в результате их длительного регулярного применения чувствительность дыхательных путей к различным раздражителям у больных бронхиальной астмой не только не снижается, но даже увеличивается [20,21].

Достоверное снижение чувствительности дыхательных путей к такому раздражителю, как гистамин, после 4-недельной регулярной терапии сальметеролом, вероятно, связано с тем, что помимо основного бронходилатирующего эффекта, действие сальметерола может быть опосредованным. При исследовании *in vitro* сальметерол подавляет высвобождение тромбосана В из альвеолярных макрофагов [8], предотвра-

14. Church M.K., Young K.D. The characteristics of inhibition of histamine release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine // Br. J. Pharmacol.—1983.— Vol.78, № 4.— P.671—769.
15. Cochrane G.M. Bronchial asthma and the role of β_2 -agonists // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.66—70.
16. Cockcroft D.W., Murdock K.Y. Comparative effects of inhaled selbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.79, №5.— P.734—740.
17. Derom E.Y., Pauwels R., Van der Straeten M. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours // Ibid.— 1992.— Vol.89.— P.811—815.
18. Holgate S.T., Kay A.B. Mast cells, mediators and asthma // Clin.Allergy. - 1985.— Vol.15, № 3.— P.221—234.
19. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method (Laboratory Procedure and Standardisation. AB Draco) — Lund, 1991.
20. Kerrebijn K.F., Van Essen-Zandvliet E.E.M., Neijens H.J. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and β -agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma // J.Allergy Clin.Immunol.— 1987.— Vol.79.— P.653—659.
21. Kraan J., Koeter G.H., Van der Mark T.W., Sluiter H.J., de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline // Ibid.— 1985.— Vol.76.— P.628—636.
22. Malo J.I., Cartier A., Ghezzi H., Trudeau C., L'Archeveque J. Duree de l'effet bronchoprotecteur du salmeterol dans l'asthme induit par l'hyperventilation d'air froid sec // Rev.Mal.Respir.— 1992.— Vol.9.— P.R19—R21.
23. Quanjer Ph.H., Tammeling G.I., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur.Respir.J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
24. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., O'Byrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.-L. Airway responsiveness // Ibid.— Suppl.6.— P.55—64.
25. Thom T.I. International Comparisons in COPD Mortality // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140, № 3.— P.27—34.
26. Twentyman O.P., Finnerty J.P., Harris A. et al. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol // Lancet.— 1990.— Vol.336, № 8727.— P.1338—1342.
27. Urbanek R. Allergy and asthma // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.263—267.
28. Van Bever H.P., Desage K.M., Stevena W.I. The effect of inhaled fenoterol, administered during the late asthmatic reaction to house dust mite // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol.85, № 4.— P.700—703.
29. Viegi G., Paoletti P., Prediletto R. et al. Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy // Eur. Respir. J.— 1988.— Vol.1.— P.311—318.
30. Williams I.P., Phipps R.J., Wright N.I. et al. Sympathomimetic agonists stimulate mucus secretion into human bronchi // Thorax.— 1981.— Vol.36, № 3.— P.231.
31. Ziment J. Risk/benefit ratio of long-term treatment with β_2 -adrenoceptor agonists // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.168—176.

Поступила 25.09.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.24—002.27+616.24—002.282]—07:616—008.93—074

А.Х.Коган, Е.Н.Попова, С.Болевич, Б.М.Корнев, Е.А.Коган, Н.А.Мухин

ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ И АЛЬВЕОЛЯРНЫМИ МАКРОФАГАМИ, СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И АНТИПЕРЕКИСНАЯ ЗАЩИТА ПРИ САРКОИДОЗЕ И ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ

Кафедра патологической физиологии, кафедра терапии и профзаболеваний, кафедра патологической анатомии 1-го лечебного факультета ММА им.И.М.Сеченова

REACTIVE OXYGEN SPECIES GENERATION IN ALVEOLAR MACROPHAGES AND BLOOD LEUKOCYTES, CONCENTRATION OF LIPID PEROXIDATION PRODUCT, MALONIC ALDEHYD, AND ANTIPEROXIDE ACTIVITY OF SERUM DURING SARCOIDOSIS AND IDIOPATHIC FIBROSING ALVEOLITIS

A.H.Kogan, E.N.Popova, C.Bolevich, B.M.Kornev, E.A.Kogan, N.A.Mukhin

S u m m a r y

Reactive oxygen species generation (ROSG) in alveolar macrophages and blood leukocytes was studied in 20 patients with sarcoidosis, 15 ones with idiopathic fibrosing alveolitis (IFA), and 20 healthy volunteers by the luminol dependent chemiluminescence method. The lipid peroxidation state was estimated relatively to malonic dialdehyde concentration. The antiperoxide activity of serum (SAA) was studied relatively to the lipid peroxidation stability to initiation by hydroperoxide. Pulmonary biopates from the patients were studied by electronic microscopy and the immunohistochemical method. During sarcoidosis exacerbation phase and early stages of IFA, the significant increase in ROSG was noted in blood leukocytes as well as in alveolar macrophages in comparison with controls

($p < 0.01$, $p < 0.05$ respectively). During the sarcoidosis remission period and the "honeycombal lungs" stage of IFA, ROSG parameters decreased down to the control level. Nosological features of IFA, that differ it from sarcoidosis, were based on the increasing of lipid peroxidation parameters at the background of ROSG decrease. On the contrary, there were noted coupled parallel fluctuations of ROSG and lipid peroxidation processes in sarcoidosis. During IFA, alveolar macrophages were characterised by greater ROSG parameters, the monocytoid type of differentiation, and the high synthesis activity, that was shown during electron microscopy and immunohistochemistry. The ROSG enforcement conditioned the necessity to include antioxidants into the sarcoidosis and IFA therapy.

Резюме

Исследовали генерацию активных форм кислорода (АФК) альвеолярными макрофагами и лейкоцитами крови у 20 больных саркоидозом, 15 идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и 20 добровольцев с использованием метода люминолзависимой хемилюминесценции. Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА). Антиперекисную активность плазмы (АПА) исследовали по устойчивости к иницированию ПОЛ перекисью водорода. Биоптаты легкого от данных больных исследовали методами электронной микроскопии и иммуногистохимии. В фазе обострения саркоидоза и на ранних стадиях ИФА отмечалось достоверное по сравнению с контролем ($p < 0,01$) увеличение показателей генерации АФК как лейкоцитами крови, так и альвеолярными макрофагами ($p < 0,05$). В период ремиссии саркоидоза и при ИФА в стадии "сотого легкого" показатели генерации АФК снижались до контрольного уровня. Нозологическое своеобразие ИФА, отличающее его от саркоидоза, заключалось в нарастании показателей ПОЛ на фоне снижения генерации АФК, тогда как при саркоидозе отмечается однонаправленные параллельные колебания генерации АФК и процессов ПОЛ. Альвеолярные макрофаги при ИФА отличаются более высокими показателями генерации АФК, моноцитоподобным типом дифференцировки и высокой синтетической активностью, что было показано при электронной микроскопии и иммуногистохимии. Усиление генерации АФК обуславливает необходимость включения антиоксидантов в терапию саркоидоза и ИФА.

В последние годы внимание исследователей привлекают супероксидный анион-радикал и его производные (OH^\cdot , O_2^\cdot , H_2O_2), образующие активные формы кислорода (АФК), являющиеся медиаторами воспаления и повреждения. Сравнительно хорошо изучена роль АФК в патогенезе бронхиальной астмы [1,2], язвенной болезни [8], ишемической болезни и инфаркта миокарда [7]. Имеются сведения об участии свободно-радикальных процессов в развитии интерстициальных болезней легких (ИБЛ), установлено усиление генерации АФК при пневмокониозах [5] и экзогенных аллергических альвеолитах [19]. Вместе с тем при саркоидозе и идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) эти данные немногочисленны [24,27], отсутствуют клиничко-морфологические сопоставления. Восполнению этого пробела в определенной мере и посвящено данное исследование.

Саркоидоз и ИФА относятся к ИБЛ с неизвестной этиологией и характеризуются хроническим поражением легочного интерстиция с развитием альвеолита, как правило, в начале заболевания и интерстициального фиброза в финале, приводящего к формированию "сотого легкого". Наряду с общими стереотипными изменениями, саркоидоз и ИФА имеют кардинальные различия по иммунопатогенезу, характеру воспаления и выраженности пневмофиброза [13,15,18]. При саркоидозе отмечаются реакции гиперчувствительности замедленного типа, в легких выявляется продуктивное воспаление с образованием гранулем (рис.1), интерстициальный фиброз выражен незначительно, дыхательная недостаточность прогрессирует медленно, а может и совсем отсутствовать.

ИФА отличается от саркоидоза диффузным характером воспалительного инфильтрата в легких (рис.2), фатальным нарастанием дыхательной недостаточности, быстрым прогрессированием пневмофиброза и относительно частым развитием рака легкого — в 12,5 %, (Turner-Warwick, 1986). В отличие от саркоидоза при ИФА развиваются реакции гиперчувствительности немед-

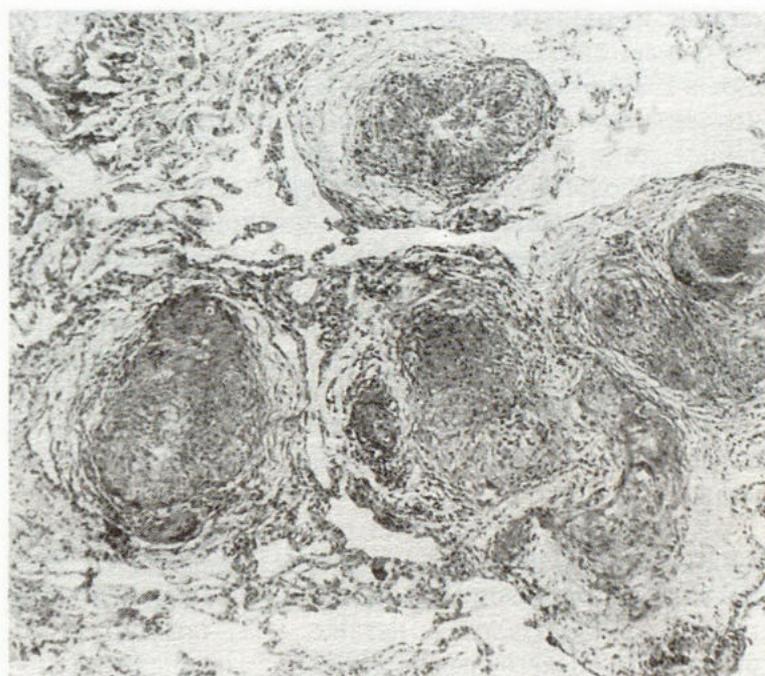


Рис.1. Саркоидоз легких. Саркоидные гранулемы и очаговый склероз интерстиция. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

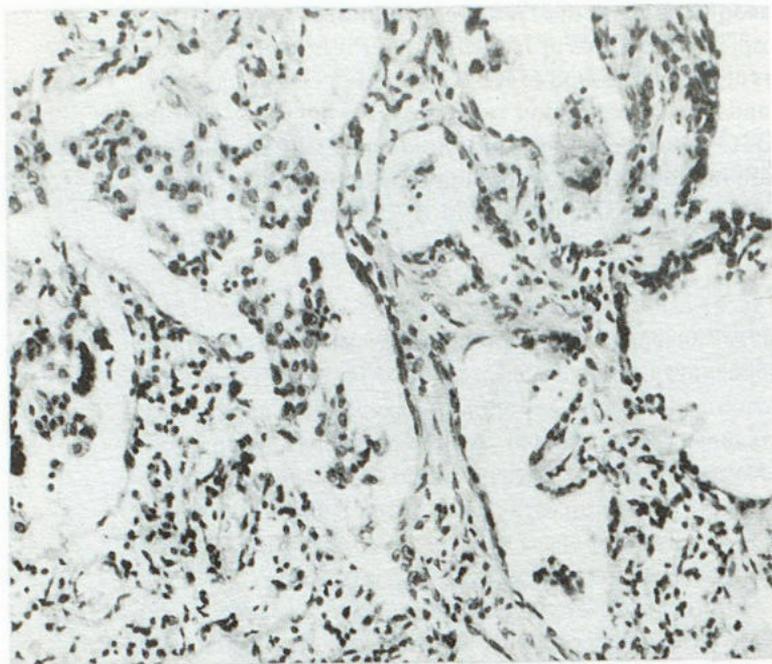


Рис.2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Диффузный склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция. $\times 250$. Окраска гематоксилином и эозином.

ленного типа и иммунокомплексное воспаление [22]. При саркоидозе и ИФА описаны различные нарушения функциональной активности клеток альвеолярной перегородки [13,15]. Особое значение в патогенезе саркоидоза и ИФА придается альвеолярному макрофагу. Помимо различных цитокинов и факторов роста, альвеолярные макрофаги генерируют повреждающие агенты (АФК, протеазы), участвуя тем самым как в повреждении, так и склерозировании легочной паренхимы [13,15,18,27,28].

Известно, что степень выраженности фиброза в легком находится в прямой зависимости от степени повреждения легких [15]. Следовательно, при саркоидозе и ИФА имеются особенности повреждения легочного интерстиция, что определяет различный исход этих заболеваний. Учитывая своеобразие патогенеза и клинико-морфологических проявлений саркоидоза и ИФА, можно предположить, что альвеолярные макрофаги отличаются в генерации АФК при этих заболеваниях.

Для проверки этого предположения мы провели исследование, цель которого — сравнительное изучение генерации АФК лейкоцитами крови и альвеолярными макрофагами, состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиперекисной активности (АПА) у больных саркоидозом и ИФА в зависимости от фазы заболевания.

Обследовано 40 больных саркоидозом и ИФА (22 женщины и 18 мужчин) в возрасте 22—56 лет. У всех больных саркоидозом (25) выявлены поражения внутригрудных лимфоузлов в легких, у 7, помимо этого, отмечались внелегочные проявления (саркоидные гранулемы в печени). У 15 больных саркоидозом диагностирована дыхательная недостаточность: I степени — у 10 больных, II степени — у 5. У 5 больных исследование функции внешнего дыхания не показало

отклонений от должных величин. Все больные саркоидозом перорально получали преднизолон в максимальной дозе 40 мг с последующим постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены препарата. 4 больных получали дополнительно препараты 4-аминохинолинового ряда (делагил — 2 таблетки в сутки).

У 15 больных с ИФА отмечалась дыхательная недостаточность II (у 8), III степени (у 7). Всем больным на протяжении месяца проводили монотерапию стероидами из расчета 1 мг на 1 кг массы с последующим снижением дозы до 20 мг/сут. В некоторых случаях применяли сочетание стероидов и цитостатиков (азатиоприн в дозе 100 мг через день) на протяжении всего периода наблюдения.

Некоторым больным (5 с ИФА, 2 саркоидозом) проводили сеансы гемосорбции (сорбент СКН 1, аппарат ПФ-05).

Контрольную группу исследования лейкоцитов крови составили 20 здоровых доноров. Условным контролем при исследовании альвеолярных макрофагов служила группа сравнения, состоявшая из лиц, которым в связи с подозрением на заболевание легких проведены бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж, однако патологических изменений не было выявлено.

Диагноз саркоидоза и ИФА устанавливали на основании общепринятых критериев [3,4,26]. Проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее рентгенологическое исследование грудной клетки и томографию, сканирование легких с изотопом галлий-67, определение в периферической крови иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, титра комплемента, ангиотензинконвертирующего фермента, бронхоскопию и бронхоальвеолярный лаваж. Морфологическую верификацию диагноза проводили 25 больным на основании материалов трансбронхиальных и открытых биопсий легкого методами световой, электронной микроскопии и иммуногистохимии.

Лейкоциты из венозной крови выделяли по методике, описанной А.Х.Коганом [6]. Генерацию АФК лейкоцитами (фагоцитами: грануло- и моноцитами) исследовали люминолзависимым хемилюминесцентным методом [9—12,14,21,23,25,26]. Метод основан на потенцировании люминолом (5-амино-2,3-дигидро-1,4-фтализиндион) спонтанной хемилюминесценции (ХЛ) лейкоцитов; обусловлено это тем, что люминол [10,25] легко вступает в взаимодействие с АФК, в результате чего образуются электронно-возбужденные производные (ионы аминоксалата и радикалы), являющиеся мощными эмиттерами свечения. Подтверждением того, что люминолзависимая ХЛ действительно отражает генерацию АФК, являются опыты, в которых показано, что супероксиддисмутаза (10 мкг/мл) и каталаза (100 мг/мл) инактивирующие супероксид (O_2^-) и H_2O_2 , ингибируют базальную люминолзависимую ХЛ в покое (соответственно на 80—100%) [11] и в меньшей степени при фагоцитозе [25]. Сходное действие оказывают эти ферменты на ХЛ лейкоцитов в отсутствие люминола [26].

Определяли базальную ХЛ лейкоцитов и макрофагов в покое (вне фагоцитоза) и стимулированную ХЛ лейкоцитов корпускулярными частицами SiO_2

Для определения методом люминолзависимой ХЛ генерации АФК выделяли общую лейкоцитарную массу (грануло-, моно-, лимфоциты) из гепаринизированной крови посредством отстаивания крови в течение 1,5—2 ч. при 24°C и последовательно центрифугировали при 500 и 1000 об/мин (60—200 q) в течение 5 и 10 мин. Присутствие лимфоцитов в лейкоцитарной массе не мешало определению АФК фагоцитами (грануло- и моноцитами), так как они практически не хемилюминесцируют [5,9] и не фагоцитируют. Лейкоцитарную массу освобождали от примесей эритроцитов путем осмозиса дистиллированной водой (5—10 с) и отмывали 0,85% раствором NaCl рН 7,35. Остаток лейкоцитов, полученный после центрифугирования, ресуспендировали в 1—1,5 мл забуференного изотонического (физиологического) раствора хлорида натрия (ЗФР), состоявшего из изотонического раствора хлорида натрия и фосфатно-щелочного буфера рН 7,35 в соотношении 7,5:2,5. Подсчитывали в камере Горяева число лейкоцитов (грануло- и моноцитов вместе и отдельно мононуклеаров) и доводили концентрацию их до стандартной — 2500 в 1 мкл. В кювету с 0,2 мл взвеси лейкоцитов добавляли 20 мл насыщенного изоосмолярного водного раствора люминола рН 7,35 (концентрация люминола в насыщенном растворе составляла 100 ммоль/мл), помещали кювету в люминометр ЛКБ (Швеция) и измеряли ХЛ до выхода на первый максимум-плато (базальный уровень), после чего добавляли 0,1 мл 1% взвеси SiO₂ на ЗФР (размер частиц SiO₂ колебался в пределах 4-15 мк) и продолжали измерение ХЛ до выхода на второй максимум-плато (стимулированный уровень). Альвеолярные макрофаги выделяли из бронхоальвеолярной лаважной жидкости по модифицированной методике, описанной С. Ward [27]. Бронхоальвеолярную лаважную жидкость фильтровали для отделения слизи, последовательно центрифугировали при 500 об/мин для осаждения эритроцитов и при 1000 об/мин для осаждения гранулоцитов. Образовавшийся супернатант центрифугировали при 1500 об/мин. Полученный осадок состоял

из альвеолярных макрофагов, которые ресуспендировали в ЗФР, рН 7,38. Подсчитывали концентрацию клеток в камере Горяева с использованием дополнительной окраски по Самсону [18] и доводили ее до 2500 в 1 мкл. Далее измеряли базальный и стимулированный уровни люминолзависимой ХЛ в 0,2 мл взвеси макрофагов по технике, описанной выше для лейкоцитов. После измерения базальной и стимулированной ХЛ уровень ее рассчитывали как показатели интенсивности ХЛ [6—8], базальные и стимулированные (ПИХЛб и ПИХЛс) на стандартное число лейкоцитов или макрофагов [10] по формуле:

$$\text{ПИХЛ б или ПИХЛ с} = \frac{\text{Максимум ХЛ 0,2 мл лейкоцитарной массы в } \mu\text{В/с}}{N \text{ грануло- и моноцитов в 0,2 мл лейкоцитарной массы}} \cdot 10^6$$

Кроме того, рассчитывали коэффициент активации ХЛ при стимуляции SiO₂ лейкоцитов и макрофагов как отношение ПИХЛс к ПИХЛб.

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в плазме малонового диальдегида (МДА), определяемого по методике I. Douset [17,20]. Сущность реакции заключается во взаимодействии тиобарбитуровой кислоты с плазмой и последующим добавлением Н-бутанола для экстракции окрашенного тиобарбитуровой кислотой продукта. Оптическую плотность измеряли по спектрофотометрической длине волны 532 нм, концентрацию МДА рассчитывали по формуле:

$$C = \frac{D \times 10 \times p}{1,56}, \text{ где}$$

D — оптическая плотность, p — степень разведения, 1,56 — поправочный коэффициент для выражения конечного результата (в мкМ на 1 л плазмы).

АПА плазмы определяли ХЛ-методом (без добавления люминола) по устойчивости ее (объем плазмы 2 мл) к иницированию перекисью водорода (5 капель 3% H₂O₂) свободнорадикального перекисного окисления; при этом определяли максимум ХЛ и рассчитывали отношение индуцированной к спонтанной ХЛ, по которому судили об АПА.

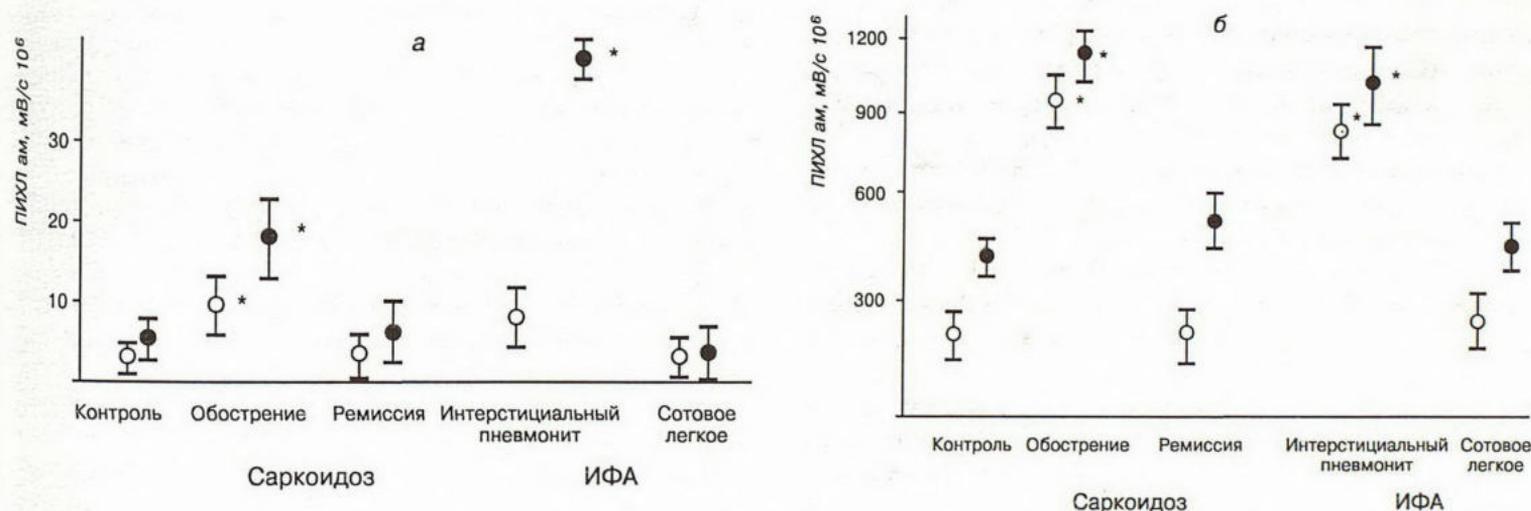


Рис.3. Показатели интенсивности ХЛ альвеолярных макрофагов (а) и лейкоцитов (б) периферической крови у больных саркоидозом и ИФА.

На осях ординат — ПИХЛ альвеолярных макрофагов и лейкоцитов соответственно, МВ/с × 10⁶. Светлый кружок — ПИХЛб, темный — ПИХЛс, * — p < 0,05 по отношению к контролю.

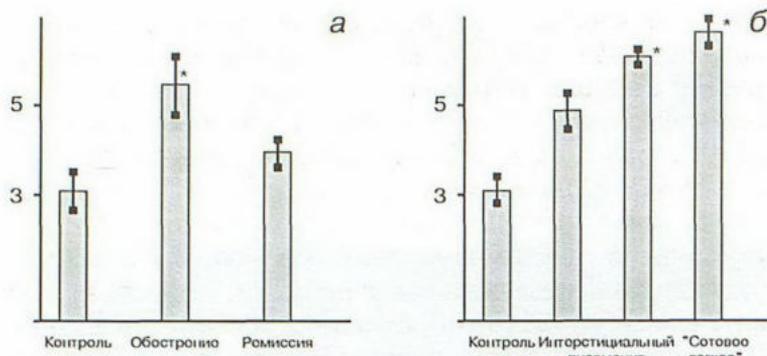


Рис.4. Динамика содержания малонового диальдегида в плазме крови больных саркоидозом (а) и ИФА (б).

На осях ординат — концентрация, мкМ/л. * — $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Полученные данные свидетельствуют, что изученные формы ИБЛ — саркоидоз и ИФА — характеризуются на высоте развития нарастанием генерации АФК альвеолярными макрофагами (т.е. в регионе локализации патологического процесса) и фагоцитами крови (т.е. на расстоянии от *locus morbi*).

Сравнение ПИХЛ альвеолярных макрофагов и лейкоцитов крови показывает, что мощность генерации АФК альвеолярными макрофагами уступает генерации АФК лейкоцитами крови (по ПИХЛб в 182 раза, по ПИХЛс в 100 раз; $p < 0,001$). Однако относительная степень усиления ПИХЛб и ПИХЛс у альвеолярных макрофагов выше, чем у лейкоцитов; то же относится к коэффициенту активации (отношение ПИХЛб к ПИХЛс). Указанное относительное нарастание показателей генерации АФК альвеолярными макрофагами, возможно, связано с местной их активацией на территории бронхов и легких медиаторами воспаления, в частности фактором некроза опухолей и фактором активации тромбоцитов [24,29]. Экспериментальные исследования показали, что дозозависимая инстиляция фактора активации тромбоцитов в дыхательные пути мышей вызывает уже через несколько часов начало развития легочного фиброза. При этом отмечается значительное повышение функциональной активности альвеолярных и интерстициальных макрофагов, что выражалось в увеличении числа псевдоподий, усилении фагоцитоза и дегрануляции [20]. Показано, что фактор некроза опухолей усиливает экспрессию адгезивных молекул (ICAM) на мембранах эндотелиальных клеток, облегчая тем самым миграцию фагоцитов в очаг воспаления [16].

Все больные саркоидозом обследованы в стадии обострения заболевания, которая характеризовалась прогрессированием рентгенологических изменений в виде усиления интерстициального рисунка и увеличения внутригрудных лимфоузлов, повышением уровня сывороточной ангиотензинконвертазы, лимфоцитозом и увеличением процентного содержания двуядерных макрофагов в эндопульмональной цитогамме. При морфологическом исследовании выявлялись характерные эпителиоидно-клеточные гранулемы при минимально выраженном альвеолите.

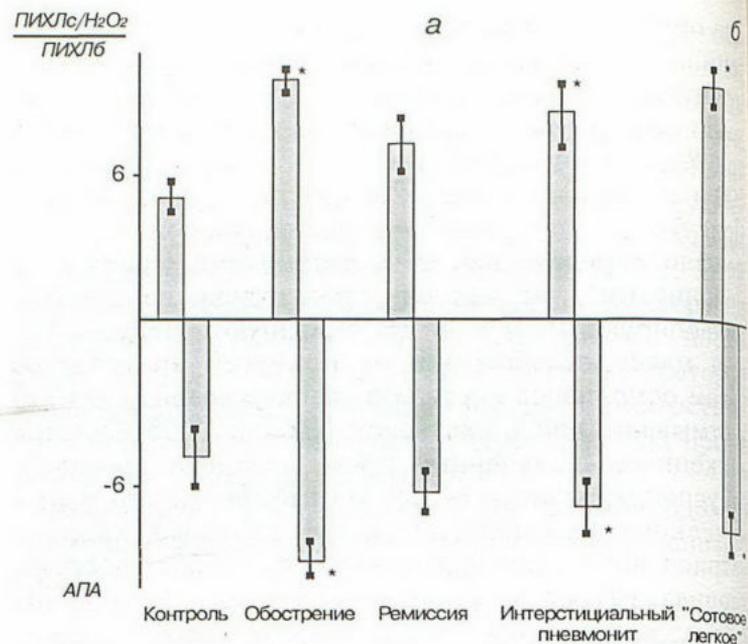


Рис.5. Отношение ПИХЛ плазмы, стимулированной H_2O_2 , к ПИХЛб плазмы и АПА у больных саркоидозом (а) и ИФА (б).

* — $p < 0,05$ по отношению к контролю.

ХЛ-исследование генерации АФК лейкоцитами крови и альвеолярными макрофагами показало, что у больных саркоидозом в фазе обострения по сравнению с контролем увеличиваются оба показателя генерации АФК как лейкоцитами (ПИХЛб в 3,3 раза, $p < 0,001$; ПИХЛс в 2,3 раза, $p < 0,01$), так и альвеолярными макрофагами (ПИХЛб в 3,8 раза, $p < 0,001$; ПИХЛс в 4,1 раза, $p < 0,001$) — рис.3.

Исследование интенсивности ПОЛ при саркоидозе показало, что в период высокой активности саркоидозного альвеолита увеличивается содержание МДА в плазме (от $2,53 \pm 0,3$ мкМ/л в контроле до $4,62 \pm 0,50$ мкМ/л, $p < 0,05$) (рис.4). Одновременно увеличивается отношение индуцированной перекисью водорода к спонтанной ХЛ плазмы (от $6,8 \pm 0,6$ в контроле до $11,6 \pm 0,7$; $p < 0,01$), что свидетельствует о снижении АПА у этих больных (рис.5).

Период ремиссии саркоидоза характеризуется улучшением рентгенологической картины, снижением уровня ангиотензинконвертирующего фермента, уменьшением числа лимфоцитов и двуядерных макрофагов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Показатели генерации АФК снижаются и достоверно не отличаются от контрольных величин (см.рис.3.) Одновременно снижается содержание МДА (от $4,62 \pm 0,5$ до $3,04 \pm 0,01$ мкМ/л; $p < 0,05$) и отношение индуцированной перекисью водорода ХЛ плазмы к спонтанной ($11,46 \pm 0,7$ в период обострения до $7,85 \pm 0,8$ в период ремиссии; $p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении АПА плазмы у больных в период стихания саркоидозного альвеолита¹ (см.рис.5).

При исследовании генерации АФК альвеолярными макрофагами и лейкоцитами крови у больных с ранней стадией ИФА также, как и при саркоидозе, отмечалось увеличение ПИХЛб и ПИХЛс как для лейкоцитов (ПИХЛб в 2,8 раза, $p < 0,001$; ПИХЛс в 1,68

раза, $p < 0,001$), так и для альвеолярных макрофагов (ПИХЛб в 3,7 раза, $p < 0,001$; ПИХЛс в 10,9 раза, $p < 0,001$) — см.рис.3.

Помимо имеющейся при ИФА и саркоидозе общей тенденции к повышению генерации АФК, выявлены нозологические особенности ИФА, отличающие его от саркоидоза. Так, уровень ПИХЛс альвеолярных макрофагов был достоверно выше при ИФА, чем при обострении саркоидоза (в 2,8 раза; $p < 0,001$). Эти данные коррелировали с морфологическими изменениями, которые были обнаружены при исследовании биоптатов легкого у данных больных. Более высокий уровень генерации АФК сопровождался более выраженными повреждениями легочной паренхимы и ранними склеротическими изменениями в области аэрогематического барьера.

Поздняя стадия ИФА, стадия "сотого легкого", характеризовалась тяжелой дыхательной недостаточностью, сопровождавшейся развитием легочного сердца. При рентгенологическом исследовании легких отмечались признаки их буллезной трансформации. При микроскопическом исследовании в легких обнаруживались значительные склеротические и деструктивные изменения, а также перестройка легочной паренхимы с преимущественным поражением структур аэрогематического барьера в виде утолщения базальных мембран эпителия альвеол и эндотелия капилляров, десквамации альвеолярного эпителия и замещения его пневмоцитами 2-го порядка, часто с признаками незрелости и клеточного атипизма.

Показатели генерации АФК альвеолярными макрофагами снижались в позднюю стадию ИФА и достоверно не отличались от контрольных показателей, однако несколько превышали их. Выявленные изменения могут отражать особенности изменений функции альвеолярных макрофагов в позднюю склеротическую стадию, когда из клеток фагоцитирующих они превращаются в клетки в основном секреторные и индуцирующие пролиферацию и склероз, что коррелирует с нашими электронно-микроскопическими и иммуногистохимическими данными. Ультраструктура альвеолярных макрофагов на поздних стадиях ИФА характеризовалась признаками незрелости и высокой секреторной активности. Они напоминали клетку моноцитоидного типа, содержали преимущественно первичные лизосомы, при отсутствии вторичных, и характеризовались высоким синтезом фибронектина, что было выявлено при иммуногистохимическом исследовании.

При ИФА отмечается своеобразие свободнорадикальных реакций и процессов ПОЛ. Если при саркоидозе уровень МДА и АПА колебался однонаправленно с генерацией АФК моноцитами и альвеолярными макрофагами (достоверно увеличивались в период обострения и достоверно снижались в период ремиссии), то при ИФА отмечались разнонаправленные изменения. На поздних стадиях заболевания — в период формирования "сотого легкого" — по мере снижения ПИХЛб и ПИХЛс лейкоцитов и альвеолярных макрофагов, в крови регистрировалось увеличение содержания МДА (от $4,62 \pm 0,30$ до $5,4 \pm 0,2$

мкМ/л, $p < 0,001$ по отношению к контролю) — см.рис.4, что сочетается с увеличением отношения индуцированной ХЛ плазмы к спонтанной (от $6,8 \pm 0,6$ в контроле до $8,72 \pm 0,8$ в стадию интерстициального пневмонита и до $9,4 \pm 0,6$ в стадию "сотого легкого"; $p < 0,05$ по отношению к контролю). Таким образом, по мере прогрессирования ИФА отмечается накопление продуктов ПОЛ и снижение АПА плазмы (см.рис.5), что предположительно можно объяснить выраженной гипоксией у этих больных вследствие блока аэрогематического барьера.

Полученные результаты, как и данные литературы, подтверждающие, что супероксидный анион-радикал и его производные (OH^\cdot , O_2^\cdot , H_2O_2) являются медиаторами повреждения и воспаления, позволяют выдвинуть предположение о патогенетической роли АФК в патогенезе саркоидоза и ИФА, их высокой агрессивности и мотивируют использование в терапии этих заболеваний антиоксидантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевич С. Роль свободно-радикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
2. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. // Тер. арх. — 1992. — № 3. — С.54—57.
3. Гусев В.А., Даниловская Е.В. // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 5. — С.9—15.
4. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Кактурский Л.В., Лосев Н.И. // Пат.физиол. — 1992. — №2. — С.5—15.
5. Коган А.Х., Погромов А.П. Активные формы кислорода, лейкоциты и патогенез гастродуоденальной язвенной болезни: учеб. пособие. — М.: Медицина, 1991.
6. Коган А.Х. и др. // Пат.физиол. — 1991. — № 1. — С.46—50.
7. Палеев Н.П. // Болезни органов дыхания: Руководство. М.: Медицина, 1989. — Т.4. — С.72—73.
8. Пытов Н.В. Фиброзирующие альвеолиты. — Л., 1986. — С.167.
9. Allen R.S., Stiernholm R.L., Steel R.H. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1972. — Vol.47. — P.679—684.
10. Allen R.S., Loose L.D. // Ibid. — 1976. — Vol.69. — P.245—284.
11. Allred C.D., Margetss J., Hill H.R. // Biochim. Biophys. Acta. — 1986. — Vol.631. — P.380—385.
12. Andersen B.R., Brendzen A.M. // J. Immunol. Meth. — 1978. — Vol.19. — P.279—287.
13. Anderson's Pathology // Ed. J.M.Kissane. — 9-th Ed. — New York, 1993.
14. Bielfeldt O.H., Babik L.A. // Inflammation. — 1984. — Vol.8. — P.251—254.
15. Crouch E. // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol.259. — P.159—184.
16. Dalnoff K., Bohnet S., Braun F. // Thorax. — 1993. — Vol.48, № 1. — P.1140—1145.
17. Douset J.C. et al. // Clin. Chim. Acta. — 1983. — Vol.129, №3. — P.319—322.
18. Fishman A. Respiratory Diseases and Disorders. — 3-rd Ed. — New York, 1989.
19. Jacks T.J., Hinojosa O., Buck M.G. // Mol. Cell. Biochem. — 1989. — Vol.89. — P.15—19.
20. Kogan A. Kh. et al. // Cor et Vasa. — 1992. — Vol.34, № 3. — P.273—282.
21. Mills E.L., Quie P.G. // Исследование фагоцитов в клинической практике: Руководство / Под ред. С.Дугласа и др.: Пер. с англ. — М., 1973. — С.78—90.
22. Muir's Textbook of Pathology / Ed. R. MacSween. — 13-th Ed. — New York, 1992.
23. Rossi F. et al. // Adv. Inflammat. Res. — 1979. — Vol.1. — P.139—175.
24. Scappatici E., Libertucci D., Dottomica E. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141. — P.144—149.
25. Strausz J. et al. // Ibid. — P.124—128.

26. *Stevens P., Winston D.I. et al. // Infect. Immun.— 1978.— Vol.22.— P.41—51.*
 27. *Welb L.S., Kelly C.A., Stenton S. et al. // Ibid.— 1974.— Vol.9.— P.1051—1056.*
 28. *Ward P.A. // Chest.— 1991.— Vol.100, №1.— P.230—232.*
 29. *Ward C., Kelly C.A., Stenton S. et al. // Eur. Respir. J.— 1990.— Vol.3.— P.1009—1014.*
 30. *Warren J.S. et al. // J. Clin. Invest.— 1989.— Vol.84.— P.1873—1882.*

Поступила 29.06.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.2—02:614.71

*К.Партти-Пеллинен¹, С.Пиликин², С.Цыганков², О.Марттила¹,
 Й.Яаккола³, П.Яппинен⁴, С.Пиутунен⁵, И.Силакоски⁵, В.Вилкка⁶,
 Т. Хаантела⁷*

ВЛИЯНИЕ СЕРНИСТЫХ ВЫБРОСОВ ОТ ЦЕЛЛЮЛОЗНО-БУМАЖНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ В СВЕТОГОРСКЕ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОЙ ЧАСТИ РОССИИ

¹ Институт Аллергологии и Окружающей Среды Южной Карелии, Финляндия.
² Светогорское ТМО, Россия. ³ Хельсинкский университет, Финляндия.
⁴ А/О Энсо-Гутцейт, Финляндия. ⁵ Иматра, Финляндия.
⁶ Центральная больница Южной Карелии, Финляндия.
⁷ Центральная университетская больница Хельсинки, Финляндия.

THE EFFECT OF SULFUR WASTES FROM PAPER INDUSTRIES ON PUBLIC HEALTH IN SVETOGORSK, NORTH-WEST AREA OF RUSSIA

*K.Partti-Pellinen, S.Pilikin, S.Tsygankov, O.Martilla, Y.Jaakkola, P.Jappinen, S.Piutunen, I.Silakoski, V.Vilka,
 T.Haantela*

S u m m a r y

The effect of sulfur products in the air on public health was studied in 1992 to 1993. The study was a part of common Finnish Russian investigation named as "IEVA". there was not published information in Russia about atmosphere pollution effects on health of citizens exposed to chemical waste influence. Air concentrations of stinking wastes of sulfur products and sulfur dioxide in the industrial part of Svetogorsk were controlled by non-stop measuring devices. The special questionnaire was proposed for examination in citizens. It contained the query of various information about health, the appearance of symptoms (headache, eye and nose itching, cough, and dyspnea) during 1.5 years. The questionnaires were given to 1100 citizens, and 990 of the questionnaires were spread in Svetogorsk. The analysed answers were obtained in 430 persons in Svetogorsk (43%) and 85 persons in Losevo (77%). The greatest instant value of total concentrations of stinking sulfur products in Svetogorsk, as well 144 mkg/m^3 , was 3 times greater than that in Losevo. Average values of hour mean concentrations of stinking sulfur products were 5 mkg/m^3 in Svetogorsk (period of 06.01 to 24.06.1992) and 12 mkg/m^3 in Losevo (period of 21.07 to 07.11.1992). The greatest hour mean concentration of sulfur dioxide and the greatest daily value were 540 mkg/m^3 and 125 mkg/m^3 respectively in Svetogorsk, and these ones were 123 mkg/m^3 and 33 mkg/m^3 respectively in Losevo. During the whole study period, the mean concentration of sulfur dioxide 16 mkg/m^3 and 10 mkg/m^3 in Svetogorsk and Losevo respectively.

Р е з ю м е

Произведенное в г.Светогорске в России с 1992 г. по 1993 г. исследование для выявления влияния сернистых соединений атмосферного воздуха на здоровье населения являлось частью общего финляндско-российского исследования "ИЭВА". В России раньше не публиковались сведения о влиянии атмосферных загрязнений на здоровье населения, подвергающегося воздействию выбросов. Концентрации дурно пахнущих сернистых соединений и двуокиси серы в промышленном городе Светогорске относительно Лосево контролировались постоянно работающими измерительными приборами. Вместе с этим среди населения распространялся специальный опросник по состоянию здоровья. В анкете запрашивалось о различных, касающихся здоровья, сведениях, о появлении симптомов (головная боль,

раздражение глаз и носа, кашель и одышка) в течение прошедших 13 месяцев. Анкеты распространялись среди 1100 человек, при этом 990 анкет пришлось на территорию города Светогорска. Анализируемые ответы были получены у 430 человек в г.Светогорске (43%) и у 85 человек в п.Лосево (77%). Наибольшее моментальное значение общей концентрации дурно пахнущих сернистых соединений (TRS) в г.Светогорске, 144 кг/куб.м, было примерно в три раза больше, чем в п.Лосево. Средние величины часовых средних дурно пахнущих сернистых соединений в г.Светогорске были 5 мкг/куб.м (период измерения с 06.01. по 24.06.1992 г.) и в п.Лосево 12 мкг/куб.м (период измерения с 21.07. по 07.11.1992 г.). В г.Светогорске наибольшая часовая средняя концентрация двуокиси серы была 540 мкг/куб.м и наибольшая суточная величина 125 мкг/куб.м, в п.Лосево наибольшая часовая средняя была 123 мкг/куб.м и наибольшая суточная величина 33 мкг/куб.м. Во время всего периода измерения средняя величина концентрации двуокиси серы в г.Светогорске была 16 мкг/куб.м и в п.Лосево 10 мкг/куб.м.

В в е д е н и е

Деревообрабатывающая промышленность выбрасывает в атмосферу неприятно пахнущие восстановленные сернистые соединения, или так называемые дурнопахнущие сернистые соединения (TRS), а также двуокись серы (SO_2) и пыль. Пропорциональные доли различных веществ зависят от используемых на заводе технологических методов очистки дымовых газов и их эффективности. В Светогорске находится производственное объединение, применяющее сульфитный и сульфатный технологические процессы. Город расположен недалеко от сосредоточения деревообрабатывающей промышленности Южной Карелии (Финляндия). На территории находятся 4 завода по производству сульфатной целлюлозы. Кроме того, на территории Выборга и Санкт-Петербурга расположены многие целлюлозно-бумажные комбинаты, выбросы от которых увеличивают нагрузку загрязнения близлежащих регионов. Сотни тысяч человек подвергаются постоянно воздействию загрязняющих веществ от этих заводов. Для выяснения вреда здоровью населения в 1992 г. благодаря финансированию Академии Финляндии был начат исследовательский проект ИЭВА — сернистые соединения воздуха и состояние здоровья населения городов Иматры, Энсо (Светогорск) и Варкауса.

Начиная с 1986 г. в Южной Карелии (Финляндия) исследуются воздействия выбросов серы на здоровье населения. На территориях, подверженных воздействию TRS, дискомфортность населения и вред здоровью, бесспорно, увеличены (Хаахтела и др., 1991); у населения на загрязненных территориях чаще отмечались симптомы поражения слизистых оболочек глаз и носа и головная боль, чем у населения территории сравнения (Яаккола и др., 1990; Вилкка, 1991).

В России воздействие TRS на здоровье раньше не было исследовано. О концентрациях TRS и двуокиси серы в Светогорске имеются данные начиная с июня 1990 г. За время изучения (полтора года) концентрации TRS в Финляндии в г.Иматре Южной Карелии были в 2 раза больше, чем в Светогорске. Концентрации двуокиси серы в России были примерно в 2 раза больше по сравнению с территорией Раутионкюля — наиболее сильно загрязненный район Иматры (г.Иматра, Контора охраны окружающей Среды, 1991).

В проекте ИЭВА изучали влияния TRS на здоровье населения городов Иматре и Варкаусе (Финляндия). В России территориями исследования были выбраны

Светогорск и для сравнения сельский пос. Лосево, где не имеется местных дурнопахнущих выбросов деревообрабатывающей промышленности (рисунок). На территориях качество атмосферного воздуха контролировали постоянно работающие анализаторы серы. О вызываемых химическими соединениями симптомах население опросили с помощью анкет весной 1992 г.

М а т е р и а л и м е т о д ы

Территории исследования. В центре Светогорска (площадь 200 га) живет 17 400 человек. На берегу р.Вуокса находится Светогорский целлюлозно-бумажный комбинат, где имеется 1 производственная линия сульфитной и 2 линии сульфатной целлюлозы. Предприятие производит 270 000 т сульфатной целлюлозы

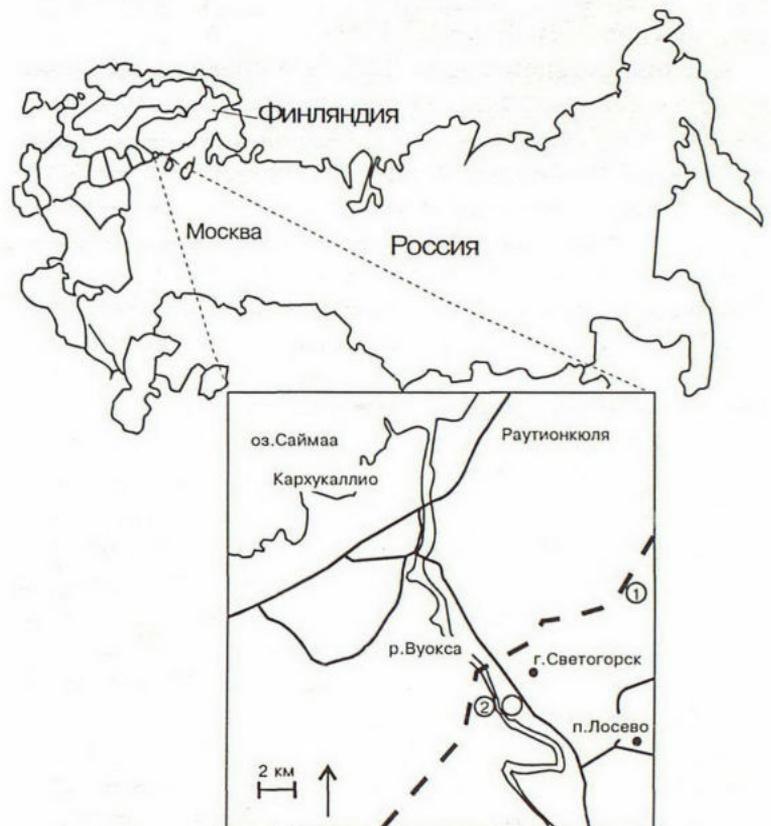


Рисунок. Точки измерения в России в Светогорске и пос.Лосево, а также 2 территории Финляндии в г.Иматре (Раутионкюля и Кархукаллио). Государственная граница между Финляндией и Россией (1) и место расположения Светогорского ЦБК (2) по отношению к точкам измерения.

в год, производство сульфитной целлюлозы составляет всего 90 000 т. Производство бумаги составляет около 270 000 т печатных, санитарных и других видов бумаг (Туовинен, 1990). По оценкам экспертов газообразные выбросы двуокиси серы Светогорского ЦБК составляют 9 000 — 10 000 т в год, из которых доля TRS составляет около 5—10% (устное заявление Юрки Пенттинена, Лаппеенрантский технический университет). Наибольшая часть от выбросов двуокиси серы вызвана производством энергии. Концентрация TRS и двуокиси серы были измерены в центре города, в измерительном пункте во дворе детского сада.

Второй территорией исследования был пос. Лосево, который находится на расстоянии 7 км от Светогорска на юго-восток. Эта территория является районом разбросанного поселения, где занимаются скотоводством. Опрос населения был организован в жилом районе (3 га, 950 человек) около медпункта пос. Лосево. Основанием для выбора места измерения сернистых соединений были достаточное количество населения для опроса, достаточное расстояние от Светогорского ЦБК и отсутствие TRS. По данным метеослужбы ветры от Светогорска редко дуют в сторону пос. Лосево.

Измерения. Для измерений TRS и двуокиси серы применили постоянно работающий УФ-фторресцентный анализатор серы. Результаты получали в качестве показателя концентрации двуокиси серы (в мкг/м³). TRS были измерены в течение 20 мин, двуокись серы в течение 10 мин по очереди. В 1992 г. концентрации были замерены в Светогорске с 06.01 по 24.06.92 и в пос. Лосево с 21.07 по 07.11.92.

Средняя концентрация TRS (т.е. средняя величина средних концентраций за час) была в пос. Лосево 12 мкг/м³ и в Светогорске 5 мкг/м³, наибольшая средняя концентрация двуокиси серы в течение года в Светогорске была 144 мкг/м³ и пос. Лосево 76 мкг/м³. Средняя величина концентрации двуокиси серы в Светогорске была 16 мкг/м³, в пос. Лосево 10 мкг/м³. Наибольшая средняя за час в Светогорске была 540 мкг/м³ и наибольшая среднесуточная — 125 мкг/м³. Наибольшая средняя часовая в пос. Лосево была 123 мкг/м³ и наибольшая среднесуточная — 33 мкг/м³.

Частицы были собраны на обеих территориях исследования стандартизированным в Финляндии методом эффективного сбора (ЛТК 020, А/О Суомен, И.Тутки-муслайте) в течение 3 сут в неделю. Результаты основываются на 13 пробах с обеих территорий. В Светогорске средняя общего загрязнения приземного слоя воздуха составила 33 мкг/м³ (период измерения с 25.10 по 29.12.92) и в пос. Лосево — 34 мкг/м³ (в период измерения с 09.08. по 29.09.92).

Опросы. Для объяснения данных исследования с помощью опросной анкеты обратились к населению с вопросами о возрасте, поле, образовании, характере работы и курении, об обстоятельствах, касающихся здоровья, аллергии, хронических и других заболеваниях, симптомах головной боли, глаз, раздражения носа, кашля и одышки (за прошедшие 4 нед и 12 мес.)

Опросные анкеты были розданы в конце апреля — начале мая 1992 г. методом "от двери до двери" —

990 штук в Светогорске и 110 штук в пос. Лосево. Для обработки данных были получены из Светогорска 430 (43%) анкет и пос. Лосево 85 (77%) анкет.

Т а б л и ц а 1

Сравнение населения промышленной местности (Светогорск) с населением сельской местности (пос. Лосево)

	Светогорск		Пос. Лосево		ВСЕГО	
	n	%	n	%	n	%
Всего	364	100	84	100	448	100
Возраст, годы: 1)						
14—34	213	58	46	55	259	58
35—54	101	28	31	37	132	29
55—83	50	14	7	8	57	13
Пол: 1)						
Мужчина	123	34	26	31	149	33
Женщина	241	66	58	69	299	67
Семейное положение:						
Брак, нерегистрированный брак	188	53	50	60	238	55
Неженат, разведен	164	47	33	40	197	45
Вдовец, отсутствует	(12)		(1)		(13)	
Образование:						
Основная школа	76	21	10	12	86	19
ПТУ	69	19	26	31	95	21
Гимназия, училище	149	41	38	46	187	42
Вуз	70	19	9	11	79	18
Отсутствует			(1)		(1)	
Характер работы:						
Строительство, промышленность (не деревообрабатывающая)	42	12	8	10	50	12
Сельское хозяйство	6	2	29	37	35	8
Канторская, обслуживание	128	36	21	27	149	34
Учеба	99	28	17	22	116	27
Дом, пенсионер или без работы	56	16	3	4	59	14
Некоторые вышеуказанные варианты	21	6			21	5
Отсутствует	(12)		(6)		(18)	
Курение:						
Нет ²	239	66	54	65	293	66
Да ³	121	34	29	35	150	34
Отсутствует	(4)		(1)		(5)	

Примечание. ¹ Включает и отсутствующие данные. ² Бросил больше 12 мес. назад. ³ Бросил меньше 12 мес. назад.

Т а б л и ц а 2

Аллергические симптомы (количество лиц, % от отвечающих) на территориях исследования

Симптом	Светогорск		Пос. Лосево	
Молочный струп	35	(10)	13	(17)
Зуд сгибов рук и ног:				
обнаружил сам	108	(31)	17	(22)
обнаружен врачом	43	(12)	8	(10)
Крапивница:				
обнаружил сам	78	(23)	14	(18)
обнаружена врачом	37	(11)	9	(12)
Аллергическое воспаление глаз:				
сам обнаружил **	111	(32)	11	(14)
обнаружено врачом *	62	(18)	6	(7)
Аллергический насморк:				
сам обнаружил ***	92	(27)	7	(9)
обнаружен врачом *	45	(13)	3	(4)
Свистящее дыхание **	154	(44)	20	(24)
Свистящее дыхание во время гриппа	155	(44)	30	(36)
Астма, обнаруженная врачом	20	(6)	1	(1)
Аллергическое заболевание (обнаружены врачом):				
да ****	144	(40)	29	(35)
нет	220	(60)	55	(65)

Примечание. Статистическая значительность, тест χ^2 : * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, **** — включает и отсутствующие данные, в скобках процент больных — здесь и в табл.3.

Анкеты 64 человек из Светогорска и 1 из пос. Лосево, которые работали на комбинате, из обработки исключили в связи с производственной вредностью.

Население. Согласно исследованию, население территорий значительно не различается по изученным объяснительным факторам (табл.1). По данным о здоровье было выяснено, что во время предыдущих 12 мес жители Светогорска имели в среднем 1,5 ($\pm 0,1$) случая и жители пос. Лосево 1,2 ($\pm 0,2$) случая инфекции дыхательных путей. Горожанин Светогорска отсутствовал на работе из-за болезни в среднем 8,2 дня и житель пос. Лосево — 7,4 дня за год. Между районами не было разницы; хронические болезни сердца составили 15% у жителей Светогорска и пос. Лосево; хронические бронхиты или эмфизема легких — 17% жителей Светогорска и 22% у жителей пос. Лосево. 43 и 35% жителей Светогорска и пос. Лосево сообщили, что плохая погода увеличивает симптомы поражения дыхательных путей. Аллергические болезни — аллергическое воспаление глаз, аллергический насморк, свистящее, затрудненное дыхание обнаружены у жителей Светогорска чаще, чем у населения пос. Лосево (табл.2). Если один или больше из вышеуказанных аллергических симптомов были обнару-

жены врачом, то считали, что у человека имеется аллергическая болезнь (см.табл.2).

Методы математической статистики. Материал обрабатывали с помощью компьютерного программного обеспечения. Применяемыми методами в анализах между двумя переменными величинами были “тест-t”, “тест χ^2 ” и “тест U Манна-Уитни”. Пределом статистической значимости считали уровень риска 95% ($p < 0,05$).

При помощи выявленных симптомов была рассчитана и опасность, вызванная расположением места жительства (загрязнение воздуха). Если рассчитанное отношение опасности больше одного, оно является увеличенной опасностью испытать рассматриваемый симптом. В исследовании сравнивали риск жителей Светогорска и жителей пос. Лосево. Рассчитаны непостоянные отношения опасности (метод Мантел-Хяенсцела), учитывающие возможные мешающие факторы (пол, возраст, курение и аллергия), стандартные отношения опасности (логистический регрессивный анализ). Колебания риска 95%. Если нижний предел больше одного, увеличение опасности статистически значительно.

Результаты

Жители Светогорска испытывали за прошедшие 4 нед все вышеуказанные симптомы — головную боль или мигрень, симптомы раздражения глаз или носа, кашель и одышку — чаще, чем жители пос. Лосево. В течение предыдущего года в Светогорске испытывали глазные симптомы и головную боль чаще, чем в пос. Лосево (табл.3). Больными считали лиц, заявляющих о симптомах часто или постоянно.

За последние 4 нед. опасность жителей Светогорска испытывать головную боль и опасность глазных симп-

Т а б л и ц а 3

Проявление симптомов на территориях исследования за 4 нед и 12 мес

Симптомы	Светогорск		Пос. Лосево	
	за 4 нед			
Головная боль **	114	(32)	11	(15)
Глазные симптомы *	43	(12)	3	(4)
Раздражение носа	85	(24)	13	(18)
Кашель	51	(15)	9	(12)
Одышка	41	(12)	5	(7)
	за 12 мес			
Головная боль	145	(40)	29	(36)
Глазные симптомы	49	(14)	6	(8)
Раздражение носа	101	(28)	25	(31)
Кашель	62	(17)	13	(17)
Одышка	47	(13)	9	(12)

Примечание. Разница между территориями, тест χ^2 : * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Опасность для жителей Светогорска испытывать 5 выявляемых симптомов по сравнению с жителями пос. Лосево

Симптом	VS	95% LV	p-значение VVS	95% LV	p-значение
за 4 недели					
Головная боль	2,7	1,3—5,2	0,004	2,5	0,011
Глазные симптомы	3,2	1,0—10,7	0,043	2,7	0,113
Раздражение носа	1,4	0,8—2,7	0,276	1,3	0,463
Кашель	1,2	0,6—2,6	0,634	1,2	0,690
Одышка	1,8	0,7—4,7	0,230	1,4	0,486
за 12 мес					
Головная боль	1,2	0,7—2,0	0,479	1,1	0,672
Глазные симптомы	1,9	0,8—4,6	0,152	1,6	0,303
Раздражение носа	0,9	0,5—1,5	0,568	0,8	0,435
Кашель	1,1	0,5—2,0	0,874	0,9	0,877
Одышка	1,2	0,5—2,5	0,692	1,0	0,907

Примечание. Статистическая значительность, тест χ^2 , VS — отношение опасности, VVS — стандартные отношения опасности, LV — 95% промежутки конфиденции. Опасность территории сравнения пос. Лосево всегда 1.

томов была в 2,7 и в 3,2 раза чаще по сравнению с жителями пос. Лосево (табл.4).

Обсуждение

Изучаемое население не отличалось друг от друга по объяснительным данным (см.табл.1), но по данным о здоровье обнаружено большее число больных с воспалением глаз и свистящим, затрудненным дыханием в Светогорске, чем в пос. Лосево.

Измерениями было доказано, что население обеих территорий подвергается воздействию и двуокиси серы, и TRS. Средняя величина концентрации TRS в пос. Лосево была больше, чем в Светогорске (12 и 5 мкг/м³ соответственно). В Светогорске средняя величина концентрации двуокиси серы была больше, чем в пос. Лосево (16 и 10 мкг/м³). Проживание в Светогорске в некоторой степени увеличивало риск испытывать все симптомы (непостоянное отношение опасности) за 4 нед. Статистически значителен был результат для симптомов головной боли и глазных симптомов, за год в Светогорске эти показатели были увеличены.

Сравнивая результаты в России с результатами территорий Раутионкюля в Иматре Южной Карелии (Финляндия), где подверженность отрицательным воздействиям является самой сильной, средняя концентрация TRS в пос. Лосево (12 мкг/м³) была больше, чем в Раутионкюля (5 мкг/м³). Однако наибольшие средние часовые величины были в Раутионкюля (308 мкг/м³) и в Светогорске (144 мкг/м³). В Раутионкюля средняя величина концентрации двуокиси серы (5 мкг/м³) была на треть меньше от концентрации в Светогорске (Пиутунен и др., 1993).

Профили результатов измерения в Светогорске и пос. Лосево отличались друг от друга. В деревне

источники выбросов TRS были разбросаны, и большие концентрации не были связаны с определенной стороной горизонта или с точечным источником. При определении происхождения источника запаха обращали внимание на большие скотоводческие фермы в окрестности точки измерения. Температура и концентрации TRS колебались в том же отношении. Это подтверждает, что источником TRS был навоз, который разлагаясь образует TRS, но процесс замедляется со снижением температуры (Пиутунен и др., 1993). В других точках измерения не обнаружена зависимость концентрации TRS от температуры. Согласно данным местных органов охраны окружающей среды и здоровья, на территории не было промышленности, вызывающей выбросы TRS.

По всей вероятности в Светогорске имелись, кроме факторов, увеличивающих симптомы и ухудшающих комфортность, и другие: например, на дрожжевом заводе комбината изготавливают из сульфитного щелока кормовые дрожжи — около 16 500 т в год. О количестве выбросов дрожжевой пыли нет данных, но производство в 3 раза больше по сравнению с годовым производством кормового протеина (из стоков завода сульфитной целлюлозы) в 70-х годах Яянекоски в Финляндии. В Яянекоски выбрасываемая в атмосферный воздух дрожжевая пыль вызывала в 1975—1979 гг. десятки случаев аллергии у жителей окрестностей (Лаурилла, 1980; Ванто и др., 1984).

Сравнивая указанные в исследовании симптомы с показателями в Иматра, получили: в Светогорске определяли больше случаев головной боли и одышки, чем в Иматре, за 4 нед и 12 мес. В пос. Лосево встречалось меньше глазных симптомов, чем в Иматре, но за прошедшие 12 мес. в нем имелось больше случаев возникновения головной боли, раздражения носа и одышки, чем в г.Иматре (Яаккола и др., 1990).

Хаахтеля и др., 1991). Результаты можно сравнивать, так как вопросы опросной анкеты на русском языке соответствовали по их содержанию вопросам на финском языке. Оказывается, что в определении болезней и симптомов и в постановке диагноза имеется разница в России по сравнению с Финляндией. Данный факт следует учитывать при рассмотрении результатов. Например, длительным бронхитом или эмфиземой легких болели (по своему сообщению) 17—22% российского населения и только 5—6% от населения Иматра (Яаккола и др., 1990; Вилкка, 1991). Обнаруженные врачом аллергические воспаления глаз отмечались в Светогорске чаще (18%), чем в Иматре (9—11%), астмой болели 6% населения Светогорска, что было немного больше, чем в Иматре (3—4%). Наибольшее проявление хронического бронхита или эмфиземы легких может частично быть связанным с более крепким табаком. Русские также курят в какой-то мере больше (34—35%), чем финны (22%). У русских (Светогорск — 44%, Лосево — 24%) имелось большее число случаев затрудненного дыхания, чем у финнов (10—11%) (Яаккола и др., 1990). В России процент ответа (43—77) был меньше, чем в Финляндии (83). Насколько известно, соответствующего исследованию опроса раньше не было в России, что могло влиять на небольшую активность населения.

Измерения доказывали, что обе российские территории подвергаются воздействию сернистых соединений, против ожиданий пос. Лосево даже больше, чем Светогорск, но профили подверженности отличались друг от друга. У жителей Светогорска имелось больше различных симптомов, чем у жителей пос. Лосево. Скотоводческие фермы пос. Лосево являются значительным источником подверженности TRS, но фермы разбросаны на большой площади, и общая подверженность, однако, меньше, чем в промышленной местности. По всей вероятности, наибольшее проявление симптомов в Светогорске зависело от общего влияния TRS и двуокиси серы, но, вероятно, влияли и другие факторы, не выясненные в исследовании.

Результат исследования доказывал, что население территории Светогорска страдает от веществ, раздражающих глаза и дыхательные пути, а также влияющих на центральную нервную систему. Симптомы те же, как и в Финляндии, а также в других странах, где имеется целлюлозная промышленность. На основании исследования следует предполагать, что путем улучшения производственной технологии комбината уменьшился бы и риск для здоровья окрестного населения территории.

З а к л ю ч е н и е

В Светогорске за прошедшие 4 нед. изучения отмечалось явно больше случаев головной боли (32%) и глазных симптомов, чем в пос. Лосево (15 и 4%). У горожан Светогорска опасность испытать за прошедшие 4 нед. все опрошенные симптомы была значительно больше по сравнению с жителями пос. Лосево: соответственно опасность головной боли была в 2,7 и

глазных симптомов в 3,2 раза больше. В течение прошедшего года горожане Светогорска имели в какой-то мере увеличенную опасность испытывать глазные симптомы, головную боль, кашель и одышку (соотношение опасности в промежутке 1,1—1,9) по сравнению с населением пос. Лосево.

Причиной больших концентраций TRS в пос. Лосево, по всей вероятности, являются биологические источники запаха — на территории находятся большие скотоводческие фермы. Совместное влияние соединений TRS, двуокиси серы и возможных невыясненных атмосферных загрязнений вызывало среди жителей промышленного Светогорска больше симптомов, чем в пос. Лосево.

Исследование доказывает, что население Светогорска страдает от раздражения глаз и дыхательных путей, а также от влияний вредных веществ на центральную нервную систему. Симптомы являются такими же, как в Финляндии и в других странах в областях с развитой целлюлозно-бумажной промышленностью. На основании исследования следует предполагать, что при улучшении производственной технологии целлюлозно-бумажного комбината уменьшился бы и риск для здоровья населения территории.

Экономическую поддержку исследованию оказывали Академия Финляндии и Министерство окружающей Среды.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Хаахтеля Т., Марттила О., Вилкка В., Силакоски И., Яппинен П., Викстрем А.-М., Яаккола Й.Й.К. Дурнопахнущие сернистые соединения воздуха Южной Карелии и здоровье. Окончательный отчет. Институт Аллергологии и Окружающей Среды Южной Карелии. Министерство окружающей среды 94, 1991.
2. Качество воздуха в 1991 г. в г.Иматре, в п. Йоутсено, в г.Светогорске.— Иматра: Контора охраны окружающей среды, 1991.
3. Jaakkola J.J.K., Vilkkka V., Marttila O., Jappinen P., Haahntela T. The South Karelia air pollution study: The effects of malodorous sulfur compounds from pulp mills on respiratory and other symptoms // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol. 142.— P.1344—1350.
4. Лаурилла Й. Проблема кормовых дрожжей в Яянекоски: Когда ключ освободился хвост зацепился // Суомен луонто.— 1980.— Vol.1.— P.30—33.
5. Пиутунен С., Марттила О., Партти-Пеллинен К., Силакоски И., Вилкка В., Кроокс К., Монто Х., Яппинен П., Яаккола Й., Хаахтеля Т. Сернистые соединения атмосферного воздуха г.Иматра, г.Варкаууса и г. Светогорска, окиси азота, озон и общее загрязнение приземного слоя воздуха в 1992 г. Методы измерения и данные о концентрациях. ИЭВА, отчет 4. Институт Аллергологии и Окружающей Среды Южной Карелии 1993.
6. Туовинен Й.П. Сернистые выбросы деревообрабатывающей промышленности на сопредельных регионах СССР // *Илмансуоелу-уутисет.*— 1990.— № 6.— С.34—35.
7. Ванто Т., Хейнонен О.П., Хуттунен Й., Коивикко А., Леппо К., Нордман Н. Последующий контроль за эпидемией дрожжевой пыли Яянекоски // Туберкулез и заболевания легких: Ежегодник. Общество против туберкулеза в Финляндии.— 1984.— Т.13.— С.44—48.
8. Вилкка В. Влияния на здоровье выбросов дурнопахнущих сернистых соединений от целлюлозных заводов: Дис. Хельсинский университет, Институт Аллергологии и Окружающей Среды Южной Карелии.— Хельсинки, 1991.

Поступила 06.09.95.

Л.И.Заволовская, В.А.Орлов

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

Российская медицинская Академия последипломного образования, Москва

MODERN VIEW ON PULMONARY HYPERTENSION PATHOGENESIS AND CHRONIC COR PULMONALE FORMATION

L.I.Zavolovskaya, V.A.Orlov

Summary

Based on literature data, the effect of endothelial relaxation factor on hypoxical vasoconstriction, pulmonary circulation regulation, the pressure in pulmonary artery, and vasal resistance was discussed. New abilities of Corvaton in treatment of pulmonary hypertension and its effect on circulation were described.

Резюме

В статье по литературным данным рассматривается роль эндотелиального расслабляющего фактора на гипоксическую вазоконстрикцию, регуляцию легочного кровообращения, легочного артериального давления и легочно-сосудистого сопротивления в экспериментальных условиях. Описываются новые возможности корватона в лечении легочной гипертензии и его влияние на легочное кровообращение.

До сих пор легочная гипертензия (ЛГ) у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), подтвержденная многочисленными исследованиями [1,2,15,74,104], считается ведущим фактором формирования хронического легочного сердца (ХЛС) [16,17,100]. Однако в последние годы вторичная природа ЛГ стала предметом особо активного изучения [40,43] как в экспериментальной [85,86], так и в клинической пульмонологии [4,10,55,62].

Можно выделить три группы причин, объясняющих повышенный интерес к этой проблеме. Во-первых, появление новых данных о значении эндотелиального расслабляющего фактора (ЭРФ) в качестве модулятора тонуса мышечной стенки легочных сосудов и его влиянии на легочное кровообращение как в норме [48,49,52,103], так и в условиях гипоксии [25,28,58,68]. Во-вторых, осознание, что даже при наличии выраженной дыхательной недостаточности и развитии декомпенсации ХЛС ЛГ не всегда достигает высоких цифр [54], и причина быстро возникающей слабости правого желудочка (ПЖ) до сих пор остается загадкой. В-третьих, сам факт гипертрофии правого желудочка нуждается в обсуждении, что связано с появлением новых данных о значении и роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в генезе ЛГ и ХЛС [3,60,61,92]. Это позволяет наметить новые пути патогенетической терапии ЛГ и ХЛС, лечение которых до настоящего времени остается малоэффективным и бесперспективным [10,11,57].

Ремодулирующее влияние эндотелиального расслабляющего фактора при гипоксической вазоконстрикции

В экспериментах показано, что клетки сосудистого эндотелия легких продуцируют в основном три мощные вазодилататорные субстанции: первая группа представлена простаглицлином, являющимся продуктом циклооксигеназы [32]; вторая — ЭРФ, основным производным которого является окись азота (NO) [53,71,81,96] и его тиоловые производные (S-нитрозоцистеины) [76]; третья — эндотелиальным гиперполяризующим фактором [93,95].

Значительная роль в регуляции легочного кровообращения принадлежит ЭРФ. NO — это высокодиффузионный газ-оксидант, синтезируется при воздействии L-аргенина [27,71,81], который путем активации цитозолической гуанилатциклазы гладкомышечных клеток сосудов легких и дальнейшего их воздействия на циклический 3¹-5¹-гуанилатмонофосфат вызывает расслабление сосудов [35,52,80,97].

Расслабляющий эффект эндотелиального фактора доказан как в эксперименте на легочной артерии (ЛА) у животных [27,33,39], так и у человека [34]. Известно, что NO постоянно освобождается из эндотелия легочных сосудов и регулирует сосудистый тонус [80]. На изолированном перфузате легких [20,69] изучена резистентность сосудов легких под влиянием гипоксии, вызванной метиленовым синим. Результаты показали выраженную суживающую реакцию сосудов на гипок-

сию и отсутствие ее при нормоксии. Увеличение легочно-сосудистой резистентности (ЛСР) наблюдалось при введении метиленового синего и у пациентов, подвергшихся трансплантации легких, у которых изолированно изучали перфузат легких [51,91].

У больных с респираторным дистресс-синдромом и ЛГ ингаляции NO не только снижали давление в ЛА, но и повышали парциальное давление кислорода в крови, уменьшая внутрилегочное шунтирование [87]. В эксперименте на овцах [40] ингаляции NO приводили к снижению легочно-артериального давления от 25 до 35%. Эти данные подтверждают роль ЭРФ в регуляции легочно-сосудистого сопротивления (ЛСС).

В связи с тем, что альвеолярная гиповентиляция может вызвать сужение легочных сосудов, а смешанная венозная гипоксия — уменьшение просвета изолированных ЛА [75], в 1978 г. [103] было высказано предположение, что вазодилатационный фактор, устраняющий повышенную ЛСР, по-видимому, располагается в эндотелиальных сосудах клеток легких и тесно связан с их сократительными гладкомышечными элементами. Это было доказано в эксперименте на изолированной полоске ЛА, подвергнутой воздействию гипоксии с последующим ее сокращением [69] и отсутствием вовлечения в этот процесс эйкозаноидов, катехоламинов или ацетилхолина [48,49]. Из этого эксперимента сделан вывод, что сокращение ЛА зависит от присутствия эндотелия. В настоящее время точно установлено, что как острая [58], так и хроническая [75] гипоксия приводит к снижению ЭРФ. Достаточно 30 мин гипоксии, чтобы ухудшить освобождение ЭРФ из культивируемых эндотелиальных клеток [102].

Таким образом, экспериментальные данные не позволяют сомневаться в наличии существования релаксирующего фактора эндотелиального происхождения со стороны сосудистого ложа малого круга кровообращения (МКК), его зависимости от альвеолярной гипоксии и парциального напряжения в крови кислорода. ЭРФ также, как и простаглицлин, являются не только сильным сосудорасширяющим фактором, но и эффективным ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов [72]. ЭРФ и простаглицлин обоюдно потенцируют друг друга, способствуя таким образом в значительной мере протективной роли эндотелия сосудов легких в кровоснабжении МКК. При гипоксических изменениях сосудов эндотелиальные функции релаксации сильно снижаются. Пониженная функция эндотелия при различных формах ХНЗЛ может служить причиной сужения сосудов легких и возникновения легочной артериальной гипертензии.

Дисфункция правого и левого желудочков у больных ХОЗЛ и ЛГ

Причины снижения сократимости ПЖ до сих пор остаются неясными. Доказано, что обострение воспалительного процесса у больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) приводит к повышению давления в ЛА в среднем до 45—50 мм рт.ст. [62]. Однако вряд ли можно считать, что небольшая ЛГ,

хотя и хронически присутствующая, может вызвать дисфункцию ПЖ и снижение его сократимости [2,9,10]. Диастолическая дисфункция ПЖ может быть результатом воздействия артериальной гипоксемии, что приводит к постепенному исчезновению эффективного расслабления сердечной мышцы ПЖ [1]. Это проявляется у больных ХОБ в ранних нарушениях, возникающих в диастолической части сердечного цикла ПЖ [18].

Дисфункцию со стороны левого желудочка (ЛЖ) некоторые авторы [19,41,42] связывают со смещением межжелудочковой перегородки вследствие дилатации ПЖ либо с развитием ее гипертрофии на фоне повышенного давления в ПЖ.

Предполагаются и другие факторы, влияющие на дисфункцию ЛЖ, такие как артериальная гипоксемия, ацидоз, изменение внутригрудного давления и скрытая ишемическая болезнь сердца [10,11,17]. В одном исследовании продемонстрирована корреляция между фракцией изгнания ЛЖ и насыщением артериальной крови кислородом [9]. Другие авторы [10] связывают дисфункцию ЛЖ у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) с повышением внутригрудного давления, которое не только повышает давление в ЛА, но и способствует увеличению ПЖ и повышению конечного диастолического давления в ЛЖ, в результате чего снижается ударный объем ЛЖ. Кроме того, снижение плеврального давления на вдохе у больных с ХОЗЛ еще больше увеличивает конечное диастолическое давление в ЛЖ, что приводит к снижению его фракции изгнания [11]. При этом обнаружена корреляционная связь между фракцией изгнания ПЖ и ЛЖ, что позволяет выдвинуть эту гипотезу.

Таким образом, причины возникновения дисфункции со стороны ЛЖ остаются противоречивыми.

Возможность общего фактора, создающего явления дисфункции в обоих желудочках у больных ХОЗЛ, была определена в исследованиях А.Кохама и соавт. (1990), которые обнаружили корреляцию между количеством фиброза в ЛЖ и ПЖ. Как показали экспериментальные данные [25], артериальная гипоксемия приводит к стимуляции волокон эластина и коллагена не только в миокарде сердца, но и в легочных, и периферических сосудах, что в свою очередь способствует развитию гипертрофии миокарда как ПЖ, так и ЛЖ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных ХОЗЛ и ЛГ

Активизация РААС происходит в большинстве исследований у больных ХОБ и ЛГ [44,82,84]. Представляет большой интерес влияние гипоксии на РААС. В экспериментах на животных при острой гипоксии наблюдается увеличение ренина в плазме до 180—500% спустя 5 мин после воздействия [67,106]. Хроническая гипоксия, в противоположность острой, может вызвать различные изменения ренина в плазме, сопровождаясь либо его увеличением, либо оставаясь без изменений [25,56]. Сочетание гипоксии с гиперкапнией и ацидозом в эксперименте на собаках и крысах приводило к активизации РААС [83,88].

У больных ХОЗЛ с недостаточностью кровообращения (НК) активность РААС повышается с одновременным увеличением у них концентрации катехоламинов [22,45]. При этом отмечалась достоверная корреляция между уровнем ренина и альдостерона в плазме, способностью экскретировать натрий, клиренсом свободной жидкости и уровнем натрийуретического пептида в предсердиях [43,45]. Кроме того, найдено, что пациенты с ХОЗЛ и НК, у которых отмечалась резистентность к диуретикам и оксигенотерапии, имели постоянно повышенный ренин в плазме [46].

Некоторые авторы изучали влияние гипоксии на ангиотензинпревышающий фермент (АПФ) [94]. При этом острая гипоксия у собак приводила к уменьшению образования ангиотензина II [57,79]. Однако у пациентов с ХОЗЛ и ЛГ положение о том, что активность ангиотензина II и альдостерона падает за счет снижения АПФ в ответ на гипоксию не подтвердилось [23,82]. Высказывается мнение о возможном влиянии других механизмов, которые могут приводить к уменьшению альдостерона во время гипоксии: допамина [24], гипокалиемии [56], увеличения натрийуретического гормона в предсердиях [23]. Однако точный механизм до сих пор остается неясным.

Таким образом, активизация системы РААС имеется у пациентов с ХОЗЛ, течение которых сопровождается артериальной гипоксемией и гиперкапнией. Такая активизация коррелирует у пациентов со способностью экскретировать натрий и воду [47].

Некоторые аспекты терапии ЛГ

В обзоре мы не касались влияния антагонистов кальция, нитратов, β -блокаторов и других лекарственных гипотензивных средств на ЛГ в связи с многочисленными исследованиями, опубликованными в литературе, носящими нередко противоречивый характер [50,54,59,66,78,89,99].

Одним из препаратов, являющимся заместителем релаксирующего фактора эндотелиального происхождения, является корватон.

Молсидомин — действующее вещество карватона — принадлежит к особому классу веществ для спазмолитической терапии [13,38].

Авторы [1] исследовали воздействие фармакологической пробы с молсидомином у 18 больных с ХНЗЛ и клиническими признаками НК II Б ст. Положительный клинический эффект сопровождался уменьшением одышки, улучшением газового состава крови, снижением давления в МКК и значительным уменьшением объемов ПЖ с одновременным увеличением ударного и сердечного индексов и фракции изгнания.

В другой работе [90] молсидомин вводили 17 больным ХОБ со стабильной ЛГ. После велоэргометрической нагрузки на фоне приема молсидомина наблюдалось уменьшение среднего давления в ЛА на 80%, давления заклинивания в ЛА на 28%. При этом фракция выброса ПЖ и ЛЖ повышалась на 22 и 5%. Общее периферическое сосудистое сопротивление снижалось незначительно, ЛАР оставалась не измененной. Сделан

вывод, что вазодилаторный эффект молсидомина возможен как на легочные, так и на венозные сосуды.

Влияние ингибиторов ангиотензинпревышающего фермента на ЛГ у больных ХОЗЛ

Возможности применения ингибиторов АПФ с целью снижения давления в ЛА посвящено небольшое количество работ. Так, при исследовании гипотензивного действия каптоприла у 8 пациентов с ЛГ в течение 2 нед уровень ангиотензина II и средний уровень легочно-артериального давления достоверно снижались, у 20 пациентов, принимавших антибиотики, антиастматическую терапию и оксигенотерапию, подобной динамики не наблюдалось [34]. Изучалось влияние каптоприла на легочную, системную, печеночную гемодинамику, состояние ККС, РААС у 15 больных ХНЗЛ с ЛГ в суточной дозе 25—75—100 мг [101]. Лечение сопровождалось положительной клинической динамикой, снижением активности ангиотензина I, альдостерона, повышением содержания прекалликреина, положительными гемодинамическими сдвигами: уменьшением систолического давления в ЛА, общего легочного и периферического сопротивления, венозной гиперволемии печени. Максимальное угнетение активности АПФ в легких под влиянием каптоприла обнаружено в экспериментальных условиях [7, 8] и у больных бронхиальной астмой [5].

Создается впечатление, что применение ингибиторов АПФ целесообразно при лечении ХНЗЛ. Однако в литературе есть данные, что под влиянием лечения каптоприлом альдостерон крови вначале понижается, а затем вновь возрастает [37], что заставляет увеличивать дозы ингибиторов АПФ, т.е. ингибция АПФ и снижение уровня ангиотензина II происходят при длительной терапии, но уже в меньшей степени, по-видимому, за счет развития тахифилаксии.

Однако реакция ингибиторов АПФ на уровень альдостерона при длительном лечении не выяснена. Были получены результаты, свидетельствующие о снижении уровня альдостерона в плазме [101], нормальной его концентрации [52] и даже его повышения на фоне лечения ингибиторами АПФ.

Положительный клинический эффект получен и при лечении саларазином (антагонистом рецепторов ангиотензина II) [73]. При этом у больных ХОЗЛ с ЛГ не наблюдалось отрицательного воздействия на оксигенацию крови, но отмечалось снижение сердечного выброса. При лечении козааром (лозартантом калия) больных ХОЗЛ был получен положительный эффект на давление заклинивания в ЛА, ААД, диастолическую функцию ЛЖ и сердечный индекс [36]. При этом курсовое лечение лозартантом калия в течение 12 нед не вызывало нежелательной активности со стороны симпатической нервной системы.

Наряду с альдостероном ангиотензин II может регулировать тип, количество и скорость синтеза коллагена в коллагеновом матриксе; стимулировать гипертрофию миоцитов [30,63,72,92]. Логично думать, что благоприятное действие ингибиторов АПФ — антагонистов ангиотензина II — в прогнозе сердечной

недостаточности, в том числе и правожелудочковой, можно объяснить воздействием ангиотензина II на фибробласты сердца и миоциты.

Влияние диуретиков на ЛГ у больных ХОЗЛ

Прямое сосудистое действие спиронолактона подтверждено в исследовании при лечении больных с рефрактерной сердечной недостаточностью, у которых ангиотензин II ингибировался путем терапии спиронолактоном [98]. При этом наблюдалось не только расширение системных, но и легочных сосудов, что сопровождалось уменьшением давления в правом предсердии, ПЖ, ЛЖ и достоверным снижением ЛСС. Высказывания по поводу механизма действия спиронолактона относятся к особенностям обмена ионов натрия и кальция через мембрану гладкомышечных клеток [13,14]. Экспериментальные данные показывают, что спиронолактон может блокировать медленные кальциевые каналы и оказывать влияние, схожее с антагонистами кальция [43]. Спинонолактон в монотерапии или в сочетании с приемом гипотиозида либо амилоронида способствует суточной экскреции простагландинов типа ПГЕ₂, в то время как тиазидные диуретики, наоборот, приводят к достоверному снижению синтеза последних.

Авторами [31] в эксперименте на животных и у больных бронхиальной астмой, полученной путем вдыхания пыли сена, и наличием эмфиземы легких, исследовалась эффективность фуросемида при аэрозольном и внутривенном введении как в период обострения, так и в период ремиссии. Найдено, что диуретик оказывает положительное воздействие на уменьшенный в исходном состоянии комплаенс ЛСС МКК в период обострения болезни. При этом уменьшалась обструкция как со стороны крупных, так и мелких бронхов. Авторы считают, что фуросемид расслабляет гладкую мускулатуру бронхов путем стимуляции простагландинов ПГЕ₂, находящихся в эпителии бронхов.

Бронхолитический эффект фуросемида авторы сравнивают с действием атропина. Однако фуросемид повышает комплаенс сосудов МКК и влияет на ЛСР, а атропин только уменьшает ЛСС [33].

Таким образом, экспериментальные наблюдения убедительно свидетельствуют о наличии у современных диуретиков не только противовоспалительного, но и сосудо- и бронхолитического действия, что не связано с их влиянием на почки. Предстоит выяснить многие проблемы в клинической практике, в частности, влияние диуретической комбинированной терапии со спиронолактоном на отдаленный период и прогноз у больных с ЛГ и ХЛС и преимущество его лечения по сравнению с монотерапией ингибиторами АПФ, корватомом, нитратами, β-блокаторами и антагонистами кальция как более надежной защиты от влияния РААС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.Л., Дундуков Н.Н. Изменение функции миокарда при нарастающей гипоксии // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й. — Спб., 1992. — С. 494.

2. Александров А.Л., Некласов Ю.Ф., Александров Н.Н. и др. Частота и выраженность легочной гипертензии у больных с заболеваниями легких в сравнении с сердечно-сосудистой патологией // Клини. мед. — 1990. — № 5. — С.71—74.
3. Байматов Ш.Ш. Ренин — ангиотензин — альдостероновая система и электролитный обмен у здоровых и больных хронической сердечной недостаточностью коренных жителей высокогорья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Фрунзе, 1990.
4. Беленков Ю.Н., Рыфф И.М. Сопоставление данных электрокардиографии и морфометрии сердца у здоровых лиц и больных с сердечной недостаточностью разного происхождения // Кардиология. — 1981. — № 4. — С.84—87.
5. Болотских В.И., Журавлева Н.В., Провоторов В.М., Бахметьева Е.Н., Зайцева Т.И. Коррекция естественного ингибирующего фактора сыворотки крови у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой каптоприлом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й. — М., 1994. — № 641.
6. Гаврисюк В.К., Мухин А.А., Ячник А.И. Влияние периферических вазодилаторов на состояние гемодинамики, вентиляционной функции легких и газовый состав крови у больных с хроническим легочным сердцем // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. — Л., 1988. — С.68—72.
7. Голиков П.П. Глюкокортикоид — рецепторный механизм регуляции активности ангиотензин превращающего фермента и новые перспективы лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. Рос.АМН. — 1992. — № 3. — С.8—12.
8. Голиков П.П. Влияние лекарственных средств на активность ангиотензин-конвертирующего фермента легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й. — М., 1994. — С.64.
9. Дундуков Н.Н., Александров А.Л., Перлей В.Е. Систолическая архитектоника левого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 3-й. — Спб., 1992. — № 509.
10. Жданов В.Ф., Александров А.Л., Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. О некоторых итогах изучения хронического легочного сердца // Современные проблемы клинической и профилактической пульмонологии. — Спб., 1992. — С.63—73.
11. Замотаев И.П., Заволовская Л.И., Ибадова Г.Д. Спорные вопросы хронического легочного сердца // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. — Л., 1988. — С.18—25.
12. Замотаев И.П. Клиническая фармакология. — М., 1993. — С.255.
13. Косьяницы М., Садовски З. Оценка клинической эффективности и побочного действия препарата мольсидомин 4 мг у больных стабильной коронарной недостаточностью // Новости фармакол. и мед. — 1993. — № 6. — С.147—152.
14. Липко Д.С. Влияние калийсберегающих диуретиков на систему кровообращения и функцию почек у больного ГБ // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. — М., 1992. — С.22.
15. Мурхальямов Н.М., Мареев В.Ю., Атауллаханова Д.М. Возможности применения периферических вазодилаторов при сердечной астме и угрожающем отеке легких // Тер. арх. — 1980. — № 10. — С.70—72.
16. Мурхальямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. — М., 1987.
17. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.С., Урибе Э.Э. Еще раз о правоммерности термина "хроническое легочное сердце" и о лечении // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких, Л. — 1988. — С.7—12.
18. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н., Рыбкина Т.В. Диастолическая функция правого желудочка у пульмонологических больных по данным импульсной ЭХОдоплер-кардиографии // Кардиология. — 1992. — № 2. — С.75—78.
19. Перлей В.Е., Дундуков Н.Н. Функция межжелудочковой перегородки у пульмонологических больных // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С.49—52.
20. Adnot S., Rafferstin B., Eddahibi S., Braquet P., Chabrier P.-E. Loss of endothelium-dependent relaxant activity in the pulmonary

- circulation of rats exposed to chronic hypoxia // *J. Clin. Invest.*— 1991.— Vol.87.— P.155—162.
21. *Alpert M.A., Pressly T.A., Mukerji V., Lambert C.K., Mukerji B.* Short and long-term hemodynamic effects of captopril in patients with pulmonary hypertension and selected connective tissue disease // *Chest.*— 1992.— Vol.102, № 5.— P.1407—1412.
 22. *Anand J.S., Chandrashekar Y., Ferrani R., Sarma S., Guleria R., Tindal S.K., Purshotam L.W., Poole-Wilson P., Harris P.* Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease // *Circulation.*— 1992.— Vol.86.— P.12—21.
 23. *Andreson J.V., Struthers A.D., Payne N.N., Slater J.D.H., Bloom S.R.* Atrial natriuretic peptide inhibits the aldosterone response to angiotensin II in man // *Clin. Sci.*— 1986.— Vol.70.— P.507—512.
 24. *Aquilara G., Mendelsohn F.A.O., Catt K.J.* Dopaminergic regulation of aldosterone secretion // *Frontiers in Endocrinology and Metabolism* / Eds. L.Martini, W.F.Ganong New York: McGraw-Hill, 1981.— P.385—510.
 25. *Archer S.L., Weir E.K.* Mechanisms in hypoxic pulmonary Hypertension // *Pulmonary Circulation: Advances and Contrivencies.*— Amsterdam: Elsevier, 1989.— P.87—107.
 26. *Ashack R., Farber M.O., Weinberger M.N., Robertson G.L., Fineberg N.S., Manfredi F.* Renal and hormonal responses to acute Hypoxia in normal individuals // *J. Lab. Clin. Med.*— 1985.— Vol.106.— P.12—16.
 27. *Bhardway R., Moore P.K.* The effect of arginine and nitric oxide on resistance blood vessels of the perfused rat kidney // *Br. J. Pharmacol.*— 1989.— Vol.97.— P.739—744.
 28. *Brashers V.L., Peach M.J., Rose C.E.Jr.* Augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the isolated resfused rat lung by in vitro antagonists of endothelium-dependent relaxation // *J. Clin. Invest.*— 1988.— Vol.82.— P.1495—1502.
 29. *Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T.* Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension // *Am. J. Cardiol.*— 1993.— Vol.71.— P.12A—16A.
 30. *Brilla C.G., Maisch B.* Effects of cilazaprilat on collagen metabolism in cocultures of cordiac endothelial cells and fibroblasts // *Eur. Heart J.*— 1994.— Vol.15.— P.1141.
 31. *Broadstone R.V., Robinson N.E., Gray P.R., Woods S.A., Derksen F.I.* Effects of Furosemide on Ponies with Recurrent Airway Obstruction // *Pulmonary Pharmacol.*— 1991.— Vol.4, № 4.— P.203—208.
 32. *Carley W.W., Tanoue L., Merker M., Gillis C.N.* Isolation of rabbit pulmonary microvascular endothelial cells and characterization of their angiotensin converting enzyme activity // *Ibid.*— 1990.— Vol.3, № 1.— P.35—40.
 33. *Chand N., Altura B.M.* Acetylcholine and bradikinin relax intrapulmonary arteries by acting on endothelial cells: role in lung vascular disease // *Science.*— 1981.— Vol.213.— P.1376—1379.
 34. *Chreng D., Chen W., Wang B., Ji C., Tang S.* The changes in the levels of angiotensins and angiotensin converting enzyme and effects of captopril in patients with hypoxic pulmonary hypertension // *Hua-Hsi-J-Ko-Ta-Hsueh-Huesh-Pao.*— 1993.— Vol.24, № 2.— P.228—231.
 35. *Cremona G., Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W.* Endothelium-derived relaxing factor and the pulmonary circulation // *Lung.*— 1991.— Vol.169, № 4.— P.185—202.
 36. *Crotier M.D., Ikram M.D. Ph., Awan M.D., Stefan M.D., Dickstein M.D., Trey M.D., Joung M.D., Kleinger B.S., Makris Ph. D., Cleland M.D., Rucinskou M.D.* Losartan in heart failure hemodynamic effects and tolerability // *Circulation.*— 1995.— Vol.91.— P.691—697.
 37. *Dahlstrom U., Karlsson E.* Captopril and spironolactone therapy for refractory congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.*— 1993.— Vol.71.— P.29A—33A.
 38. *Darius H., Erbel R., Rupprecht H.-J., Pop T., Meyer J.* Akute und chronische Effekte von Molsidomin bei therapeutischer Koronarangioplastie // *Med. Clin.*— 1990.— Suppl.1.— P.23—26.
 39. *Dinh Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C., Perke-Zaba J., Wells F.C., Wallworc J.* Acetylcholine and adenosine diphosphate cause endothelium-dependent relaxation of isolated human pulmonary arteries // *Eur. Respir. J.*— 1990.— Vol.3.— P.633—638.
 40. *Dyar O., Young J.D., Xiong Z., Howell S., Johns E.* Dose-response relationship for inhaled nitric oxide in experimental pulmonary hypertension in sheep // *Br. J. Anaesth.*— 1993.— Vol.71, № 5.— P.702—708.
 41. *Elzinga G., Westerhof N.* How to quantify pump function of the heart // *Circ. Res.*— 1979.— Vol.44.— P.303—308.
 42. *Enzinga G., Piene M., Yong P. de.* Left and right ventricular pump function and consequence of having two pumps in one heart // *Ibid.*— 1980.— Vol.46.— P.564—574.
 43. *Emery C.L.* Vascular remodelling in lung // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 2.— P.217—219.
 44. *Farber M.O., Kiblawi S.S.O., Strawbridge R.A., Robertson G.L., Weinberger M.N., Manfredi F.* Studies on plasma vasopressin and renin-angiotensin-aldosterone system in chronic obstructive lung disease // *J. Lab. Clin. Med.*— 1977.— Vol.90.— P.373—380.
 45. *Farber M.O., Roberts L.R., Weinberger M.N., Robertson G.L., Manfredi F.* Abnormalities of sodium and H₂O handling of chronic obstructive lung disease // *Arch. Intern. Med.*— 1982.— Vol.142.— P.1326—1330.
 46. *Farber M.O., Weinberger M.N., Robertson G.L., Fineberg N.S., Manfredi N.* Hormonal abnormalities affecting sodium and water balance in acute respiratory failure due to chronic obstructive lung disease // *Chest.*— 1984.— Vol.85.— P.49—54.
 47. *Farber M.O., Weinberger M.N., Robertson G.L., Fineberg N.S.* The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on sodium handling in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1987.— Vol.136.— P.862—866.
 48. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.*— 1980.— Vol.288.— P.373—376.
 49. *Furchgott R.F., Carvalho M.N., Khan M.T., Matsunaga K.* Evidence for endothelium-dependent vasodilatation of resistance vessels by acetylcholine // *Blood Vessels.*— 1987.— Vol.24.— P.145—149.
 50. *Galic N., Ussia G.P., Borgatti M.Z., Niro M., Parlangeli R., Branzi A., Magnani B.* Prognostic value of acute pharmacological tests in patients with primary pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.*— 1994.— Vol.15.— P.2324.
 51. *Gray P.R., Derksen F.J., Robinson N.E., Paters-Golden M.L.* Egune tracheal epithelial strips: an alternate method for examining epithelial cell arachidonic acid metabolism // *Faceb J.*— 1990.— Vol.4, № 43.— P.841.
 52. *Griffith T.M., Edwards D.H., Davies R.L., Harrison T.J., Evans K.T.* EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels // *Nature.*— 1987.— Vol.329.— P.442—445.
 53. *Gruetter C.A., Barry B.K., McNamara D.B., Gruetter D.Y., Kadowitz P.J., Ignarro L.J.* Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary artery guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine // *J. Cyclic Nucleotide Protein Morphol. Res.*— 1979.— Vol.5.— P.211—224.
 54. *Hassoun P.M., Thompson B.T., Hales C.A.* Partial reversal of hypoxic pulmonary hypertension by heparin // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145, № 1.— P.193—196.
 55. *Heath D.* The pathology of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. Rev.*— 1993.— № 16.— P.555—558.
 56. *Heyes M.P., Farber M.O., Manfredi F., Robert Shaw D., Weinberger M., Fineberg N., Robertson G.* Acute effect of hypoxia on renal and endocrine function in normal individuals // *Am. J. Physiol.*— 1982.— Vol.243.— P.265—270.
 57. *Jackson R.M., Narkates A.J., Oparil S.* Impaired pulmonary conversion of angiotensin I to angiotensin II in rats exposed to chronic hypoxia // *J. Appl. Physiol.*— 1986.— Vol.60.— P.1121—1127.
 58. *Johns R.A., Linden J.M., Peach M.J.* Endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rabbit pulmonary artery are selectively impaired by moderate hypoxia // *Circ. Res.*— 1989.— Vol.65.— P.1508—1515.
 59. *Kalra L., Bone M.F.* Effect of nifedipine on physiologic shunting and oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Med.*— 1993.— Vol.94, № 4.— P.419—423.
 60. *Katayama S., Abe M., Saneshige S. et al.* Effects of aldosterone on cardio-vascular hypertrophy // *J. Hypertens.*— 1994.— Vol.12, Suppl.3.— P.S213.
 61. *Kazushige N., Zimmermann R., Westerman D., Schaper I.* Angiotensin induced collagen mRNA expression in cardiac fibroblasts depends on autocrine production of transforming growth factor B // *Eur. Heart J.*— 1994.— Vol.15.— P.1144.

62. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mihima M., Uematsu M., Shimazu T., Abe H.* Noninvasive evolution of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation*.— 1983.— Vol.68.— P.302—309.
63. *Klug D., Robert V., Swynghedauw B.* Role of mechanical and hormonal factors in cardiac remodeling and biologic limits of myocardial adaptation // *Am. J. Cardiol*.— 1993.— Vol.71.— P.46A—54A.
64. *Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H., Kitabatake A., Kamada T.* Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale // *Chest*.— 1990.— Vol.98.— P.794—800.
65. *Leier C.V., Sahar D., Hermiller J.B., Unverferth D.V.* Combining left ventricular systolic time intervals and M-mode echocardiography in evolution of primary pulmonary hypertension in women // *Clin. Cardiol*.— 1985.— Vol.8.— P.166—172.
66. *Levy S.* Effects aigus de la nicardipine sur la reactivite vasculaire a loxigene chez les patients insuffisants respiratoires hypertendus pulmonaires // *Arch. Mal. Coeur*.— 1993.— Vol.86, № 6.— P.899—906.
67. *Liang C.S., Cavras H.* Renin — angiotensin system inhibition in conscious dogs during acute hypoxemia: effects of systematic hemodynamics, regional blood flows and tissue metabolism // *J. Clin. Invest*.— 1978.— Vol.62.— P.961—970.
68. *Liu S., Crawley D.E., Evans T.W.* Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic vasoconstriction in rats // *Am. Rev. Respir. Dis*.— 1991.— Vol.143.— P.32—37.
69. *Mazmanian G.M., Baudet B., Brink C., Cerrina J., Kirkiacharian S., Weiss M.* Methylene blue potentiates vascular reactivity in isolated rat lungs // *J. Appl. Physiol*.— 1989.— Vol.66.— P.1040—1045.
70. *Mironnrau J.* Calcium channel antagonist effect of spironolactone, an aldosterone antagonist // *Am. J. Cardiol*.— 1990.— Vol.65.— P.7K—8K.
71. *Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.* Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication // *Biochem. Pharmacol*.— 1989.— Vol.38.— P.1709—1715.
72. *Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S., Vane J.R.* An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // *Nature*.— 1976.— Vol.263.— P.663—665.
73. *Mookharjee S., Ashutosh K., Smulyan V., Vardan S., Warner R.* Arterial oxygenation and pulmonary function with saralasin in chronic lung disease // *Chest*.— 1983.— Vol.83.— P.842—847.
74. *Morpurgo M., Denolin H.* The heart in pulmonary hypertension due to chronic lung disease // *Pulmonary Circulation*.— Amsterdam, 1989.— P.163—188.
75. *McMurty I.F., Petrum M.D., Reeves J.T.* Lungs from chronically hypoxic rats have decreased pressor response to acute hypoxia // *Am. J. Physiol*.— 1978.— Vol.235.— P.104—109.
76. *Myers P.R., Minor R.L., Guerris R., Bates J.N., Harrison D.G.* Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resembles S-nitrosocysteine than nitric oxide // *Nature*.— 1990.— Vol.345.— P.161—163.
77. *Nagasawa K., Zimmermann R., Linz W., Berward A., Schollens J. Schaper.* Angiotensin converting enzyme inhibition prevents upregulation of collagen mRNA expression in hypertensive rat heart // *Eur. Heart J*.— 1994.— Vol.15.— P.1142.
78. *Oka M., Morris K.G., McMurty I.F.* NIP-121 is more effective than nifedipine in acutely reversing chronic pulmonary hypertension // *J. Appl. Physiol*.— 1993.— Vol.75, № 3.— P.1075—1080.
79. *Oparil S., Winternitz D., Gould V., Baerwald M., Szidon P.* Effects of hypoxia on the conversion of angiotensin I to II in the isolated perfused rat lung // *Biochem. Pharmacol*.— 1982.— Vol.31.— P.1375—1379.
80. *Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S.* Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*.— 1987.— Vol.327.— P.524—526.
81. *Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S.* Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *Ibid*.— 1988.— Vol.333.— P.664—666.
82. *Raff H., Levy S.A.* Renin — angiotensin — aldosterone and ACTH-cortisol control during hypoxemia and exercise in patients with chronic obstructive lung disease // *Am. Rev. Respir. Dis*.— 1986.— Vol.133.— P.369—399.
83. *Raff H., Roarty T.P.* Renin, ACTH and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxic acidoses // *Am. J. Physiol*.— 1988.— Vol.254.— P.431—435.
84. *Reihman D.H., Farber M.O., Weinberger M.N., Henry D.P., Fineberg N.S., Dowdeswell J.R.G., Burt R.W., Manfredi F.* Effect of hypoxemia on sodium and water excretion in chronic obstructive lung disease // *Am. J. Med*.— 1985.— Vol.78.— P.87—94.
85. *Robin E.D., Theodore J., Burke C.M., Oesterle S.N., Fowler M.B., Gamilson E.B., Baldwin J.L., Morris A.J., Hunt S.A., Vankessel A., Slimson E.B., Shumway N.E.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction persists in the human transplanted lungs // *Clin. Sci*.— 1987.— Vol.72.— P.238—287.
86. *Rodman D.M., Yamaguchi T., Hasumuma K., O'Brien R.F., McMurty I.F.* Effects of hypoxia on endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery // *Am. J. Physiol*.— 1990.— Vol.258.— P.207—214.
87. *Rossaint R., Falke K.J., Lopez F., Stama K., Pison U., Zapol W.M.* Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome (see comments) // *N. Engl. J. Med*.— 1993.— Vol.328, № 6.— P.431—432.
88. *Rose C.E.Jr., Kimmel D.P., Gidine R.L., Kaiser D.L., Carey R.M.* Synergistic effects of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs. Renal dysfunction and activation of the renin — angiotensin system // *Circ. Res*.— 1983.— Vol.53.— P.202—213.
89. *Saadjan A., Philip-Joet F., Barret A., Levy S., Arnaud A.* Nifedipine inhibits the effects of almitrine in patients suffering from pulmonary artery hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol*.— 1993.— Vol.21, № 5.— P.797—803.
90. *Seibold H.* // *Ischemic Heart Disease and Heart Failure*.— Munich, 1986.— P.143—147.
91. *Springall D.R., Polar J.M., Howard L., Power R.F., Krautzs Y., Manickom S., Bamien N.R., Khagani A., Rose M., Yacoub M.N.* Persistence of intrinsic neurones and possible phenotypic changes after extrinsic denervation of human respiratory tract by heart-lung transplantation // *Eur. Respir. J*.— 1990.— Vol.141.— P.1538—1546.
92. *Staessen J., Lejnen P., Fagard R. et al.* Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression // *J. Endocrinol*.— 1981.— Vol.91.— P.457—465.
93. *Standen N.B., Quayle J.M., Davies N.W., Brayden J.E., Huang T., Nelson M.T.* Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle // *Science*.— 1989.— Vol.245.— P.177—180.
94. *Szidon P., Bairey N., Oparil S.* The effect of acute hypoxia on the pulmonary conservation of angiotensin I to angiotensin II in dogs // *Circ. Res*.— 1980.— Vol.46.— P.221—226.
95. *Tare M., Parkington H.C., Coleman H.A., Neild T.O., Dusting G.J.* Hyperpolarization and relaxation of arterial smooth muscle caused by nitric oxide derived from the endothelium // *Nature*.— 1980.— Vol.346.— P.69—71.
96. *Vallance P., Collier J., Moncada S.* Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man // *Lancet*.— 1989.— Vol.2.— P.997—1000.
97. *Vane J.R., Angaard E.E., Botting R.M.* Regulatory functions of the vascular endothelium // *N. Engl. J. Med*.— 1990.— Vol.323.— P.27—36.
98. *van Vliet A.A., Donker A.J.M., Nauta J.J.R. et al.* Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Am. J. Cardiol*.— 1993.— Vol.71.— P.21A—28A.
99. *Vorobev L.P., Maev J.Y.* Effects of corinfar, nitrisorbide and apressine on external respiration and blood flow chronic obstructive bronchitis // *Russ. Med. Zh*.— 1992.— № 1.— P.40—41.
100. *Wagenvoort C.A., Denolin H.* *Pulmonary Circulation: Advances and Contraversies*.— Amsterdam, 1989.
101. *Wang S.* The effect of captopril on hemodynamics in patients of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension // *Chung-Hua-Hei-Ko-Tsa-Chin*.— 1993.— Vol.32, № 8.— P.545-548.

102. Warren J.B., Maltby N.H., McCormack D., Barnes P.J. Pulmonary endothelium-derived relaxing factor in impaired in hypoxia // Clin. Sci.— 1989.— Vol.77.— P.671—676.
103. Weir E.K. Does normoxic pulmonary vasodilatation rather than hypoxic vasoconstriction account for the pulmonary pressor response to hypoxia // Lancet.— 1978.— Vol.1.— P.476—477.
104. Weir E.K. // Pulmonary Hypertension/ Eds. E.K.Weir, J.T.Reeves.— New York: Futura, 1984.— P.251.
105. Weinbraud N.L., Chaitman B.R. Newer concepts in the medical management of patients with congestive heart failure // Clin. Cardiol.— 1993.— Vol.16.— P.380—390.
106. Weismann D.N., Williamson H.E. Hypoxemia increases renal secretion rate in anaesthetised newborn lambs // Life Sci.— 1981.— Vol.29.— P.1887—1893.

Поступила 11.11.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.233.018.7—008.931]:618.32

М.В.Зуга, С.Г.Калиниченко, В.А.Невзорова, И.В.Архипенко

НАДФН-ДИАФОРАЗА ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Кафедра гистологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней
Владивостокского медицинского университета

NADPH-DIAPHORASE OF HUMAN BRONCHIAL EPITELIUM

M.V.Zuga, S.G.Kalinichenko, V.A.Nevzorova, I.V.Arkipenko

S u m m a r y

The expression of NADPH-diaphorase co-localized with NO-synthase in bronchial epithelium of human embryos in first and second half of gestation was studied thopochemically. The expression of NADPH-diaphorase was decreased in embryos of first half of pregnancy and was increased in embryos of second half of pregnancy in bronchi in the direction of 11 to 16 degrees. The result of increasing enzyme expression in embryos of the second half of pregnancy confirms the lung readiness to functioning.

Р е з ю м е

Исследована топохимия и активность НАДФН-диафоразы, солокализованной с NO-синтазой в эпителии бронхов плодов человека первой и второй половин беременности. Наличие энзима установлено в бронхиолах 11, 13 и 16 порядков деления. Показано, что активность НАДФН-диафоразы в направлении от бронхиол 11 порядка к бронхиолам 16 порядка снижена у плодов первой половины и повышена у плодов второй половины беременности. Последнее свидетельствует о готовности легких к функционированию.

Воздухопроводимость кондукторного отдела легких находится в зависимости от структурно-функциональной целостности его эпителиальной выстилки [9]. Воздух является естественным раздражителем эпителиоцитов, которые через внутренний релаксирующий фактор снижают при вдохе тонус гладких миоцитов бронхов [2,13]. Считается, что, как и кровеносные сосуды, бронхи релаксирует окись азота — NO [7].

Изучение NO-синтазы и сопряженной с ней НАДФН-диафоразы — ферментов, синтезирующих NO, показало их высокую активность в мелких бронхах животных [10,11]. Относительно человека подобных исследований в литературе мы не нашли, хотя имеются данные о NO-синтазе в эпителии бронхов, полученные при исследовании материала, взятого при операции на легких [12].

Цель нашей работы состояла в цитохимической идентификации и количественной оценке НАДФН-диафоразы в развивающихся легких.

Исследовали фермент в легких абортированных плодов первой (18—20 нед) и второй (34—37 нед) половины беременности. НАДФН-диафору выявляли по прописи, приведенной в работе Hope, Vicent [8]. Участки легких размером 1×0,5 см выделяли с помощью лезвия и опускали в охлажденный, приготовленный на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4), 4% параформальдегид, который из всего класса диафораз сохраняет активность только НАДФН-диафоразы. Материал продолжали фиксировать 2 ч при 4°C, затем сутки промывали при той же температуре в 15% растворе сахарозы. Из образцов, замороженных в криостате, изготавливали срезы толщиной 10 мкм, монтировали на предметные стекла и помещали в инкубационную среду, состав и конечная концентрация которой были следующими: 50 мМ трис-НСI-буфер (рН 8,0), 1 мМ НАДФН ("Sigma"), 0,5 мМ нитросинего тетразола (НСТ) ("Sigma") и 0,2% тритон X-100 ("Serva"). Инкубацию проводили в течение 60 мин при 37°C.

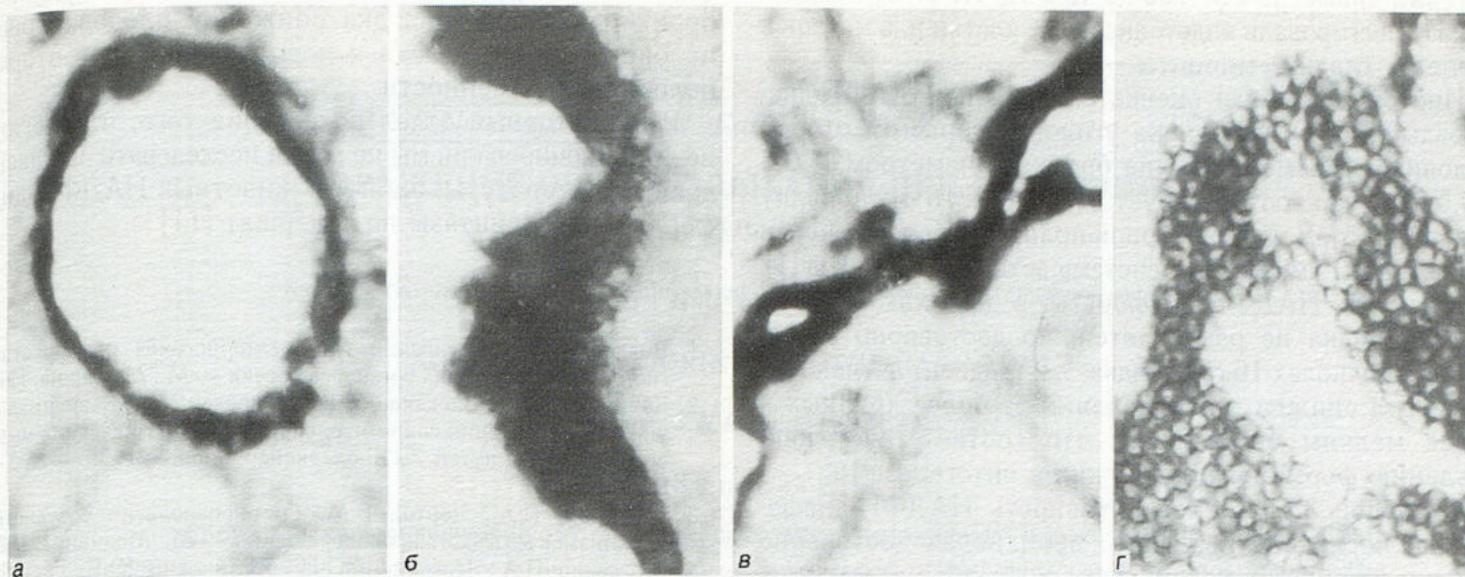


Рис.1. Топография НАДФН-диафоразы в бронхиолах плодов человека.

а — бронхиолы 0,8 мм. Ув. $\times 200$, б — фрагмент бронхиолы 1 мм. Ув. $\times 400$, в — претерминальные и терминальные бронхиолы. Ув. $\times 200$. Энзим локализован в эпителиоцитах, соединительная и мышечная ткань стенки бронхиолы фермента не содержат, г — касательный срез через эпителиальный пласт бронха. НАДФН-диафораза локализована по периферии клеток. Ув. $\times 400$.

после чего срезы ополаскивали в дистилляте, обезживали и заключали в бальзам по общепринятой методике. В качестве контроля в инкубационную среду вводили 1 мМ нитро-L-аргинина, селективного ингибитора НАДФН-диафоразы, при этом срезы оставались прозрачными либо окрашивались в светло-розовый цвет за счет неспецифической адсорбции формазана. Активность фермента определяли на микроденситометре *Vickers M-85*. Диаметр бронхов измеряли с помощью *МОВ-1-15* на микроскопе фирмы "Carl Zeiss Jena".

Под влиянием НАДФ-диафоразы эпителиоцитов НСТ трансформируется в диформаза голубого или синего цвета. Интенсивность окраски и плотность преципитата свидетельствуют об уровне активности не только диафоразы, но и NO-синтазы. По общепринятому мнению, NO-синтаза, образующая NO, обладает мощной диафоразной активностью и по своим биофизическим характеристикам идентична НАДФН-диафоре. Оба фермента локализованы в одних и тех же клеточных структурах; их активность изменяется прямо пропорционально и взаимозависимо [14]. Поэтому НАДФН-диафораза является специфическим маркером клеток, синтезирующих NO.

В легких плодов человека на НАДФН-диафорузу селективно окрашивался эпителий мелких бронхов (рис.1). На фоне светлой легочной ткани он имел вид ярко-синего кольца, контурирующего бронх со стороны просвета. Реснички с НСТ не реагировали, но наличие у них связи с синими телами призматических клеток позволило заключить, что НАДФН-диафораза локализована в ресничном эпителии.

Положение фермента в клетке было уточнено при исследовании касательных срезов через эпителиальный пласт. На таких препаратах было видно, что

диформаза окрашивал узкую периферическую кайму эпителиоцита. Центральная часть цитоплазмы и клеточное ядро с НСТ не реагировали и фермента, следовательно, не содержали. Вероятно, НАДФН-диафораза эпителиоцита бронхов — это в основном фермент плазматической мембраны. Окончательно этот вопрос могут решить электронно-микроскопические исследования.

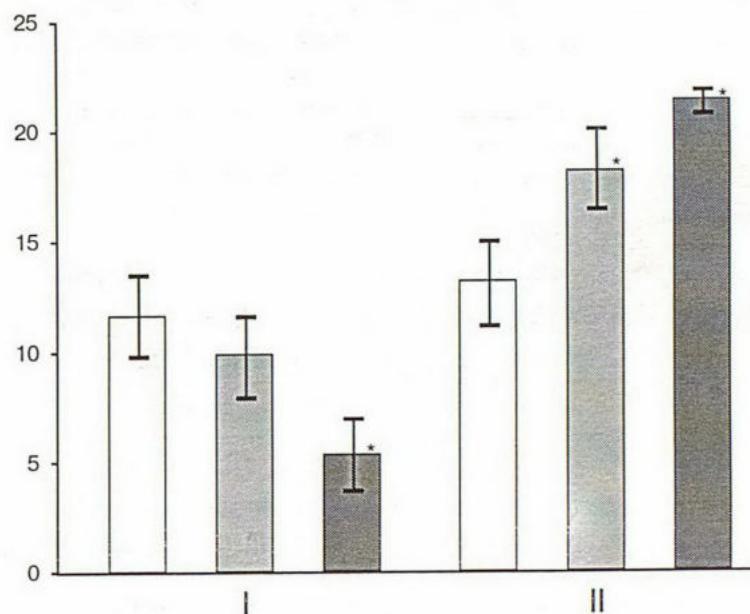


Рис.2. Активность НАДФН-диафоразы в эпителии бронхов.

I и II — соответственно первая и вторая половина беременности. На оси ординат: оптическая плотность преципитата. Светлые столбцы — бронхиола диаметром 1 мм (11-й порядок деления); серые — бронхиола диаметром 0,8 мкм (13-й порядок деления); темные — бронхиола диаметром 0,5 мкм (16-й порядок деления).

* — разница достоверна в I и II группе и между бронхами соответствующего диаметра ($p < 0,05$).

Кроме эпителия, ярко окрашивались бронхиальные артерии диаметром от 160 до 40 мкм. На НАДФН-диафору реагировали эндотелиальные клетки и, в меньшей степени, гладкие миоциты.

Инструментальная оценка активности НАДФН-диафоразы (рис.2) выполнена у плодов первой и второй половины беременности на бронхах диаметром 1, 0,8 и 0,5 мкм, что соответствует их 11, 13 и 16-му порядку деления [15]. У плодов первой половины беременности (18—20 нед) имеется вся система ветвления бронхов [1]. Активность НАДФН-диафоразы в бронхах 11-го и 13-го порядка не различается, но достоверно выше, чем в бронхиолах 16-го порядка, т.е. градиент активности фермента снижен в направлении от более крупных к более мелким бронхиолам, что соответствует направлению формирования легких в онтогенезе [5].

У плодов 35—37 нед активность НАДФН-диафоразы в исследованных нами бронхиолах достоверно различается: наименьшая активность фермента установлена в бронхиолах диаметром в 1 мм, примерно равная активности фермента соответствующего по калибру бронхиолам плодов первой половины беременности. Образование диформаза заметно увеличивается в бронхиолах 13 и 16-го порядка деления, что свидетельствует о возрастающей активности НАДФН-диафоразы. Градиент ее активности повышается от бронхиол 11-го к бронхиолам 16-го порядка. Это свидетельствует в общих чертах о законченности развития основных структур легких и их готовности к функционированию [5]. Видимо, претерминальные и терминальные бронхиолы легких человека не являются исключением из правила; как и у животных [11], они обладают наивысшей активностью НАДФН-диафоразы. Солокализированная с диафоразой NO-синтаза, образуя NO, контролирует проходимость этих бронхиол [6], определяющих наполняемость воздухом респираторных отделов.

Остается открытым вопрос о путях передачи NO из эпителиоцитов на гладкую мышечную клетку бронхиолы. В кровеносных сосудах транспорт NO происходит с помощью миоэндотелиальных контактов и через цГМФ и специфические протеинкиназы релаксирует гладкую мышцу [3,4]. В мелких бронхах ту же роль, вероятно, могли бы выполнить миоэпителиальные контакты, наличие которых ввиду тесного сближения эпителиального пласта и мышечного слоя вполне возможно.

Таким образом, градиент активности НАДФН-диафоразы в направлении от бронхиол 11-го порядка к бронхиолам 16-го порядка снижен у плодов первой половины беременности и повышен у плодов второй половины беременности.

Респираторный отдел вследствие того, что легкие не функционировали, мы не могли исследовать. Согласно данным литературы, ацинусы животных НАДФН-диафоразы и NO-синтазы не содержат [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. — М.: Медицина, 1976.
2. Капилевич Л.В., Баскаков М.Б., Медведев М.А. Зависимая от эпителия регуляция сократительной активности гладких мышц воздухоносных путей // Бюл. exper. биол. — 1995. — № 3. — С.283—285.
3. Мотавкин П.А., Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. — М.: Медицина, 1980.
4. Мотавкин П.А., Пиголкин Ю.И., Каминский Ю.В. Гистофизиология кровообращения в спинном мозге. — М.: Наука, 1994.
5. Пэттен Б.М. Эмбриология человека. — М.: Медгиз, 1959.
6. Barnes P.J. Airway epithelial receptors // Eur. Respir. Rev. — 1994. — Vol.4, № 24. — P.371—379.
7. Barnes P.J. Nitric oxide and airway disease // Ann. Med. — 1995. — Vol.27, № 3. — P.389—399.
8. Hope B.T., Vincent S.R. Histochemical characterisation of neuronal NADPH-diaphorase // J. Histochem. Cytochem. — 1989. — Vol.37. — P.653—661.
9. Laitinen L.A., Laitinen A. Structural and cellular changes in asthmas // Eur. Respir. Rev. — 1994. — Vol.4, № 23. — P.348—351.
10. Robbins R.A., Hamel F.G., Floreani A.A. Bovine bronchial epithelial cells metabolise L-arginine L-citrulline: possible role of nitric oxide synthase // Life Sci. — 1993. — Vol.52. — P.709—716.
11. Schmidt H., Gagne G., Nakane M. Mapping of Neural Nitric oxide syntase in the rat suggest frequent co-localisation with NADPH-diaphorase but not with soluble Guanylyl cyclase, and novel paraneural functions for Nitricergic signal transduction // J. Histochem. Cytochem. — 1992. — Vol.40, № 10. — P.1439—1456.
12. Springall D.R., Meng Q.-H., Butterg L.D. Human airway epithelium expresses inducible nitric oxid syntase in emphysema // J. Pathol. — 1995. — Vol.175, Suppl. — P.105.
13. Thompson A.B., Robbins R.A., Romberger D.J. Immunological function of pulmonary epithelium // Eur. Respir. J. — 1995. — № 8. — P.127—149.
14. Vincent S.R. Nitric oxide: a radical neurotransmitter in the central nervous system // Prog. Neurobiol. — 1994. — Vol.42. — P.129—160.
15. Weibel E.R. Morphometrics of the lung // Handbook of Physiology, Respiration / Ed .W.O.Fenn, H. Rahn. Washington. — Am. Physiol Society, 1964. — Vol.1. — P.285—307.

А.В.Цинзерлинг, С.Н.Кадырова, В.А.Цинзерлинг

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ДИФТЕРИИ У ВЗРОСЛЫХ

Кафедра патологической анатомии, Санкт-Петербургской педиатрической академии

AIRWAY INJURY DURING DIPHTHERIA IN ADULTS

A.V.Zinzerling, S.N.Kaduirova, V.A.Zinzerling

S u m m a r y

Clinical anatomical analysis in 107 diphtheria cases with lethal outcomes was carried out in adults during 1991 to 1995. The airway injury is the most frequent complication of diphtheria cases in modern time. The inflammation character manifestates in its early progressing and spreading down to bronchioli. During diphtheria, the lung injury has a nonhomogenous character, that is caused by differet agents. Caused by diphtheria corin bacteria, the changes in airways are quite featurefull and allow to carry out morphologic diagnostics among different ethiological entities.

Р е з ю м е

Проведен клинико-анатомический анализ 107 наблюдений дифтерии с летальным исходом у взрослых в период с 1991 по 1995 гг. Поражение органов дыхания является самым частым осложнением современной дифтерии. Особенностью крупа является его раннее развитие и распространение вплоть до бронхиол. Поражения легких при дифтерии носят неоднородный характер, что обусловлено различными возбудителями. Изменения, вызываемые в респираторных отделах дифтерийными коринобактериями, весьма характерны и позволяют проводить морфологическую дифференциальную диагностику с другими этиологическими формами.

Дифтерия, как известно, является в основном острой респираторной инфекцией. По материалам детских больниц за прошлые годы в качестве осложнений и причин смерти на первом месте называют круп и пневмонии [4,8,12]. Как же обстоит дело с поражением органов дыхания у взрослых?

Традиционным было мнение, что круп у взрослых встречается редко, протекает относительно легко и поэтому часто остается прижизненно нераспознанным [5]. С повышением заболеваемости и летальности, отмечаемым в Санкт-Петербурге с 1991 г., заметно участилась диагностика тяжелых форм крупа и пневмоний [7], к сожалению, часто распознаваемых лишь посмертно [2]. Бронхоскопический метод, активно внедряемый в последнее время, значительно расширил возможности диагностики и активного лечения крупа [3].

Вместе с тем вопросы клиники и морфологии дифтерийных пневмоний остаются недостаточно изученными. В исследованиях, проводившихся в прежние годы, приводятся лишь их краткие описания. Одни исследователи рассматривали поражения легких как интерстициальную [1], другие — как катаральную, фиброзную [6] или серозно-геморрагическую [11] бронхопневмонии. Имеются сведения о развитии абсцедирующей, гангренозной форм пневмонии. Лишь в единичных работах [9] предпринимались попытки связать особенности прояв-

ления пневмонии с характером возбудителя. Почти не изучен вопрос о роли вирусно-бактериальных ассоциаций; противоречивы сведения о влиянии трахеостомии на развитие крупа и пневмоний при дифтерии [5,13].

В настоящей работе проведен клинико-анатомический анализ 107 наблюдений дифтерии у взрослых, умерших с 1991 по 1995 г. в инфекционной больнице № 30 им.С.П.Боткина на 1—120-й день заболевания. Возраст умерших — 18—81 год, возраст “риска” — 45—48 лет (40 человек, 37,4%). Среди умерших мужчин было 53, женщин — 54. Страдали хроническим алкоголизмом 74 (69,2%) человека. Были привиты по эпидемиологическим показаниям в 1993—1995 гг. 12 (11,2%) человек, из них 1 ревакцинирован. Дифтерия была подтверждена бактериологически в 100 наблюдениях, в остальных — гистобактериологически. В одном наблюдении с прижизненной диагностикой крупозной пневмонии, дифтерия была нераспознана.

Причинами смерти были круп и пневмонии — 65 (60,7%) наблюдений, интоксикация — 22 (20,6%), миокардит — 15 (14%), полиневрит и его последствия — 4 (3,8%), септикопиемия — 1 (0,9%) наблюдение.

Исследование материала проводилось цитологическим (окраска по Павловскому) и гистологическими (окраска по Граму, азур-эозином по Романовскому, ван-Гизону, Шабадашу, метиленовым синим, ШИК-

Т а б л и ц а 1

Клиническая и морфологическая частота диагностики крупы и пневмонии

Группа	Частота крупы		Частота пневмоний	
	клинически	морфологически	клинически	морфологически
1-я (n=38)	12	—	8	12
2-я (n=3)	2	3	—	2
3-я (n=65)	42	54	33	51
4-я (n=1)	—	—	—	1
Всего ...	56	57	41	65

реакцией) в сопоставлении с прижизненными и посмертными бактериологическими исследованиями. Группу сравнения составили 30 больных с недифтерийным пленчатым поражением дыхательных путей (кандидозные, химический ожог), а также с острыми инфекционными заболеваниями (крупозная пневмония, острые кишечные инфекции, менингококковая инфекция, вирусный гепатит), осложненными пневмониями, вызванными пневмо-, стрепто-, стафилококками, синегнойной палочкой, клебсиеллами, эшерихиями и протеем.

С учетом клинических форм материал был разделен на четыре группы: 1-я — дифтерия носа и ротоглотки (зева) — 38 (35,5%) наблюдений; 2-я — дифтерия гортани — 3 (2,8%), расцененная как первичная без поражения зева, причем в 1 наблюдении она развилась на фоне тонзиллэктомии, 3-я группа — дифтерия носа, зева, гортани — 65 (60,7%) наблюдений с вторичным поражением гортани, 4-я группа — редкие локализации с атипичным (вне дыхательных путей) внедрением возбудителя, из них 1 (0,93%) наблюдение раневой дифтерии с развитием дифтерийного тромбоза эндокардита и септикопиемии.

Клинико-анатомическое сопоставление этих групп выявило различие в частоте диагностики крупы и пневмонии (табл.1). Как видно из табл.1, круп и пневмонии чаще развиваются при формах дифтерии с

поражением гортани; несоответствие их клинической и морфологической диагностики связано со стенозом глотки при крупе и трудностями клинко-рентгенологической диагностики пневмонии в раннем периоде болезни.

Анализ клинических и морфологических проявлений крупы позволил выделить два его варианта: крупозный трахеобронхит (условно обозначенный крупом I степени) и крупозный бронхо-бронхиолит (круп II степени). Пневмонии оценивались в зависимости от их этиологии: вызванные самой дифтерийной палочкой, вторичной бактериальной флорой; смешанной флорой (дифтерийной палочкой в сочетании с другими бактериями).

Развитие крупы и пневмонии зависело от продолжительности заболевания (табл.2). Как видно из табл.2, при поражении гортани с первых дней болезни развивался фибринозный трахеобронхит (круп I степени), распространение которого в нисходящем направлении уже к концу 1-й недели приводило не только к развитию крупозного бронхо-бронхиолита, но и нередко (почти в каждом третьем случае с комбинированным поражением зева) — к фибринозному эзофагиту и гастриту. Развитие дифтерийной пневмонии при поражении гортани чаще происходило к концу 1-й — началу 2-й недели (12 наблюдений, 11,2%). Пневмонии, вызванные вторичной флорой, развивались преимущественно с 6—7-го дня болезни.

Особенности поражения дыхательных путей и легких, вызванного дифтерийной палочкой

Дифтерийный трахеобронхит (круп I степени) клинически характеризовался нарушением дыхания по инспираторному типу (стенотическое, шумное дыхание с частотой до 28 в 1 мин) с развитием эпизодов психомоторного возбуждения, которое у лиц, страдавших хроническим алкоголизмом, расценивалось как проявление алкогольного делирия. Характерного крупозного кашля ни в одном случае не отмечалось. При дифтерии зева клинику крупы симулировал отек гортани и стеноз глотки, в связи с чем производилась трахеостомия.

Т а б л и ц а 2

Зависимость развития крупы и пневмонии при дифтерии от длительности заболевания

День болезни	Дифтерия носа, зева						Дифтерия гортани					Дифтерия носа, зева, гортани						
	Всего	круп		пневмонии			Всего	круп		пневмонии			Всего	круп		пневмонии		
		1	2	дф	вт	см		1	2	дф	вт	см		1	2	дф	вт	см
1—3-й	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	3	1	1	2	—	
4—7-й	13	—	—	—	—	—	1	—	1	1	—	40	14	20	7	18	6	
8—14-й	4	—	—	—	1	—	2	1	1	—	—	13	2	9	3	7	3	
15—21-й	4	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	2	—	1	—	1	1	
свыше 21-го дня	11	—	—	—	8	—	—	—	—	—	—	4	1	3	—	2	—	
Итого ...	38	—	—	—	12	—	3	1	2	1	—	65	20	34	11	30	10	

Примечание. 1 — трахеобронхит, 2 — бронхит и бронхиолит; дф — дифтерийная, вт — вторичная, см — смешанная.

Морфологически определялось фибринозно-катаральное воспаление с четкой зональностью: поверхностные слои типичной фибринозной пленки были представлены зоной коагуляционного некроза с большим количеством коринебактерий. В сохранившихся парабазальных слоях отмечался слой слизи, способствующий легкому отторжению фибринозной пленки крупными пластами. В подлежащих тканях — зона реактивного воспаления, представленная грануляционной тканью с лимфоцитарной инфильтрацией в подслизистой оболочке, и широкая зона отека, богатого фибрином, распространявшимся на глубокие слои. Пленки появлялись с 1—2-го дня заболевания в виде желевидной массы, приобретающей типичный вид к 3—6-му дню болезни (рисунок, А). Отторжение пленок происходило с развитием демаркационного воспаления на 5—12-й день, а при активной специфической терапии — на 4—6-й день болезни. Попытки удаления пленок путем активной аспирации во время бронхоскопии в первые дни заболевания приводили к их повторному образованию. Клинически “купированный” круп без пленчатых наложений распознавался по комплексу остаточных морфологических изменений в стенке и бактериологическому выявлению возбудителя до 3 нед. заболевания.

Дифтерийный бронхо-бронхиолит (круп II степени) клинически характеризовался нарушением дыхания по экспираторному типу с нарастанием одышки до 32—40 в 1 мин, стридорозным дыханием, быстрым прогрессированием симптомов асфиксии и обтурационной дыхательной недостаточности.

Морфологически определялись фибринозные или фибринозно-гнойные массы, обтурировавшие просветы мелких бронхов и бронхиол с сохранением или частичным некрозом их стенок, перифокальная реакция отсутствовала (см. рисунок, Б). Бронхо-бронхиолит развивался с 3—4-го дня, достигая пика к 7—12-му дню, приводил к смерти от острой обтурационной дыхательной недостаточности; разрешения процесса не отмечалось. Трахеобронхиальный лаваж и аспирация при таких поражениях эффекта не имели.

Поражение легких коринебактериями происходило в двух вариантах.

1) При токсических формах дифтерии зева, в том числе с поражением гортани, в 28 (26,2%) наблюдениях со 2-го по 7-й день болезни обнаруживались изменения, обозначенные нами как токсическое легкое. Клинически они сопровождались развитием инфекционно-токсического шока I—II степени, рентгенологически этот процесс оценивался как венозный застой с начальными стадиями отека легких. Морфологически в разных долях легких определялись крупноочаговые или субтотальные фокусы серозно-геморрагического отека легких на фоне нарушения микроциркуляции: пареза капилляров и венул со стазами эритроцитов и лимфоцитов, распространенных рыхлых предтромбов и микротромбов (фибриновые, эритроцитарные, смешанные). В просветах капилляров, реже альвеол, — большое количество мегакариоцитов. Наряду с этим отмечались множественные интраальвеолярные и интра-

бронхиальные диапедезные кровоизлияния, мелкоочаговые ателектазы и островки эмфиземы, в мелких и средних бронхах — явления бронхоспазма.

2) Пневмонии, вызванные дифтерийной коринебактерией (12 наблюдений). Клиническая симптоматика была скудной: непостоянные разнокалиберные влажные хрипы и ослабление дыхания при отсутствии кашля и температурной реакции. Нарастание одышки и прогрессирование признаков острой дыхательной недостаточности оценивались клиницистами как проявление дистресс-синдрома или отека легких.

При морфологическом исследовании фибринозная бронхопневмония носила преимущественно лобулярный характер и обнаруживалась в парацентральных и базальных отделах легких. В начальных стадиях в просветах альвеол — рыхлый фибринозный экссудат, который быстро уплотнялся, иногда (в 4 наблюдениях) коагулированный фибрин принимал форму плотных пристеночных кольцевидных или фрагментированных мембран, напоминающих гиалиновые. С 5—6-го дня к фибрину примешивались лейкоциты (см. рисунок, В), а с 10—12-го дня активизировалась макрофагальная реакция. С 12—14-го дня начиналось рассасывание фибрина, причем макрофаги трансформировались в “гигантские клетки” (см. рисунок, Г). В 3 наблюдениях к началу 3-й недели заболевания обнаруживались признаки карнификации. Отмечалось сочетание организации экссудата и свежего пропотевания фибрина, что придавало пестроту и мозаичность общей морфологической картине. В 3 наблюдениях пневмония сопровождалась серозным или серозно-фибринозным плевритом с большим количеством коринебактерий, причем в одном из них развивался спонтанный пневмоторакс на фоне разрыва эмфизематозной буллы.

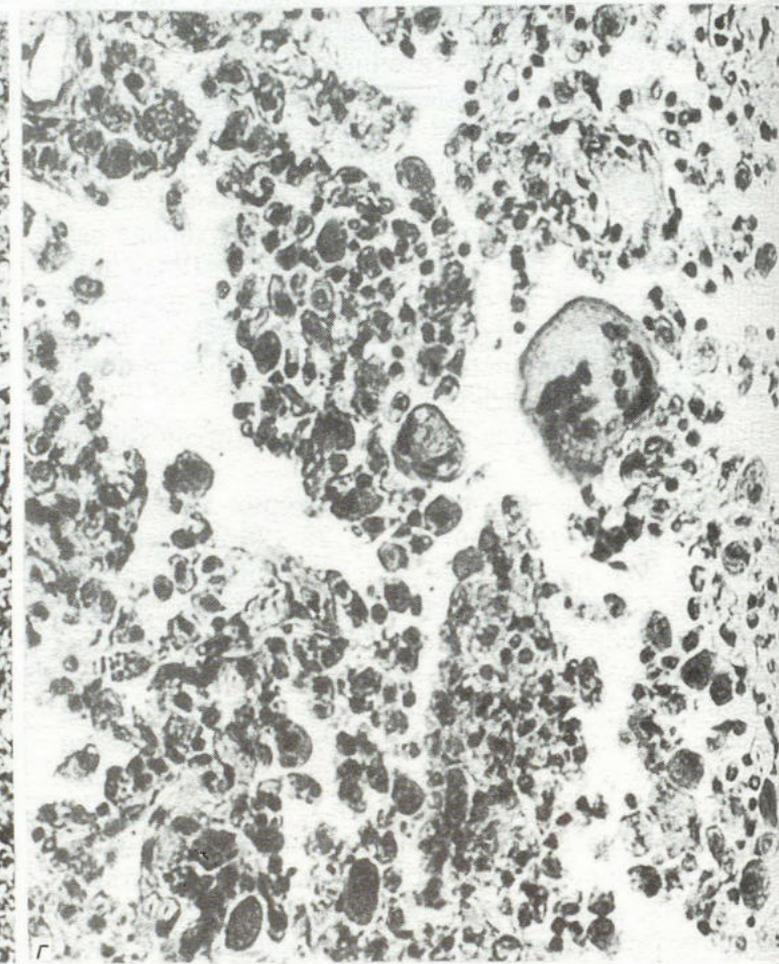
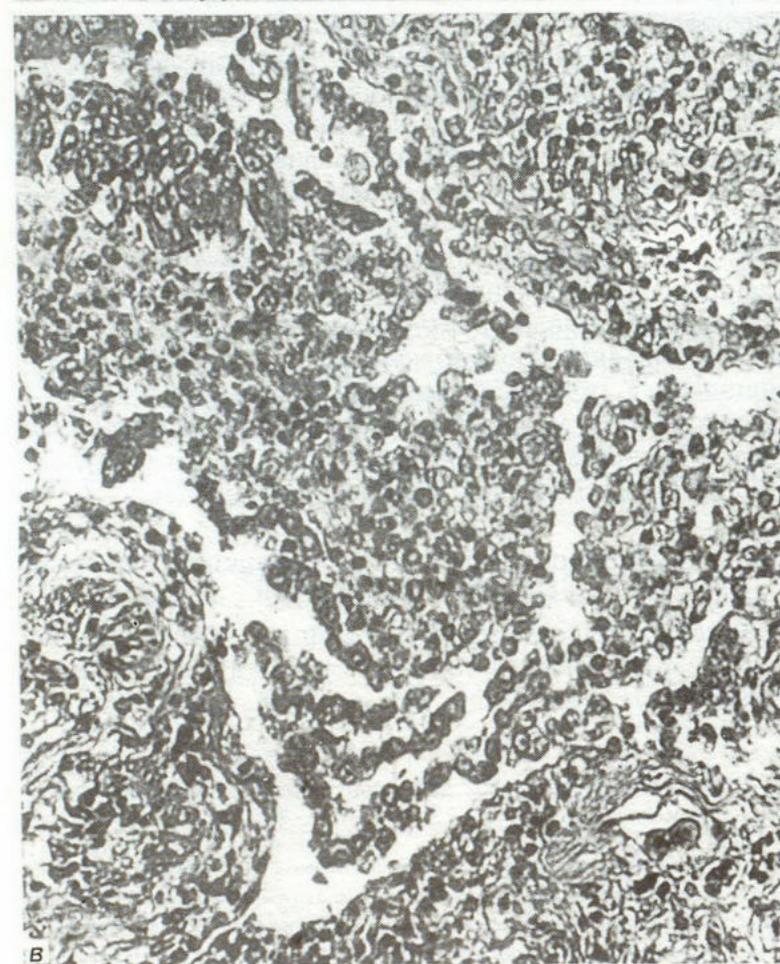
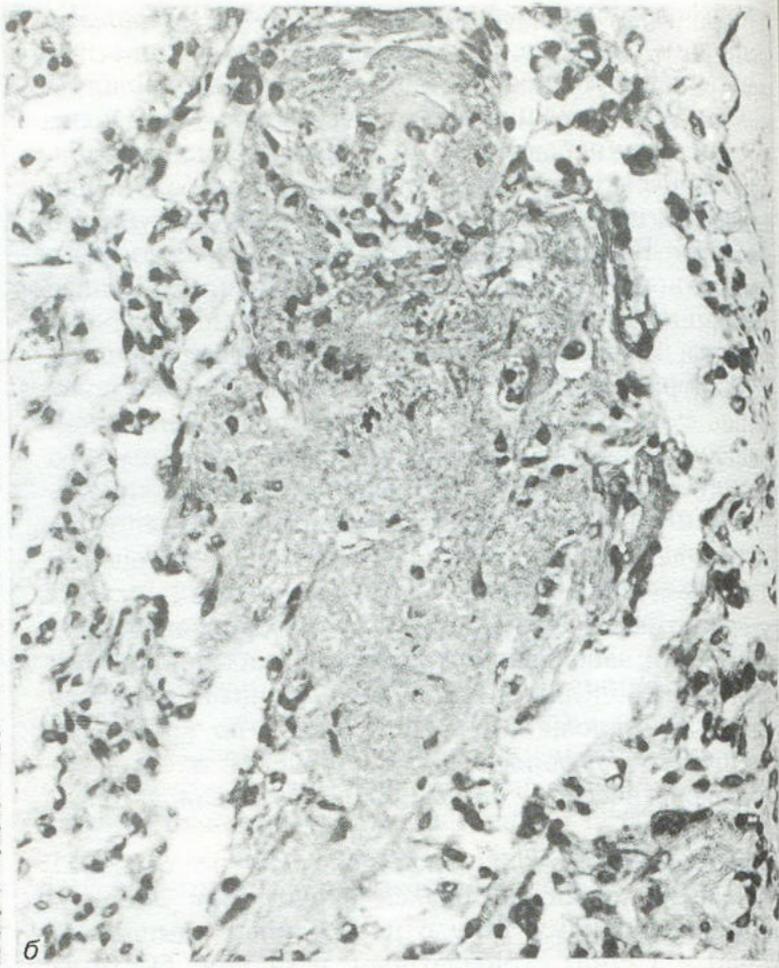
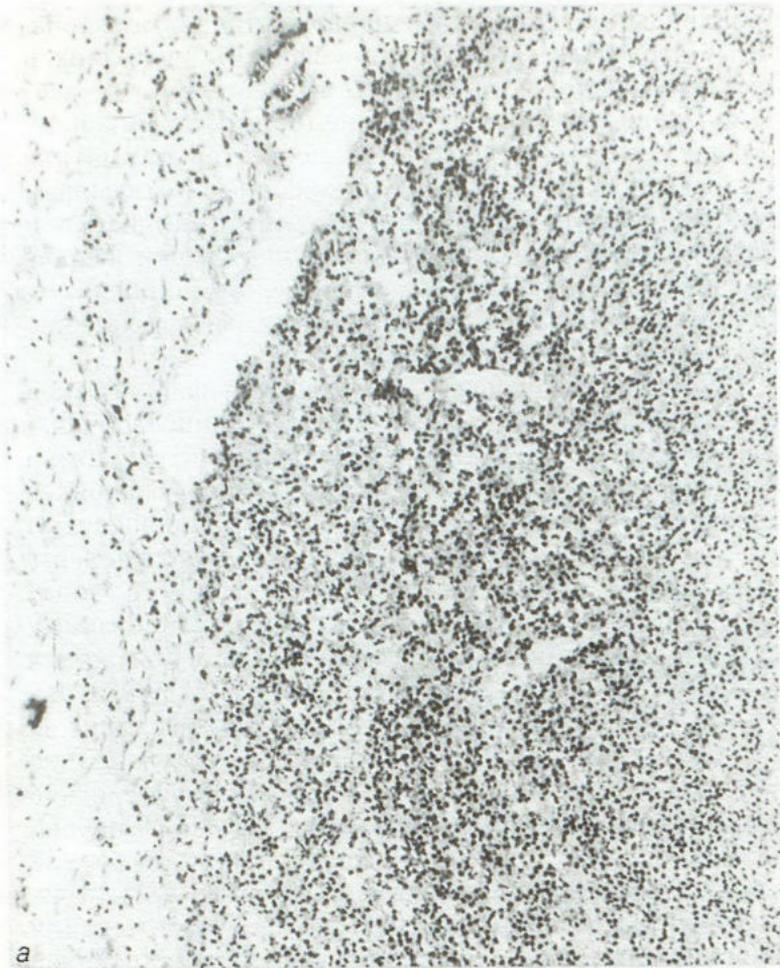
Редкими вариантами пневмонии, вызванной дифтерийной палочкой, были: 1) инфаркт-пневмония (1 наблюдение) на фоне тромбоза трикуспидального клапана, 2) деструктивная пневмония (1 наблюдение) с образованием полости, в уплотненных стенках которой обнаруживались коринебактерии, 3) пневмония, развившаяся в поздние сроки болезни на фоне полиневропатии (1 наблюдение) в связи с аспирацией, сопровождавшаяся образованием продуктивных гранулем с большим количеством клеток инородных тел.

Пневмонии, вызванные вторичной бактериальной флорой

Условно такие пневмонии были разделены на две группы: 1-я — пневмонии с отчетливым проявлением структурных изменений, типичных для выделенных

Рис. Поражения органов дыхания при дифтерии. Окраска гематоксилином-эозином.

а — начало отторжения пленки при крупозном трахеобронхите (6-й день болезни). Слой слизи под гнойно-фибринозной пленкой. $\times 200$; б — дифтерийный бронхиолит (8-й день болезни). Обтурация фибрином просвета бронхиолы, перифокальная реакция отсутствует. $\times 400$; в — дифтерийная бронхопневмония (8-й день заболевания). В просветах альвеол фибринозно-лейкоцитарный экссудат. $\times 200$; г — дифтерийная пневмония (25-й день болезни). Признаки организации фибринозного экссудата с макрофагальной реакцией и образованием “гигантских клеток”. $\times 400$.



при бактериологическом исследовании возбудителей; 2-я — очаговые бронхопневмонии со структурными изменениями, мало зависящими от этиологии процесса.

Среди вторичных пневмоний 1-й группы нам удалось выявить процессы, типичные для стафилококковых (2 наблюдения), стрептококковых (1 наблюдение), псевдомонозных (2 наблюдения), пневмококковых (1), клебсиеллезных (2) поражений. Характер наблюдавшихся при них структурных изменений полностью соответствовал описаниям *А.В.Цинзерлинга* [10]. В 15 наблюдениях, составивших 2-ю группу, обнаруживалась бронхопневмония с очаговой нейтрофильной инфильтрацией, без четких морфологических особенностей и небольшим количеством палочек и кокков при гистобактериоскопическом исследовании.

Особого внимания заслуживают кандидозные поражения органов дыхания (6 наблюдений). Они сопровождались образованием кандидозных пленчатых наложений на миндалинах, слизистых оболочках полости рта, гортани, трахеи. Такие пленки, преимущественно крупноостровчатые, рыхлые, творожистого вида и цвета, образуются на поверхностях отторжения дифтерийных пленок. Микроскопически в стенках трахеи, бронхов — гнойное, с изъязвлением, воспаление с большим количеством псевдомицелия гриба, проникающего в подслизистую и мышечную оболочки и их сосуды. На таком фоне в 1 наблюдении развилась кандидозная септикопиемия, в том числе с метастатической и серозно-гнойной бронхопневмонией.

Особенностями пневмоний, вызванных смешанной флорой, было сочетание пневмонических фокусов, обусловленных различными возбудителями, в разных участках легких.

Из 57 наблюдений с наложением трахеостомы круп отмечался у 37, пневмония — у 34 больных. В то же время в случаях, когда в связи с кратковременностью наблюдения или отсутствием признаков стеноза трахеостомия не была выполнена, морфологически круп отмечался у 20 больных, пневмония — у 32. Эти данные не позволили сделать выводов о роли трахеостомии для развития крупа и пневмонии. Не обнаружено четкой зависимости развития крупа и пневмонии от степени интоксикации, эквивалентом которой считался токсический отек клетчатки шеи.

О возможной роли вирусно-бактериальных ассоциаций свидетельствовали умеренные проявления респираторных инфекций: при РНК-вирусной инфекции — в виде сочности образующего небольшие разрастания бронхиального эпителия и десквамации альвеоцитов (9 наблюдений), при ДНК-вирусной инфекции — в виде укрупнения и гиперхроматоза ядер альвеолярного и бронхиального эпителия, изредка с их мелкоглыбчатым распадом (12 наблюдений). У 7 больных были признаки смешанной РНК- и ДНК-вирусной инфекции.

Таким образом, поражение органов дыхания является самым частым осложнением современной дифтерии у взрослых. Круп и пневмонии при дифтерии развиваются вследствие поражения гортани, которое практически всегда является “вторичным” по отношению к дифтерии зева.

Особенностью крупа при современной дифтерии у взрослых является его раннее развитие и распространение фибринозного воспаления вплоть до бронхиол. Возможными факторами, способствующими распространению процесса, являются преморбидные состояния, прежде всего хронический алкоголизм, а также другие вирусные, бактериальные и грибковые возбудители. Поражение дыхательной трубки зависит от его уровня, что определяет возможности активного лечения и исход. Трахеостомия, бронхоскопическая аспирация и трахеобронхиальный лаваж дают при лечении трахеобронхита лишь временный эффект, при бронхолите же такая терапия неэффективна. Между тем показанием к трахеостомии, как правило, является обусловленная распространенным бронхолитом асфиксическая стадия, являющаяся по сути терминальной и требующая, вероятно, применения более эффективных методов лечения (гипербарическая оксигенация и др.).

Поражения легких при дифтерии носят неоднородный характер, что обусловлено различными возбудителями. Изменения, вызываемые в респираторных отделах коринебактериями — образование плотного фибринозного экссудата при минимальной клеточной реакции на ранних сроках и гигантоклеточной на поздних, при условии бактериологического подтверждения, весьма характерны и позволяют проводить морфологическую дифференциальную диагностику с другими этиологическими формами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкая Л.О. // Журн. микробиол.— 1947.— № 5.— С.15—16.
2. Кадырова С.Н. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 702.
3. Капустян В.А., Болдырев В.В., Малеев В.В., Михайлова Е.И., Седак Е.Ф. // Журн. микробиол.— 1994.— № 4.— С.19—22.
4. Колли В.А. // Сборник монографий по дифтерии / Под ред. Ф.М.Блюменталю, М.М.Грана. Отдел 3. (Клиника дифтерии).— М., 1916.— Вып.3.— Монография 8.— С.1—103.
5. Молчанов В.И. Дифтерия.— М.: Медгиз, 1960.
6. Неведомский П.М. // Мед. обзор.— 1912.— Т.77, № 4.— С.329.
7. Покровский В.И. // Тер. арх.— 1985.— № 5.— С.119—122.
8. Розанов С.Н. Дифтерийный круп у детей.— М., 1956.
9. Цинзерлинг В.Д. // Вопросы патологической анатомии пневмонии.— М.; Л., 1951.— Т.8.— С.5—16.
10. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза.— Спб.: Сотис, 1993.
11. Штейн Т.А. // Арх. пат.— 1948.— № 2.— С.75—82.
12. Эгиз Б.А. // Сборник монографий по дифтерии / Под ред. Ф.М.Блюменталю, М.М.Грана.— Отдел 3 (Клиника дифтерии).— М., 1916.— Вып.3.— Монография 7.— С.1—44.
13. Kirch E. // Z. Kinderheilk.— 1922.— Bd 33.— S.229—247.

*О.В.Макарова, В.Л.Ковалева, А.С.Сладкопевцев, Л.П.Михайлова,
Н.И.Веселова, Е.М.Носейкина*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ НЕИНФЕКЦИОННОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА ЛЕГКИХ

Российский НИИ фтизиопульмонологии МЗ и МП России,
Всероссийский научный центр БАВ, Москва

THE EXPERIMENTAL MODEL OF NONINFECTIOUS GRANULOMATOSIS IN LUNGS

O.V.Makarova, V.L.Kovaleva, A.S.Sladkoptsev, L.P.Mihailova, N.I.Veselova, E.M.Noseikina

S u m m a r y

Experimental model of noninfectious granulomatosis in lungs was elaborated by the authors. The lung granulomatosis was induced by Sefadex A-25 aerosol inspiration in Wistar rats. It was characterised by the mature macrophagal granulomas appearance in couple with acute bronchitis and alveolitis. Granulomatous reaction in lungs was accompanied by extreme hyperplasia of lymphoid bronchial folliculi. The bronchial alveolar lavage cell count, especially neutrophil, lymphocyte, and polynuclear macrophage counts, increased during the experiment. Maximally manifested changes of the mentioned parameters were noted after 7 days since Sefadex A-25 aerosol inhalation. Using the elaborated model of noninfectious pulmonary granulomatosis, it was demonstrated that the model can be used to estimate the efficiency of antiinflammatory and immunomodulating pharmacological products, as well Budesonide, which are used in pulmonology.

Р е з ю м е

Разработана экспериментальная модель неинфекционного гранулематоза легких. При аэрозольном введении сефадекса А-25 у крыс Вистар развивается гранулематоз легких, морфологически характеризующийся образованием зрелых макрофагальных гранул в сочетании с острым бронхитом и альвеолитом. Гранулематозная реакция легких сопровождается выраженной гиперплазией лимфоидных фолликулов бронхов. В бронхоальвеолярном смыве увеличивается количество клеточных элементов, и среди них повышается процентное содержание нейтрофилов, лимфоцитов и многоядерных макрофагов. Максимально выраженные изменения указанных показателей отмечаются на 7-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25. На разработанной модели неинфекционного гранулематоза легких продемонстрирована, на примере будесонида, возможность использования ее для оценки эффективности противовоспалительных и иммуномодулирующих фармакологических препаратов, используемых в пульмонологии.

Экспериментальные модели воспалительных и фиброзирующих заболеваний легких используются для изучения патогенетических механизмов и доклинической оценки эффективности фармакологических препаратов. Для изучения патогенетических механизмов развития патологических процессов в легких широко используются экспериментальные модели [3,4] блеомицинового фиброза, острого бронхита и бронхиолита, вызванного аэрозольным воздействием токсичных веществ (двуокись азота, сернистый газ, пары формалина и др.). Для оценки эффективности противовоспалительных препаратов *L.Kallstrom et al.* [5] использовали экспериментальную модель с интратрахеальным введением сефадекса А-25, который является высокомолекулярным полимером — полисахаридом. Попадая на увлажненную поверхность бронхиального дерева и альвеол, частицы сефадекса А-25 превращаются в

гель, обладающий свойствами адьюванта. По данным *Л.Йегера* [1] и *А.И.Струкова и соавт.* [2], высокомолекулярные полимеры, благодаря своему адьювантному действию, способны вызывать развитие воспалительных реакций с образованием гранул. Однако динамика морфологических изменений в легких, обусловленных воздействием сефадекса А-25, не изучена.

Задача исследования — разработка экспериментальной модели воспалительного процесса в легких, вызванного сефадексом А-25, и выбор оптимальных сроков, морфологических и морфометрических критериев для оценки некоторых противовоспалительных фармакологических препаратов (будесонид), используемых в пульмонологии.

В работе использовали крыс-самцов линии Вистар массой 180—240 г. Животным с помощью оригинального дозирующего устройства для ингаляционного

введения сухих порошков под эфирным наркозом вводили сефадекс А-25 в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Дозирующее устройство разработано В.А.Казначеевым (Российский НИИ пульмонологии). Исследование проводили в динамике на 1, 7, 14, 21-е сутки после введения сефадекса А-25. Для оценки противовоспалительной и иммуномодулирующей активности будесонид вводили внутривенно в высокой дозе (5 мг/кг) за 1 час до ингаляции сефадекса А-25 и затем ежедневно 6 раз. Животных опытной группы выводили из эксперимента на 7-е сутки. В каждую группу наблюдений входило 5-7 животных. Контролем служили 10 интактных крыс. Бронхоальвеолярный смыв (БАС) получали под гексеналовым наркозом. В БАС определяли число клеток в 1 мл. В мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, подсчитывали эндопульмональную цитограмму (%) и содержание многоядерных альвеолярных макрофагов (%). После процедуры БАС животных выводили из опыта, легкие с трахеей извлекали из грудной полости и макропрепарат помещали в 2% раствор уксусной кислоты. Через 18—24 ч. трахею, главный и долевыми бронхами рассекали и под лупой (методом точечного счета) оценивали объемную плотность лимфоидных фолликулов. Проводили гистологическое исследование легких. В срезах ткани легких толщиной 4 мкм в межальвеолярных перегородках подсчитывали количество нейтрофилов в поле зрения. Морфологические и морфометрические показатели обрабатывали статистически.

В ходе эксперимента различий в общем состоянии животных опытной и контрольной групп не отмечали. При гистологическом исследовании легких крыс на 1-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25 была выявлена картина острого бронхита и альвеолита с нейтрофильной реакцией. По сравнению с контролем количество нейтрофилов в межальвеолярных перегородках возрастало в 6,7 раза (табл.1). При морфометрическом исследовании у крыс опытной группы достоверно возрастала объемная плотность лимфоидных фолликулов в стенках бронхов. В БАС

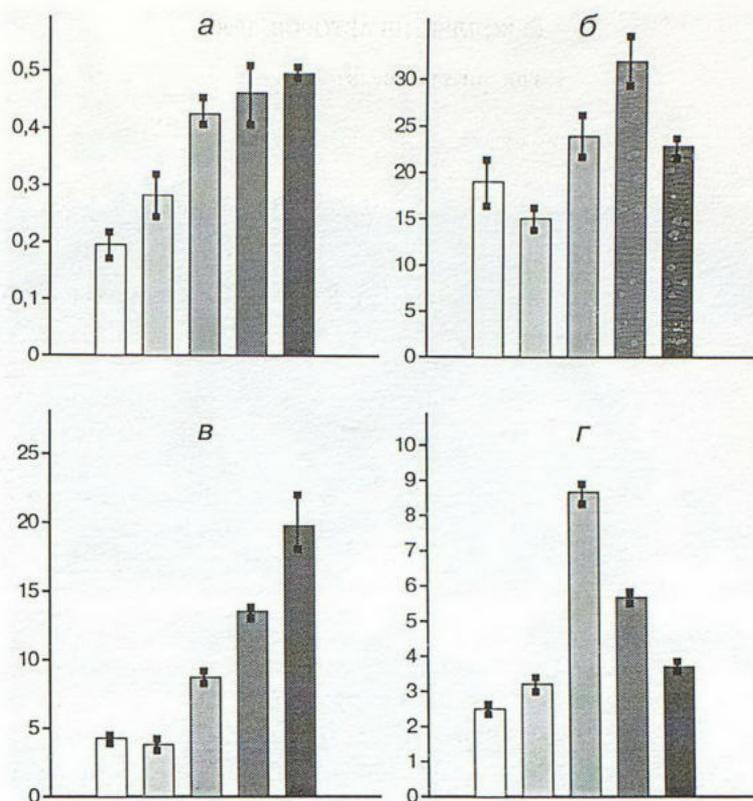


Рис.1. Цитологические показатели БАС крыс линии Вистар в норме и в разные сроки после аэрозольного введения сефадекса А-25.

Здесь и на рис.3: а — цитоз, б — нейтрофилы, в — лимфоциты, г — многоядерные макрофаги. Контроль — светлый столбец. Сутки после введения сефадекса А-25: 1-е — 2-й столбик, 7-е — 3-й столбик, 14-е — 4-й столбик, 21-е — 5-й столбик.

на 1-е сутки после введения сефадекса А-25 отмечали достоверное увеличение показателей цитоза без существенных изменений клеточного состава (рис.1). Относительное количество многоядерных макрофагов, представленных, как и в контроле, двуядерными клетками, не изменялось.

На 7, 14, 21-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25 морфологические проявления острого бронхита и альвеолита нарастали по выраженности и распространенности. В паренхиме легких и соединительной ткани по ходу вен и венул определялись зрелые макрофагальные гранулемы, состоящие из много- и одноядерных макрофагов, лимфоцитов и единичных нейтрофилов (рис.2). На 7-е сутки эксперимента количество нейтрофилов в межальвеолярных перегородках было максимально высоким — в 9,3 раза выше, чем в контроле (см.табл.1). На 14-е и 21-е сутки показатели их снижались. На 7-е сутки выявлялась и максимально выраженная гиперплазия лимфоидных фолликулов, которая оставалась высокой и на 14-е, и на 21-е сутки эксперимента. В БАС на 7—21-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25 показатели цитоза были выше, чем в контроле и в 1-е сутки (см.рис.1). На 7-е и 14-е сутки определялся рост показателя относительного количества нейтрофилов в БАС: он был максимальным на 14-е сутки ($31,2 \pm 5,9$), на 21-е сутки показатель снижался ($21,8 \pm 1,9$) и приближался к значению контрольного ($18,3 \pm 4,8$). Процентное содержание лимфоцитов в БАС на 7-21-е

Т а б л и ц а 1

Количество нейтрофилов в межальвеолярных перегородках легких и объемная плотность лимфоидных фолликулов в стенке бронхов в норме и в разные сроки после аэрозольного введения сефадекса А-25, ($M \pm m$)

Сефадекс А-25	Количество нейтрофилов на единицу площади среза	Объемная плотность лимфоидных фолликулов, %
Контроль	$3,1 \pm 0,6$	$39,0 \pm 1,8$
Сутки после введения		
1-е	$20,0 \pm 1,6^*$	$53,3 \pm 3,2^*$
7-е	$29,6 \pm 1,8^*$	$56,0 \pm 4,1^*$
14-е	$13,0 \pm 1,0^*$	$50,2 \pm 3,6^*$
21-е	$14,4 \pm 1,7^*$	$48,3 \pm 3,7^*$

П р и м е ч а н и е. Звездочка — различие по сравнению с контролем достоверно $p < 0,05$ — здесь и в табл.2.

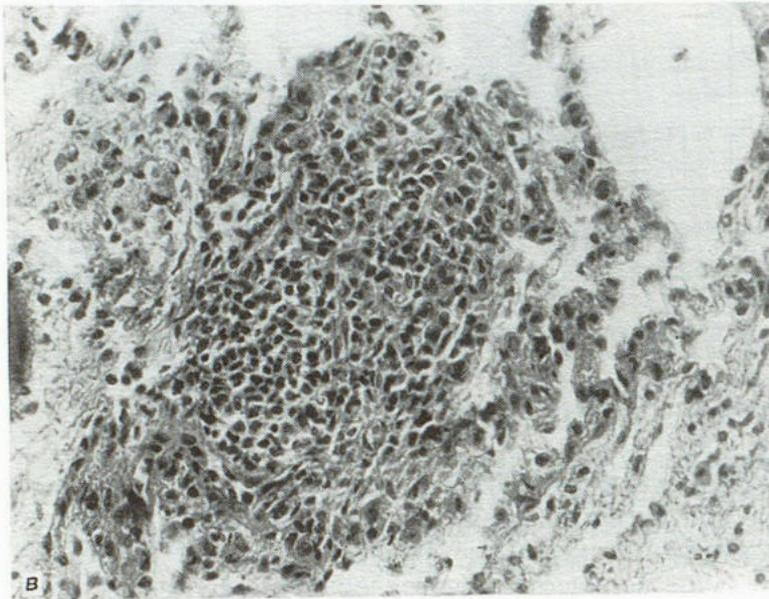
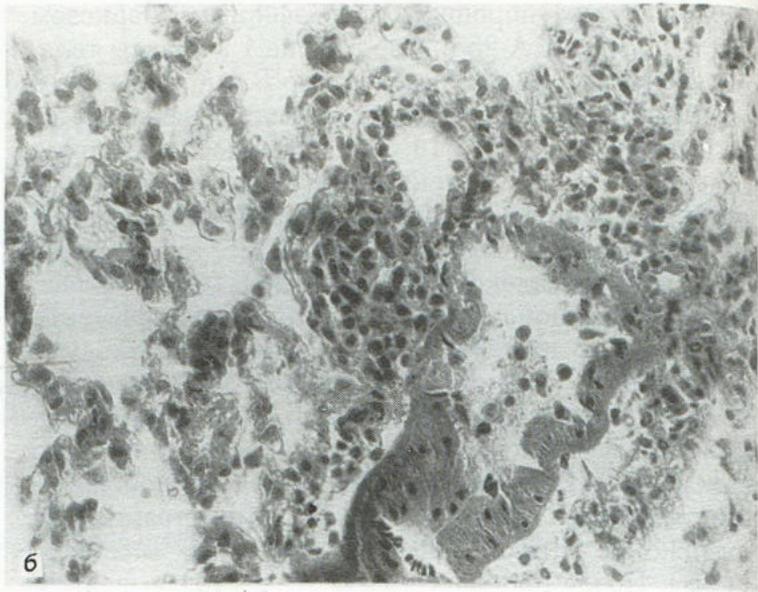
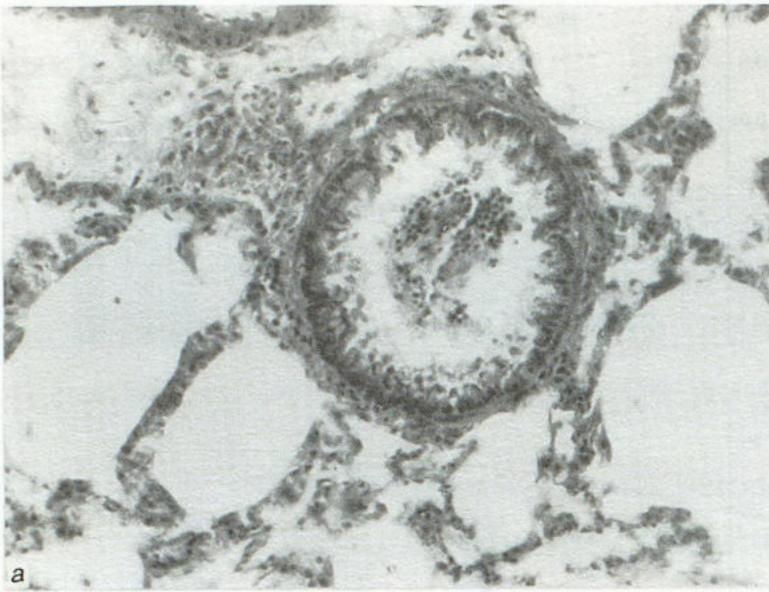


Рис.2. Легкие крыс линии Вистар на 7-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; а — в просвете бронха клеточные элементы экссудата, десквамированный эпителий. В стенке бронха слабая диффузная инфильтрация нейтрофилами; б — зрелые макрофагальные гранулы в периваскулярной соединительной ткани.

сутки прогрессирующе возрастало и было максимальным на 21-е сутки (в 5 раз больше, чем в контроле). Относительное количество многоядерных макрофагов, среди которых преобладали клетки с 3—5 ядрами, было наиболее высоким на 7-е сутки эксперимента. На 14—21-е сутки показатель снижался, но не достигал контрольных значения.

При оценке противовоспалительной активности будесонида (табл.2, рис.3) как оптимальный срок эксперимента мы выбрали 7-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25, так как в этот период отмечаются максимально выраженные морфологические и цитологические изменения. На 7-е сутки в группе крыс с аэрозольным введением сефадекса А-25 и лечением будесонидом гранулематозная реакция в легких сохранялась. Воспалительные изменения в бронхах и альвеолах были менее выражены, чем в группе нелеченых животных. По сравнению с нелечеными животными на фоне лечения будесонидом отмечалось снижение (в 2,8 раза) количества нейтрофилов в межальвеолярных перегородках. Будесонид подавлял гиперплазию бронхоассоциированной лимфоидной ткани: показатели объемной плотности лимфоидных фолли-

кулов в стенке бронхов крыс, леченных будесонидом, не отличались от контроля. В БАС крыс этой группы отмечалось снижение показателей цитоза, процентного и абсолютного содержания нейтрофилов. Относительное количество лимфоцитов после лечения будесонидом не отличалось от показателей нелеченых животных, в то время как абсолютное содержание лимфоцитов у леченых животных было в 3,1 раза ниже (соответственно $40\ 000 \pm 1100$, $130\ 000 \pm 800$). Процентное и абсолютное содержание многоядерных макрофагов у леченых животных было ниже, чем в опытной группе, но не достигало контрольных значений.

Таким образом, аэрозольное введение сефадекса А-25 вызывало развитие в легких острого бронхита и альвеолита с формированием зрелых макрофагальных гранул. Гранулематозный воспалительный процесс сопровождался гиперплазией лимфоидных фолликулов бронхов, увеличением в БАС показателей цитоза, количества нейтрофилов, лимфоцитов, а также многоядерных макрофагов. Максимальная выраженность указанных изменений отмечалась на 7-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25.

Количество нейтрофилов в ткани легких и объемная плотность лимфоидных фолликулов в стенке бронхов на 7-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25 и лечения будесонидом ($M \pm m$)

Показатель	Количество нейтрофилов на единицу площади среза	Объемная плотность лимфоидных фолликулов, %
Контроль	$3,1 \pm 0,6$	$38,0 \pm 1,8$
7-е сутки после введения сефадекса А-25	$29,6 \pm 1,8^{**}$	$56,0 \pm 4,1^{**}$
7-е сутки после введения сефадекса А-25 и лечения будесонидом	$11,4 \pm 1,4^*$	$32,1 \pm 6,6^*$

Примечание. Две звездочки — различие по сравнению с лечеными животными достоверно $p < 0,05$.

Разработанная модель экспериментального гранулематоза легких может быть использована для оценки эффективности противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов, используемых в пульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л.Йегера. — М.: Медицина, 1990. — Т.1. — С.61—67.
2. Струков А.И., Кауфман О.Я. // Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. — М.: Медицина, 1989. — С.180.
3. Good M.E.P., Tryka A.F., Witschi H.P. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1987. — Vol.90. — P.70—72.
4. Hillam R.P., Bicet E., Hahn F.F., Schnitzlein C.T. // Environ. Lab. Res. — 1983. — Vol.31. — P.201—211.
5. Kallstrom L., Brattsand R., Lovgren U. et al. // Agents and Action. — 1985. — Vol.17, № 3—4. — P.355—357.

Поступила 26.09.95.

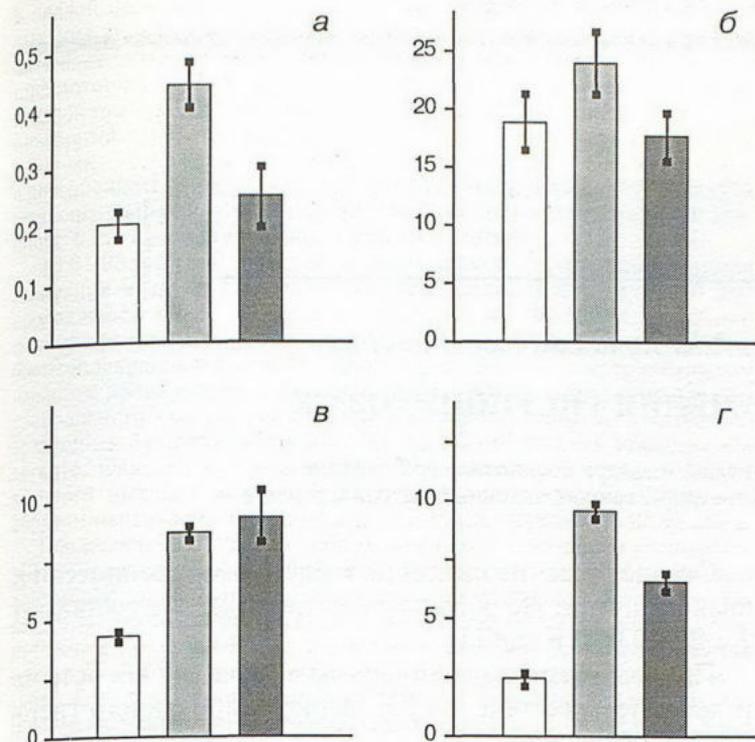


Рис.3. Цитологические показатели БАС крыс линии Вистар в норме (1-й столбик) и на 7-е сутки после введения сефадекса А-25 (2-й столбик) и 7-е сутки после лечения будесонидом (3-й столбик).

На разработанной модели неинфекционного гранулематоза легких у крыс показан противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект будесонида. При ежедневном внутрибрюшинном введении высоких доз будесонида на 7-е сутки после аэрозольного введения сефадекса А-25 гранулематозная воспалительная реакция в легких была менее выражена, чем в группе нелеченых животных. Будесонид подавлял гиперплазию бронхоассоциированной лимфоидной ткани. У леченых животных нормализовались показатели цитоза БАС, снижалось содержание нейтрофилов и лимфоцитов.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24—006.3—07

И.К.Фурманчук, В.Г.Мохнарылов, А.Ю.Кулиджанов, В.М.Лосев

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ГИСТИОЦИТОЗА X

358-й Окружной военный клинический госпиталь, Кафедра военно-полевой терапии
Военно-медицинского факультета при Самарском государственном медицинском университете

Гистиоцитоз X (ГХ) — системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся первичной пролиферацией гистиоцитов и образованием в различных органах и тканях гистиоцитарных гранулем [3]. При этом гистиоциты атипичные, различной степени зрелости, происходят из нормальных клеток в результате их опухолевой трансформации; в гранулемах они сочетаются с многоядерными ксантомными клетками и эозинофильными лейкоцитами. В гистиоцитах содержатся X-тельца, или гранулы, являющиеся нормальными элементами клеток Лангерганса [2].

Термином “гистиоцитоз X” *Lichtenstein* (1953) объединил три заболевания: болезнь Абта—Леттерера—Сиве, болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена (ксантоматоз) и болезнь Таратынова (эозинофильная гранулема), сходных по своей гистологической картине.

В настоящее время среди специалистов преобладает мнение, что классическое деление ГХ на приведенную выше триаду болезней следует считать устаревшим [3]. Современными авторами выделяются следующие формы заболевания:

1. Доброкачественный солитарный или множественный ГХ (в основном соответствует клинике эозинофильной гранулемы с поражением легких, костей, дисцефальной зоны, кожи, слизистых, печени, селезенки, лимфоузлов).

2. Диссеминированный хронический ГХ (в основном соответствует болезни Хенда—Шюллера—Крисчена, ведущими клиническими проявлениями которой являются несахарный диабет, экзофтальм, дефекты костей черепа, ксантоматоз кожных покровов).

3. Диссеминированный острый или подострый ГХ (по типу болезни Абта—Леттерера—Сиве, характеризующейся наиболее неблагоприятным, злокачественным течением с массивным поражением внутренних органов и кожных покровов, развитием полиорганной недостаточности, выраженной интоксикации) [1,4].

Подтверждением единства этих трех нозологических форм является возможность их перехода друг в друга. В частности, описаны случаи трансформации острых форм в хронические и локализованных — в диссеминированные [2,4,5].

Статистические сведения о распространенности ГХ крайне скудны. По обобщающим данным, она составляет 1 : 2 000 000 в год [1].

Приводим наблюдавшиеся нами два случая острого и хронического течения ГХ, верифицированного гистоморфологически.

Больной Ш., 29 лет, поступил в госпиталь 14.12.92 с жалобами на боли в правой половине грудной клетки при дыхании, одышку при незначительной физической нагрузке. Заболел остро, сутки назад. Обратился к терапевту поликлиники, который диагностировал правосторонний пневмоторакс. Машиной скорой помощи доставлен в стационар. При поступлении больной бледен, правая половина грудной клетки не участвует в акте дыхания. Справа в нижнебоковых отделах отмечается ослабление голосового дрожания, перкуторно — тимпанический звук. Аускультативно: справа над вышеуказанным отделами отмечается резкое ослабление везикулярного дыхания, слева — единичные сухие свистящие хрипы. Произведена экстренная операция — торакоцентез справа во втором межреберье с удалением воздуха из плевральной полости, установкой дренажа. Рентгеноскопия от 14.12.92 — правое легкое в спавшемся состоянии. На контрольной рентгенограмме от 15.12.92 — правое легкое расправлено, в правой плевральной полости дренажная трубка. Обращает на себя внимание снижение пневматизации обоих легких за счет усиления легочного рисунка по всем полям ячеистого характера с мелкими очаговыми тенями без тенденции к сливанию. Корни легких не дифференцируются, отмечается их расширение, тучность. Синусы свободные. Сердце и аорта не изменены. Общеклинические анализы крови, мочи без патологии. На ЭКГ: синусовая тахикардия, признаки перегрузки правого предсердия. В последующие дни самочувствие больного улучшилось, боли и одышка прекратились.

В связи с наличием диффузных диссеминированных изменений в легочной ткани, трудностью их интерпретации (дифференциальная диагностика в основном между саркоидозом, туберкулезом, ГХ) было принято решение о целесообразности гистоморфологического исследования фрагмента легочной ткани. 18.12.92 под эндотрахеальным наркозом произведена торакотомия слева, резекция язычкового сегмента. Во время операции выявлено наличие по всей поверхности легочной ткани множественных узелковых образований белесоватого цвета, плотных, диаметром 0,2—0,6 см. При гистоморфологическом исследовании резецированного фрагмента легкого отмечается резкое утолщение межальвеолярных перегородок, их отечность, инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами. Отмечаются небольшие участки эмфиземы легких, отдельные участки ателектазов. Мелкие бронхи и бронхиолы окружены широкими фиброзными мощными муфтами с частичной облитерацией их просвета. Аналогичные изменения имеются и в мелких сосудах. В легочной паренхиме в значительном количестве, в виде небольших полей, разбросаны милиарные образования из ретикулогистиоцитарных клеток с участками склероза. Заключение: милиарная форма ГХ. Рентгенография костей черепа и таза патологии не выявила.

С учетом установленного диагноза больному назначено гормональное лечение (преднизолон 40 мг в сутки). В последующие 3 недели больной отмечал улучшение самочувствия, болей не было, сохранялся

незначительный сухой кашель. 11.01.93 в 8 ч появилась резкая боль в правой половине грудной клетки при дыхании, одышка (частота дыхания 24 в 1 мин) в покое. При рентгенографии органов грудной клетки диагностирован правосторонний и частично левосторонний пневмоторакс, выявлена инфильтрация по ходу нижней части междолевой плевры. По поводу двустороннего пневмоторакса произведен повторный торакоцентез с обеих сторон, эвакуирован воздух, налажено дренирование обеих плевральных полостей по Бюлау. В связи с повышением температуры тела до 38°C, наличием сопутствующих воспалительных явлений в легких начата антибиотикотерапия (ампиокс 6 г в сутки, гентамицин 240 мг в сутки).

18.01.93 возник рецидив пневмоторакса справа, произведена эвакуация воздуха (150 мл) шприцем Жане. В последующие дни продолжался сброс воздуха по дренажу из правой плевральной полости, расправить правое легкое не удалось. Заподозрено наличие бронхоплеврального свища справа. 25.01.93 под эндотрахеальным наркозом произведена операция — торакотомия, устранение бронхоплеврального свища. На операции выявлено большое количество воздушных булл (диаметром от 0,1 до 1,5 см) по всей поверхности легкого. Одна из них в верхушке 6-го сегмента с отверстием, из которого выходит воздух, была перевязана капроном. Таким же образом перевязаны еще 2 буллы; все буллы перевязать не удалось.

Послеоперационный период осложнился еще одним рецидивом пневмоторакса слева (26.01.93), по поводу которого проведен повторный торакоцентез с дренированием плевральной полости. На рентгенограмме органов грудной клетки от 02.02.93 легкие расправлены в полном объеме, характер изменений легочного рисунка прежний. 04.02.93 вновь развился рецидив левостороннего пневмоторакса, из левой плевральной полости эвакуировано 450 мл воздуха. В послеоперационном периоде сохранялась одышка (частота дыхания 22—24 в 1 мин) в покое, сухой кашель. Резкое ухудшение состояния наступило 28.02.93: значительно усилилась одышка в покое (28—30 в 1 мин), возобновились боли в левой половине грудной клетки. Диагностирован очередной рецидив левостороннего пневмоторакса (проведен торакоцентез, эвакуировано 250 мл воздуха). При контрольном рентгенографическом исследовании легких справа на уровне III—IV ребра выявлено буллезное вздутие.

Несмотря на проводимую терапию (увеличение суточной дозы преднизолона до 60 мг, назначение сердечных гликозидов, эуфиллина, больших доз антибиотиков широкого спектра действия), состояние больного продолжало ухудшаться за счет прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности. 01.03.93 на фоне постоянной ингаляции кислорода нарастали явления гипоксии, частота дыхания увеличилась до 40 в 1 мин; с целью проведения вспомогательной вентиляции больному выполнена трахеостомия. В последующие часы на фоне выраженного психомоторного возбуждения развилась подкожная эмфизема шеи, лица, верхней половины туловища. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, на фоне прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности в 17 ч 30 мин 01.03.93 наступила смерть; реанимационные мероприятия успеха не имели.

В представленном наблюдении имело место острое, злокачественное течение ГХ, проявившееся изолированным поражением легких, развитием буллезных изменений легочной ткани, рецидивами спонтанных пневмотораксов (по данным литературы, последние имеют место у половины больных ГХ, причем в большинстве случаев они наблюдались у пациентов с эозинофильной гранулемой, отличающейся наиболее доброкачественным течением) [3].

В другом наблюдении мы отмечали полисиндромное, хроническое течение ГХ.

Больной Ф., 22 лет, поступил 19.12.94 с жалобами на сухой кашель, периодическую одышку при незначительной физической нагрузке, периодические боли в эпигастральной области, постоянную жажду, сухость во рту, похудание, желтушность склер и кожных покровов, кожный зуд, уменьшающийся после теплой ванны, общую слабость. Больным себя считает с февраля 1991 г., когда в период службы в армии впервые появились постоянная жажда, сухость во рту. В результате стационарного обследования диагностирован сахарный диабет, по поводу которого был уволен из армии. В последующем постоянно принимал адипурекрин, на фоне которого отмечал сухой кашель (связывал это с раздражением слизистой дыхательных путей лекарством). В декабре 1991 г.

перенес правостороннюю пневмонию, в последующем отмечались частые простудные заболевания. В декабре 1992 г. при флюорографии грудной клетки выявлены диффузные изменения легких, диагностирован фиброзирующий альвеолит (проводилась дифференциальная диагностика с саркоидозом легких). С апреля 1994 г. появились периодические боли в эпигастральной области, с августа 1994 г. — желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд. Неоднократно обследовался и лечился в стационаре. При последней госпитализации в ОКБ им. М.И. Калинина Самары был диагностирован хронический холестатический гепатит в фазе обострения, фиброзирующий альвеолит. Проводившееся лечение (дезинтоксикационная, гормональная, десенсибилизирующая терапия) было неэффективным. В связи с трудностями в диагностике заболевания, отсутствием эффекта от проводимой терапии больной был госпитализирован в окружную военную госпиталь, где, учитывая наличие вышеуказанной полиорганной патологии, у него был впервые заподозрен ГХ.

При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Астеничен, пониженного питания. Кожные покровы и склеры иктеричны, имеются следы множественных расчесов на коже. Перкуторно отмечается укорочение звука над нижнебоковыми отделами легких. Дыхание жесткое, выслушиваются сухие хрипы с обеих сторон, справа в нижних отделах — единичные мелкопузырчатые хрипы, частота дыхания 20 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над легочной артерией. При пальпации живота отмечается болезненность в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги по срединно-ключичной линии на 5 см, край ее заострен, болезненный при пальпации. В общеклиническом анализе крови отмечается анемия (Hb 113 г/л, эр. $3,5 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитоз с наличием эозинофилии (лейкоциты $15,1 \times 10^9$ /л; эозинофилы 17%, лимфоциты 27%, моноциты — 4%, сегментоядерные нейтрофилы 52%), повышение СОЭ до 45 мм/ч. В моче: протеинурия (белок 0,3 г/л) при неизменном мочевом осадке. При биохимическом исследовании крови выявлено увеличение уровня сиаловых кислот (0,276 ед.), щелочной фосфатазы (4,7 ммоль/чхл), общего билирубина (179,9 мкмоль/л) за счет прямой фракции (132,4 мкмоль/л); снижение протромбинового индекса (66%). При иммунологическом исследовании крови отмечается повышение IgA (3,4 г/л), IgM (4,2 г/л), IgG (20 г/л), абсолютного и относительного количества Т-супрессоров (соответственно $0,57 \times 10^9$ /л и 29%). На рентгенограмме органов грудной клетки — диффузное двустороннее усиление интерстициального легочного рисунка мелкопетлистого характера, на фоне которого отмечаются диффузно-рассеянные мелкие очажки снижения пневматизации легочной ткани. Справа купол диафрагмы деформирован плевродиафрагмальными сращениями, наружный синус частично облитерирован. При ретроспективном анализе рентгенограммы грудной клетки от 06.04.94 определяется правосторонний пневмоторакс, в левом легком имеются вышеописанные изменения. При компьютерной томографии: печень обычных размеров, формы и плотности. Глубоко в воротах печени и в проекции 2—4-го сегмента имеется зона гетерогенной плотности, округлой формы с нечеткими контурами, размером 35×27 мм. Внутривенные желчные протоки значительно расширены, прослеживаются только до краев патологической зоны. Желчный пузырь небольших размеров, без признаков конкрементов. Радионуклидное сканирование печени выявило выраженное диффузное поражение паренхимы. При бронхоскопии органической патологии трахеи и бронхов не выявлено, взят биоптат легочной ткани из 10-го сегмента правого легкого. При гистоморфологическом исследовании биоптата возникло подозрение на наличие ГХ (ткань легкого с явлениями склероза, в одном из крошечных участков имеется образование из ретикулогистиоцитарных клеток с примесью круглоклеточных элементов), однако категорически высказаться за этот диагноз не представилось возможным из-за скудности материала.

С целью верификации патологического процесса с полиорганным поражением было принято решение о проведении открытой биопсии легкого. 30.01.95 произведена операция — торакотомия, резекция части язычковых сегментов левого легкого. При операции — левое легкое раздуто, не спадается (имеются сращения в междолевых щелях), в легочной ткани на всем протяжении пальпируются плотные узелки диаметром 0,2—0,3 см. При гистоморфологическом исследовании резецированного участка определяется резкое утолщение межальвеолярных перегородок, их отчетливость, инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами; имеются участки склероза. В легочной паренхиме разбросано большое количество милиарных образований (макроскопически в виде просяных зерен) из ретикулогистиоцитарных клеток, встречаются крупные двух- и трех-ядерные клетки. В вышеописанных инфильтратах часто локализуются деформированные бронхи и бронхиолы. Гистоморфологическое заключение: милиарная форма ГХ с поражением легких.

Больному назначены кортикостероиды (преднизолон 40 мг в сутки внутрь) под прикрытием антацидов, дезинтоксикационные, десенсибилизирующие средства. Несмотря на проводимое лечение, нарастала гипербилирубинемия (общий билирубин до 270 мкмоль/л; прямой до 132 мкмоль/л), прогрессировали проявления холестаза.

С целью снижения уровня гипербилирубинемии проведены 4 сеанса плазмафереза и 1 сеанс гемосорбции. После лечения уровень общего и прямого билирубина несколько уменьшился (соответственно до 202 и 38,2 мкмоль/л), однако сохранялась анемия (Hb 110 г/л, эр. $3,5 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитоз ($16,6 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, повышение СОЭ (до 48 мм/ч). Больной был выписан под наблюдение терапевта по месту жительства, прогноз для жизни неблагоприятен.

В данном случае ГХ дебютировал проявлением несахарного диабета (видимо, за счет развития гистиоцитарных инфильтратов в области дна III желудочка головного мозга) с развитием в дальнейшем полиорганной патологии (с вовлечением в процесс легких, печени), характеризующийся подострым хроническим течением. В обоих случаях врачи столкнулись с серь-

езными трудностями в диагностике; окончательный диагноз был установлен только в результате гистоморфологического исследования патологически измененных тканей (открытая биопсия легкого).

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палева. — М.: Медицина, 1990. — Т.4. — С.511—527.
2. Гребенюк В.И., Калампарян А.А. Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена у ребенка // Вестн. дерматол.— 1988.— № 9.— С.46—50.
3. Двораковская И.В. Гистиоцитоз X легких // Пробл. туб.— 1990.— № 2.— С.3—5.
4. Калампарян А.А. Два случая синдрома Хенда-Шюллера-Крисчена // Вестн. дерматол.— 1985.— № 12.— С.37—41.
5. Калампарян А.А. Гистиоцитоз X. Болезнь Леттерера-Сиве. Обзор литературы // Там же.— 1990.— № 3.— С.15—18.

Поступила 25.10.95

Новое о лекарственных препаратах

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.233+616.24]—085.27

Г.В.Трубников, Э.В.Дранкович, Н.М.Орехов, Л.П.Кравченко

ЗИННАТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кафедра факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета,
Барнаул

С целью разработки рациональных подходов в лечении неспецифических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы с использованием современных антибиотиков проведены клинические наблюдения для оценки эффективности рекомендуемого к широкому применению антибиотика "Зиннат" (цефуросима аксетила, фирма "Глакс", Великобритания). По данным фирмы-производителя показанием для применения зинната являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей [6,7,8], мочевыводящих путей [2,4,8], кожи и мягких тканей, средний отит [3,5]. Клиническая эффективность препарата при лечении бронхита и пневмонии, вызванных наиболее распространенными микроорганизмами, выявлена у 93—96% больных. Из побочных эффектов известны тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, эозинофилия), в редких случаях — изменения картины периферической крови (обратимая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), транзиторное повышение

активности печеночных трансаминаз. Описаны случаи развития псевдомембранозного колита [1].

Под наблюдением для обследования по стандартной программе в пульмонологическом отделении находились 45 больных; мужчин было 26, женщин — 19. Из-за отсутствия опыта лечения зиннатом, а в основном из-за недоверия к его эффективности при условии приема внутрь препарат преимущественно назначали больным при безуспешной традиционной терапии антибиотиками. Под наблюдением в основном были больные пожилого возраста с отягощенной клиникой заболевания из-за сопутствующих патологических процессов и осложнений.

В табл.1 представлено распределение больных по возрасту с учетом нозологии по основному заболеванию.

В табл.2 представлены диагностированные у больных сопутствующие заболевания и осложнения.

Из табл.2 видно, что почти у каждого больного острой пневмонией и хроническим бронхитом имелось

Таблица 1

Распределение больных по возрасту с учетом нозологических форм

Заболевание	Число больных	Возраст, лет				
		18—24	25—44	45—59	60—73	74 и старше
Острый бронхит	6	1	3	2	—	—
Острая пневмония	21	2	6	8	4	1
Хронический бронхит	18	5	1	5	5	2
Всего...	45	8	10	15	9	3

сопутствующее заболевание, а у части — осложнение как самостоятельное показание к назначению антибактериальных препаратов.

У больных острым бронхитом до начала лечения с использованием зинната длительность заболевания составляла от 10 до 14 дней, у 2 было затяжное течение бронхита. Все они до госпитализации лечились амбулаторно с использованием антибактериальных (сульфаниламиды у 2, тетрациклин у 1) и нестероидных (у 4) препаратов, из них в первые дни госпитализации принимали пенициллины 3, макролиды 2 больных.

У больных острой пневмонией до назначения зинната длительность заболевания была от 5 до 7 дней — у 6 человек, от 7 до 14 дней — у 8, более 2 нед — у 7. При поступлении температура тела свыше 38°C была у 17, субфебрильной — у 4. При физикальном и рентгенологическом обследовании легких выявлялись характерные для пневмонии признаки патологии. Из 4 больных крупозной пневмонией у 3 обнаруживалось небольшое количество экссудата в плевральной полости.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания и осложнения

Сопутствующие заболевания, осложнения	Основные заболевания			Всего
	острый бронхит	острая пневмония	хронический бронхит	
Хронический тонзиллит	1	8	4	13
Бронхиальная астма	—	6	4	10
Эмфизема легких	—	3	7	10
Хроническое легочное сердце	—	2	3	5
Хронический пиелонефрит	1	3	2	6
Хронический бронхит	—	4	—	4
Экссудативный плеврит	—	3	—	3

Таблица 3

Динамика ведущих клинических признаков заболевания до и после лечения с использованием зинната (число больных)

Заболевание	Кашель		Мокрота		Повышенная температура тела	
	до	после	до	после	до	после
Острый бронхит	5	2	2	—	2	1
Острая пневмония	19	5	16	1	21	3
Хронический бронхит	18	4	16	2	13	1
Всего ...	42	11	34	3	36	5

При лабораторном исследовании крови лейкоцитоз выявлен у 9, из них у 2 свыше 10×10^9 /л, лейкопения — у 1, нейтрофилез — у 3, нейтропения — у 1, эозинофилия — у 2, лимфопения — у 7, моноцитоз — у 2, моноцитопения — у 3 человек. Умеренное увеличение СОЭ (от 15 до 24 мм/ч) отмечено у 1, выраженное (от 25 до 44 мм/ч) — у 5, значительное (более 45 мм/ч) — у 3, замедление — у 3. Повышенная концентрация фибриногена была у 12 больных. АсАТ — у 1, АлАТ — у 1. Микрофлора мокроты (12 обследованных) была представлена преимущественно нейссерией, стафилококком, стрептококком, клебсиеллой. У части пациентов обнаружена ассоциация бактерий с грибами рода Кандида. У 7 микрофлора оказалась чувствительной к цефалоспорином. При оценке внешнего дыхания (12 обследованных) выявлены изменения его по обструктивному типу у 4, рестриктивному у 2, смешанному у 4, показатели в норме были у 2 пациентов.

У 18 больных пневмонией зиннат назначался на фоне безуспешно проводимой антибактериальной терапии, в том числе пенициллинами у 7, макролидами у 5, аминогликозидами у 4. У 3 больных препарат назначался изначально без предшествующей антибактериальной терапии, у 2 лечение проводилось на фоне глюкокортикоидной терапии, у 10 — на фоне приема теофиллина.

Среди больных хроническим бронхитом основная часть (14 человек) была с обструктивным, в их числе 6 с гнойно-обструктивным бронхитом. Почти у всех имелись сопутствующие заболевания. Длительность основного заболевания до 5 лет отмечена у 4 человек, от 5 до 10 лет — у 5, более 10 лет — у 9. При лабораторном исследовании крови лейкоцитоз выявлен у 2, лейкопения — у 2, нейтрофилез — у 4, эозинофилия — у 3, эозинопения — у 5, лимфоцитоз — у 2, лимфопения — у 2, моноцитопения — у 2. Умеренное увеличение СОЭ отмечено у 3, выраженное — у 4, замедление — у 2. Повышение концентрации фибриногена было у 7 больных, АсАТ — у 3, АлАТ — у 4. В микрофлоре мокроты (13 больных), так же как и у больных пневмонией, чаще выявлялись нейссерии, стрептококк, стафилококк. У 2 пациентов наблюдалась ассоциация бактерий с грибами рода

Т а б л и ц а 4

Лабораторные показатели крови у больных при лечении с использованием зинната

Показатель	До лечения			После лечения		
	+	Н	—	+	Н	—
СОЭ	28	12	5	18	24	3
Лейкоциты	11	30	4	4	39	2
Эозинофилы	8	23	14	6	29	10
Нейтрофилы	7	37	1	3	42	—
Лимфоциты	5	27	13	8	34	3
Моноциты	2	37	6	2	28	15
Фибриноген	21	13	2	8	37	—

Примечание. + — отклонение с превышением показателей по сравнению с нормой, Н — в пределах нормы, — — отклонение с понижением показателей по сравнению с нормой.

Кандида. При исследовании чувствительности микрофлоры к антибиотикам (11 больных) у 6 она была чувствительной к цефалоспорином. При оценке внешнего дыхания (6 обследованных) выявлено изменение его по обструктивному типу у 1, рестриктивному у 1, смешанному типу у 3, показатели в норме были у 1. При рентгенологическом обследовании обнаружены фиброзные изменения корней у 17, признаки эмфиземы у 7, очагового пневмосклероза у 5.

У 11 больных бронхитом зиннат назначался на фоне безуспешно проводимой терапии антибактериальными препаратами, в том числе пенициллинами у 4, макролидами у 1, тетрациклинами у 1, аминогликозидами у 1, сульфаниламидами у 2. У 2 больных лечение зиннатом проводилось на фоне глюкокортикоидной терапии, у 10 — на фоне приема теофиллина.

Зиннат назначался в таблетках по 500 мг 2 раза в сутки после еды, длительность курса составляла 5 дней у 23 больных, 7 дней у 4, 8 дней у 1, 10 дней у 14, 15 дней у 1. У 2 больных острой пневмонией зиннат назначался до 3 дней с последующей заменой его ампициллином из-за отсутствия эффекта. Лечение зиннатом проводилось в сочетании с отхаркивающими препаратами, у части с витаминами и другими патогенетическими средствами. Антибактериальные препараты других групп одновременно с зиннатом не назначались.

В табл.3 представлена положительная динамика ведущих клинических симптомов заболевания при лечении с использованием зинната.

В табл.4 представлена динамика лабораторных показателей крови с учетом отклонения их от нормы до и после лечения с использованием зинната.

Из табл.4 видно, что у большего числа больных положительную динамику претерпели тесты острой фазы воспаления, снизилось число больных с ускоренной СОЭ, почти в 3 раза уменьшилось число больных с лейкоцитозом, повышенной концентрацией фибриногена.

У 34 больных был отмечен четкий положительный эффект, расцененный у больных острым бронхитом и острой пневмонией как выздоровление, а у больных хроническим бронхитом как ремиссия.

Из числа больных с маловыраженным эффектом лечения были 2 пациентки с затяжным течением острого бронхита в возрасте 23 и 40 лет и длительностью заболевания 3 нед и 6 мес. У них отмечалась постоянно субфебрильная температура тела, кашель со скудной мокротой, ускоренная СОЭ, положительные тесты острой фазы воспаления и характерные физикальные данные. У одной был сопутствующий хронический тонзиллит, у второй при иммунологическом исследовании выявлено состояние напряжения тимусзависимой иммунной системы на фоне дисбаланса иммунокорреляторных клеток с преобладанием Т-хелперов. Несмотря на 10-дневный прием зинната клиника оставалась стабильной. Переведены на лечение с использованием макролидов, иммунокорректоров. Выписаны с улучшением.

Не отмечено эффекта от использования зинната у 5 больных пневмонией (3 молодого возраста, по одному среднего и пожилого). В их числе были 3 с острым течением заболевания (3—5 дней), 2 с затяжным (3—6 нед). У всех изначально была отмечена высокая температура тела, кашель, характерные физикальные данные, выраженное повышение СОЭ, концентраций фибриногена в крови. У одного заболевание было осложнено экссудативным плевритом. У 2 отмечалось наличие хронического тонзиллита, у 2 — хронического бронхита, в том числе у одного при наличии эмфиземы легких, а у одной пациентки — хронического пиелонефрита. Больные переведены на лечение с использованием парентерально вводимых цефалоспоринов (2), аминогликозидов — (2), ампициллина (1), после чего был отмечен положительный эффект.

Маловыраженный эффект был отмечен у 4 больных хроническим бронхитом (1 среднего, 3 пожилого возраста) при длительности заболевания у 3 5—10 лет, у 1 свыше 10 лет. У всех отмечалась субфебрильная температура тела, кашель с мокротой, характерные физикальные данные, положительные острофазовые показатели крови, выраженное повышение СОЭ. Течение заболевания было осложнено у 2 пациенток эмфиземой легких, из них у 1 с наличием хронического легочного сердца (период компенсации), 2 страдали хроническим тонзиллитом.

Зиннат назначался 1 чел. в течение 3 дней, 2 — 5 и 7 дней, 1 — 10 дней. Клинические проявления и лабораторные показатели были с маловыраженной положительной динамикой. 2 пациента переведены на лечение с использованием парентерально вводимых цефалоспоринов, по одному — макролидов и ампициллина, выписаны с улучшением.

Из выявленных побочных эффектов при лечении зиннатом следует отметить повышение активности трансаминаз у 2 пациентов, причем у одного при исходно нормальном их уровне, у второго при изначально повышенной активности АЛАТ (1,13 мкмоль/чмл) отмечено повышение активности и АсАТ (1

мкмоль/чмл) с нарастанием АЛАТ до 1, 5 мкмоль/чмл. У обоих пациентов при контрольном анализе крови через 7 и 10 дней активность трансаминаз была на исходном уровне. Ряд пациентов в первые дни приема зинната отмечали специфический "эфирный" привкус во рту, но это не было выраженным настолько, чтобы поступил отказ от приема препарата.

Таким образом, зиннат является эффективным и надежным антибиотиком резерва у большинства больных с наиболее распространенными воспалительными бронхолегочными заболеваниями — острой пневмонией, острым и хроническим бронхитом. Отмечается высокая эффективность у больных при наличии сопутствующих заболеваний и осложнений — пиелонефрита, хронического тонзиллита, плеврита и др., в том числе при неэффективности фоновой терапии с использованием антибиотиков из других групп. Не выявлено осложнений и существенных побочных действий зинната у пациентов разного возраста (от юношеского до старческого), в том числе при осложнениях дыхательной недостаточностью и синдромом легочного сердца. Недостаточная эффективность лечения (13,3%), отсутствие ее (8,8%) объясняются, вероятно, наличием устойчивых штаммов возбудителей из-за много-

кратно используемых ранее антибиотиков разных групп, а также их ассоциаций. Возможно, что недостаточный эффект лечения связан и с монотерапией этим видом антибиотика при выраженном и распространенном воспалительном процессе в легких, особенно у больных пневмонией. Необходимы дальнейшие исследования эффективности использования препарата в комплексной терапии, в том числе в сочетании с другими антибиотиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России / Николаева Н.Б., Альперович Б.Р., Созинов В.Н. и др. — М.: Астрофармсервис, 1993. — С.286.
2. Cox C.E. et al. // Br.J.Clin. Pract. — 1987. — Vol.41, № 10. — P.954.
3. Hebbelwait E.M. et al. // Drug. Exp. Clin. Res. — 1987. — Vol.13, № 2. — P.420.
4. Kumamoto Y. et al. / Chemotherapy. Tokyo. — 1987. — Vol.35, № 5. — P.420.
5. McLinn S.R. et al. // Curr.Ther.Res. — 1988. — Vol.43, № 1. — P.1.
6. Schlepner C.J. et al. // Arch. Intern.Med. — 1988. Vol.148, №2. — P.343.
7. Walsstead R. et al. // Symposium. Royal College Physicians: Proceedings. — London, 1988. — P.65.
8. Williams K.J. et al. // Drug. Exp. Clin.Res. — 1987. — Vol.13, № 2. — P.95.

Поступила 30.06.95.

© НЕНАШЕВА Н.М., 1996

УДК [616.211—002—056.3]—085.21

Н.М.Ненашева

ФЛИКСОНАЗЕ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Кафедра клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования

Эпидемиологические исследования аллергических ринитов свидетельствуют о росте заболеваемости за последние 20—30 лет. Эти исследования касаются преимущественно сезонных ринитов, однако известна оценка G.Hage, G.Settipane [2] соотношения сезонных и круглогодичных ринитов, которое составляет 4:1 и может быть применено к большинству эпидемиологических исследований в умеренных климатических зонах. Частота встречаемости сенной лихорадки у пациентов, обратившихся к врачу, составляет 11 на 1000 населения в Дании, 20 — в Великобритании и 86 — в Австралии [1]. Причины роста аллергических заболеваний не совсем ясны, однако нет свидетельств, что в их основе лежат изменения в генотипе популяции, и главное объяснение связывают с изменением экологической обстановки.

Международное соглашение по диагностике и терапии ринитов [1] предлагает рассматривать терапевтические возможности аллергического ринита с точки зрения современного понимания воспалительной природы заболевания. Назальное воспаление, которое возникает у пациентов с аллергическим и некоторыми формами

неаллергического ринита, проявляется инфильтрацией слизистой носа активированными тучными клетками, эозинофилами и Т-лимфоцитами и высвобождением значительного числа цитокинов и других воспалительных медиаторов. Эти клеточные изменения, а также освобождающиеся медиаторы похожи на те, которые формируют воспаление в нижних дыхательных путях или астме. Таким образом, методом выбора при фармакологической коррекции аллергического воспаления является применение местных глюкокортикостероидных препаратов для лечения аллергических ринитов. Топические глюкокортикостероиды, которые используются в терапии аллергических ринитов более 30 лет, уменьшают количество тучных клеток и эозинофилов в слизистой носа, тормозят миграцию базофилов в слизистую, подавляют синтез и секрецию цитокинов, освобождение медиаторов из тучных клеток [6,7].

Целью настоящего открытого несравнительного исследования являлась оценка клинической эффективности применения нового местного глюкокортикоидного препарата флутиказона пропионата (Flixonase, "Glaxo

Wellcome”) в форме водного назального спрея у больных сезонным и круглогодичным аллергическим ринитом. Флутиказон пропионат имеет свойства, аналогичные другим местным глюкокортикоидным препаратам, например, хорошо известному беклометазондипропионату (Беконазе, “Glaxo Wellcome”), однако он обладает рядом существенных преимуществ. Высокая местная противовоспалительная активность флутиказона, обусловленная большой липофильностью молекулы, высокой селективностью и сродством к глюкокортикоидным рецепторам [4,5], сочетается с низкой возможностью системных побочных эффектов, так как в отличие от других местных стероидов он имеет очень низкую (1%) оральную биодоступность [3], то есть та часть препарата, которая проглатывается, не вызывает системных эффектов, ибо она метаболизируется полностью при первом проходе через печень, а образующийся метаболит неактивен.

Препарат Фликсоназе был применен у 30 больных аллергическим ринитом (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте 17—60 лет.

Диагноз сезонного или круглогодичного аллергического ринита у всех больных был поставлен на основании данных аллергологического анамнеза, клиники болезни, результатов специфического аллергологического обследования, которое было проведено больным в фазу ремиссии болезни и включало постановку кожных и провокационных назальных тестов с аллергенами, а также на основании риноскопического исследования и консультации ЛОР-врача.

1-я группа — 14 пациентов страдали сезонным ринитом, проявления которого были обусловлены аллергией к пыльце злаковых и (или) сорных трав. Наряду с явлениями аллергического ринита у всех этих пациентов отмечались более или менее выраженные явления аллергического конъюнктивита, трое больных имели пыльцевую бронхиальную астму. В первые дни лечения Фликсоназе большинство больных этой группы (9 пациентов) продолжали применять назальные сосудосуживающие капли (ксилومتазолин или нафтизин) и антигистаминные препараты (кетотифен, фенкарол, тавегил, супрастин). Больные, имеющие бронхиальные проявления, получали бронхолитические препараты (β -агонисты, ксантиновые производные).

2-я группа — 16 пациентов страдали круглогодичным ринитом, обусловленным аллергией к домашней пыли, клещу дерматофагоид, шерсти и эпидермису домашних животных, непатогенным плесневым грибам. В этой группе у 5 больных помимо ринита имелись явления аллергического конъюнктивита, у 4 больных — атопическая бронхиальная астма. В первые дни лечения Фликсоназе большинство больных этой группы (11 пациентов) продолжали применять назальные сосудосуживающие капли и антигистаминные препараты. Больные, имеющие бронхиальные проявления, получали бронхолитическую терапию.

Фликсоназе назначали всем больным в период манифестированных проявлений ринита по 100 мкг (2 инсуффляции) в каждую половинку носа 1 раз в день утром, то есть 200 мкг в сутки. Курс лечения составил

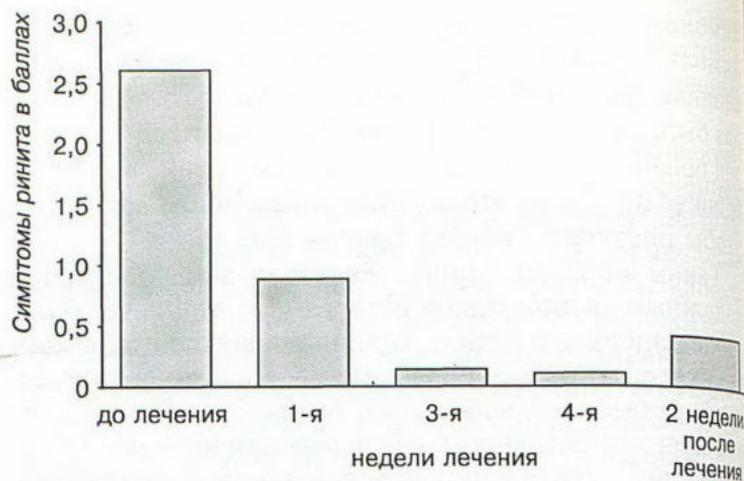


Рис.1. Динамика симптомов сезонного ринита в процессе лечения Фликсоназе.

для больных сезонным ринитом — 4 недели, для пациентов с круглогодичным ринитом — 5 недель.

Оценку эффективности препарата проводили по динамике клинических проявлений и риноскопической картины, оценивая симптомы ринита до лечения (в течение недели), в процессе — через 1 и 3 недели после начала лечения, сразу после окончания курса лечения и спустя 2 недели после окончания курса лечения. Пациенты вели дневники самонаблюдения. Все симптомы ринита (ринорея, чихание, зуд и заложенность носа) оценивали по следующей шкале: 0 — отсутствие симптомов, 1 — легкие проявления, 2 — умеренно выраженные симптомы, 3 — выраженные проявления.

Эффект препарата расценивали как “отличный” в случае полного купирования симптомов ринита в процессе лечения и отсутствия таковых после окончания курса, как “хороший”, если на фоне и в результате лечения у больного оставались лишь единичные слабые симптомы ринита, как “удовлетворительный” — в случае частичного облегчения всех симптомов ринита на фоне и в результате лечения Фликсоназе, и “без эффекта” расценивались те случаи, когда препарат не оказывал никакого влияния на течение болезни.

До начала применения флутиказона и после окончания курса лечения у всех больных проводили клиническое и биохимическое исследование крови. У 9 пациентов исследовали уровень кортизола сыворотки крови.

На момент включения в исследование 8 (51%) больных сезонным ринитом имели выраженные проявления болезни, у остальных степень выраженности ринита была умеренной. При риноскопическом исследовании до начала лечения для всех больных было характерно наличие отека бледной слизистой, носовые ходы были более или менее сужены, отделяемое обычно водянистое или слизистое.

Выраженная положительная динамика проявления сезонного ринита на фоне применения Фликсоназе у 51% больных (8 пациентов) наблюдалась на 4—5-й день лечения. Больные отмечали облегчение носового дыхания, уменьшение ринореи, зуда в носу, чихания, слезотечения, зуда век. Через 1 неделю лечения сим

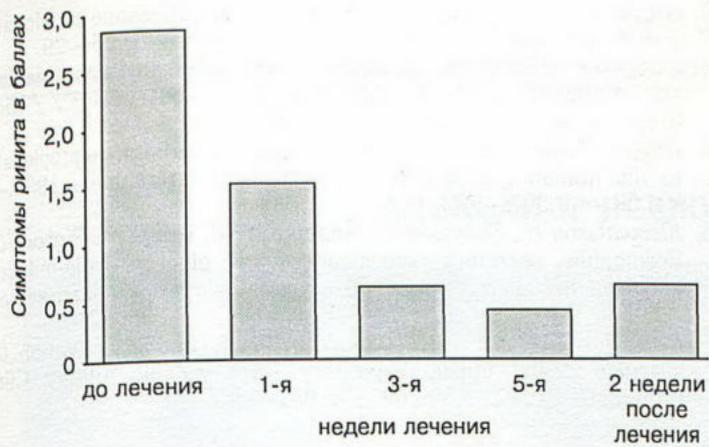


Рис.2. Динамика симптомов круглогодичного ринита в процессе лечения Фликсоназе.

томы ринита (объективные и субъективные) полностью отсутствовали у 4 (28%) больных, большинство остальных имели незначительные, слабые проявления ринита (рис.1). В течение 2-й недели лечения Фликсоназе все больные, использовавшие сосудосуживающие назальные капли, полностью от них отказались, тогда же были отменены антигистаминные препараты, так как симптомы ринита полностью контролировались Фликсоназе. Через 3 недели лечения субъективные и объективные симптомы ринита отсутствовали полностью у 11 (79%) больных, 2 пациента имели слабые проявления ринита. В процессе и в результате лечения флутиказоном у всех 14 пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, был получен положительный результат. У всех больных нормализовалась риноскопическая картина: редуцировался отек слизистой, восстановилась нормальная проходимость носовых ходов, отделяемое либо отсутствовало совсем, либо было скудным. Оценка состояния больных спустя две недели после лечения продемонстрировала отсутствие симптомов ринита у 9 (69%) пациентов, остальные имели незначительные, слабые симптомы ринита, которые практически не требовали медикаментозной терапии. Здесь следует заметить, что для большинства больных этой группы на момент последней оценки их состояния период поллинииции уже закончился или заканчивался.

Лишь одна больная из этой группы отметила ощущение жжения в носу, которое возникало сразу после приема Фликсоназе и продолжалось 10—15 минут. Это ощущение беспокоило больную первые 7 дней лечения.

До начала лечения Фликсоназе 9 (56%) больных круглогодичным ринитом имели выраженные проявления болезни, у остальных 7 больных степень выраженности ринита была умеренной.

В отличие от больных сезонным ринитом у пациентов, страдающих круглогодичным ринитом, положительная динамика в течении болезни на фоне лечения Фликсоназе проявлялась постепенно — в основном к концу 2-й — на 3-й неделе лечения. Симптомы ринита уменьшались медленно, что обусловлено особенностями круглогодичного аллергического ринита: длительный и практически постоянный контакт с “виновным” аллергеном приводит к формированию стойких функциональных и морфологических изменений в слизистой

носа, нарушению местного кровообращения, снижению сосудистого тонуса, гипертрофии слизистой. Через одну неделю лечения симптомы ринита отсутствовали лишь у 1 больной, 8 пациентов имели “слабый” ринит, 6 — умеренные проявления ринита, у 1 пациентки ринит по-прежнему оставался выраженным. Через три недели лечения субъективные и объективные симптомы ринита полностью отсутствовали у 10 (63%) больных (рис.2). Назальные сосудосуживающие капли у большинства пациентов этой группы были отменены через 12—16 дней лечения Фликсоназе, причем 3 больных сумели впервые за несколько последних лет отказаться от их применения. Двое пациентов отметили восстановление обоняния, которое практически полностью отсутствовало у них последние годы. Антигистаминные препараты были отменены у большинства больных этой группы через 2—3 недели лечения Фликсоназе.

В процессе и в результате лечения Фликсоназе у 15 (94%) больных круглогодичным аллергическим ринитом был получен положительный результат. Оценка состояния больных спустя 2 недели после окончания лечения Фликсоназе продемонстрировала отсутствие симптомов ринита у 50% больных. Побочных эффектов препарата в этой группе больных отмечено не было.

Итак, применение Фликсоназе у больных сезонным аллергическим ринитом привело к отличному результату у 92% (12) больных, у 8% — эффект был хороший.

В группе больных круглогодичным ринитом отличный эффект был получен у 13 (81%) больных, у одной пациентки эффект был хороший, еще у одного — удовлетворительный и у 1 больного применение Фликсоназе оказалось неэффективным.

Базальный уровень кортизола плазмы у 9 больных до лечения Фликсоназе ($535,1 \pm 105$ нмоль/л) был в пределах нормальных величин, после окончания курса лечения уровень кортизола у этих больных несколько повысился ($619 \pm 77,4$ нмоль/л), но также в пределах нормальных показателей, то есть флутиказон пропионат в суточной дозе 200 мкг ни в коей мере не влияет на функцию системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники.

В ы в о д ы

1. Флутиказон пропионат (*Flixonase*, водный назальный спрей) является высокоэффективным противовоспалительным средством для лечения сезонных и круглогодичных ринитов. Препарат показан для лечения ринитов с выраженными и умеренно выраженными симптомами.

2. Флутиказон пропионат в суточной дозе 200 мкг одинаково эффективно влияет на все клинические проявления аллергического ринита (блокада носового дыхания, ринорея, чихание, зуд в носу). Применение флутиказона позволяет больным полностью отказаться от назальных сосудосуживающих капель.

3. Эффект препарата проявляется начиная с 4—5-го дня лечения, максимум эффективности препарата развивается на 2—3-й неделе.

4. Флутиказон пропионат обладает пролонгированным терапевтическим действием, которое отмечается как в течение суток, так и после курсового применения.

5. Препарат обладает хорошей переносимостью и не влияет на базальный уровень кортизола.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis // Eur. J. Allergy Clin. Immunol.— 1994.— Vol.49, № 19.
2. Hage G., Settiane G. Bronchial asthma, allergic rhinitis and allergy skin tests among college students // J. Allergy.— 1969.— Vol.45.— P.323—332.

3. Harding S.M. The human pharmacology of fluticasone propionate // Respir. Med.— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.25—29.
4. Hogger P., Rawert I., Rondewald P. Dissolution, tissue binding and kinetics of receptor binding of inhaled glucocorticoids // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.584S.
5. Hogger P., Rondewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor // Steroids.— 1994.— Vol.59.— P.597—602.
6. Klementsson H., Svensson C., Andersson M., Venge P., Pipkorn U. Eosinophils, secretory responsiveness and glucocorticoid-induced effect on the allergic nasal mucosa during a week pollen season // Clin. Exp. Allergy.— 1991.— Vol.26.— P.705—710.
7. Lozewicz S et al. Topical glucocorticoids inhibit activation by allergen in the upper respiratory tract // J. Allergy Clin. Immunol.— 1992.— Vol.89.— P.951—957.

Поступила 01.03.96

Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии; кафедра клинической иммунологии и аллергологии факультета послевузовского профессионального образования ММА им.И.М.Сеченова

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 47

Одним из механизмов действия препаратов теофиллина, наряду с его бронхолитическим эффектом, является:

- А. Стимуляция синтеза сурфактанта,
- Б. Угнетение мукоцилиарного клиренса,
- В. Уменьшение работы дыхательных мышц,
- Г. Угнетение высвобождения медиаторов тучными клетками,
- Д. Угнетение активности дыхательного центра.

№ 48

Назначение какого из препаратов противопоказано больным с обструктивным ночным апноэ?

- А. Амитриптилин,
- Б. Реланиум,
- В. Прогестерон,
- Г. Теопэк,
- Д. Бромгексин.

№ 49

Какое утверждение относительно респираторного дистресс-синдрома у взрослых (РДСВ) неправильно?

- А. Основным механизмом гипоксемии является шунтирование крови справа налево,
- Б. Гипоксемия хорошо поддается коррекции оксигенотерапией,
- В. Смертность от РДСВ превышает 50%,
- Г. Основной причиной смерти при РДСВ является присоединение вторичной инфекции,
- Д. При рентгенологическом исследовании выявляется диффузная инфильтрация альвеол.

№ 50

Какое из утверждений относительно сурфактанта правильно?

- А. Синтезируется пневмоцитами I типа,
- Б. Относится к гликопротеидам,
- В. Предупреждает слипание альвеол на выдохе,
- Г. Обнаруживается в большом количестве в крупных и средних бронхах,
- Д. Отсутствует при синдроме Зиверта-Картагенера.

№ 51

У больной стероидозависимой бронхиальной астмой предполагается назначение ингаляционных глюкокортикоидов (бекломет) с целью уменьшения поддерживающей дозы глюкокортикоидов внутрь (у больной появилась гипергликемия, артериальная гипертония). Какое утверждение относительно применения бекломета у больных бронхиальной астмой неправильно?

- А. Может быть использован для купирования приступа удушья,
- Б. Увеличение суточной дозы свыше 1000 мкг повышает эффективность,
- В. Перед применением бекломета целесообразна ингаляция β₂-адреномиметиков,
- Г. На фоне лечения беклометом возможно развитие кандидоза ротоглотки,
- Д. Оказывает незначительный системный эффект.

Ответы
к ситуационным задачам
см. на стр.93

АЛЕКСАНДР ВСЕВОЛОДОВИЧ ЦИНЗЕРЛИНГ



7 октября 1995 г. после тяжелой болезни на 73-м году жизни скончался выдающийся отечественный патологоанатом — член-корреспондент РАМН доктор медицинских наук профессор Александр Всеволодович Цинзерлинг.

А.В.Цинзерлинг родился в семье врачей, предки которых — дворяне лютеранского и православного происхождения проживали в Петербурге с XVIII века. В 17 лет он добровольно вступил в ряды Красной Армии, во время Великой Отечественной войны служил на должностях младшего и среднего медицинского состава, пережил блокаду Ленинграда. В послевоенные годы продолжил обучение в Военно-медицинской академии (ВМА), после окончания которой в 1948 г. служил на Сахалине. В декабре 1949 г. А.В.Цинзерлинг был принят в адъюнктуру кафедры патологической анатомии ВМА. Определяющее влияние на формирование А.В.Цинзерлинга как специалиста сыграл его отец — выдающийся отечественный патологоанатом член-корр. АМН СССР проф. В.Д.Цинзерлинг. В 1953 г. (через год после защиты кандидатской диссертации) А.В.Цинзерлинга направляют для работы прозектором

в Южно-Уральский военный округ, где ему пришлось участвовать в испытаниях ядерного оружия. В дальнейшем Александр Всеволодович был назначен начальником патологоанатомического отделения 1 Ленинградского военно-морского госпиталя, которым продолжал заведовать и после увольнения в запас вплоть до 1965 г. Все эти годы, занимаясь прозекторской работой, Александр Всеволодович широко пользовался консультациями проф. С.С.Вайля. Наряду с этим он активно вел научную работу, пользуясь консультациями академика Н.Н.Аничкова. В 39 лет А.В.Цинзерлинг защитил докторскую диссертацию.

С 1962 г. А.В.Цинзерлинг занимается детской патологической анатомией, вначале в Ленинградском НИИ детских инфекций, а затем в Ленинградском (Петербургском) педиатрическом медицинском институте, где с октября 1965 г. по апрель 1992 г. он заведовал кафедрой патологической анатомии, позднее став ее профессором-консультантом. Кроме того, в течение 16 лет он был деканом факультета повышения квалификации института. Александр Всеволодович в ноябре 1992 г. организовал детский отдел городского патологоанатомического бюро, который возглавлял до последнего дня жизни.

Все эти годы А.В.Цинзерлинг уделял большое внимание педагогической и учебно-методической работе, активно участвуя в составлении разнообразных программ, методических пособий и рекомендаций. Многолетний педагогический опыт А.В.Цинзерлинг обобщил в учебнике по патологической анатомии для студентов 3-го курса (совместно с В.А.Цинзерлингом).

Выдающиеся значения научных исследований Александра Всеволодовича Цинзерлинга и созданной им научной школы общепризнаны в нашей стране и хорошо известны за рубежом. Под его руководством и при консультации выполнены 10 докторских и около 40 кандидатских диссертаций. Работу по руководству 2 докторскими и 3 кандидатскими диссертациями Александр Всеволодович продолжал до последних месяцев жизни. Он является автором или соавтором около 300 печатных работ, в том числе 13 монографий, 3 учебников.

Подавляющее большинство работ А.В.Цинзерлинга посвящены патологической анатомии и патогенезу инфекционных заболеваний. Наиболее известны его исследования острых респираторных инфекций (пневмоний) разной этиологии, проводившиеся Александром Всеволодовичем на взрослом и детском секционном и операционном материалах, а также в эксперименте начиная с 1949 г. и до конца жизни. Работами, посвященными бактериальным пневмониям, им был внесен существенный вклад в окончательное оформление

и особенно популяризацию учения его отца и учителя проф. В. Д. Цинзерлинга о крупозной пневмонии, охарактеризованы особенности поражений, вызываемых клебсиеллами, эшерихиями, синегнойной палочкой, в том числе при использовании различных антибактериальных препаратов. В исследованиях, посвященных кандидозам, Александру Всеволодовичу удалось не только изучить патологическую анатомию, но и решить многие стороны их патогенеза. Материалы его докторской диссертации на эту тему (1962 г) до настоящего времени сохраняют свою актуальность и широко цитируются. С 1962 г. А. В. Цинзерлингом проводились систематические исследования вирусных и микоплазменных респираторных инфекций. Им были подробно, отчасти впервые в мировой литературе, описаны структурные изменения, обусловленные вирусами гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным, аденовирусами, микоплазмами, разработаны критерии их морфологической диагностики. Позднее было начато изучение диссеминации вирусов и микоплазм из органов дыхания. Были выявлены ранее практически неизвестные поражения кишечника, печени, поджелудочной железы, почек, центральной нервной системы, надпочечников, лимфоидных и других органов. Уделялось также внимание возникающим при этих инфекциях гломерулитам, миокардитам и васкулитам. Опубликованные Александром Всеволодовичем за рубежом приоритетные данные широко цитируются в монографиях и руководствах.

На протяжении многих лет А. В. Цинзерлинг изучал внутриутробные инфекции и плацентиты, в первую очередь вызванные различными видами микоплазм, вирусом герпеса и хламидиями. Выявлен ряд новых приоритетных фактов, доказана роль внутриутробных инфекций в возникновении части врожденных пороков развития, преждевременного рождения, недоношенности и незрелости. Получены важные данные о характере поражения последа и о процессах компенсации, происходящих в нем. В последние годы А. В. Цинзерлингу удалось разработать и внедрить в жизнь систему широкомасштабных срочных исследований последа, направленных на выявление групп риска среди новорожденных и родильниц.

А. В. Цинзерлинг исследовал кишечные инфекции (дизентерия, коли-инфекция, сальмонеллез, кишечный иерсиниоз, ротавирусная и др.) и гепатиты разной этиологии. Основной особенностью его исследований было стремление наиболее точно выявить отношения между возбудителями заболеваний и тканями орга-

низма, разграничить поражения, вызванные у одного человека разными агентами. Большое значение имеют работы Александра Всеволодовича, посвященные поражению червеобразного отростка респираторными вирусами и значению этого феномена для последующего развития бактериального процесса, вплоть до флегмонозного аппендицита. Существенный интерес представляют работы по морфологии ВИЧ-инфекции, в которых им впервые были описаны некоторые морфологические особенности и признаки генерализации. Ранее неизвестные факты были описаны А. В. Цинзерлингом и в работах, посвященных стрептококковой инфекции, сепсису, дифтерии и туберкулезу. Следует особо отметить, что Александр Всеволодович был первым исследователем, глубоко изучившим патологическую анатомию и многие вопросы патогенеза сочетанных (смешанных) инфекций. Основные результаты многолетних исследований были обобщены Александром Всеволодовичем в руководстве для врачей "Современные инфекции", с большим опозданием и малым тиражом вышедшем в 1993 г.

Ряд работ А. В. Цинзерлинга посвящены и неинфекционной патологии: синдрому внезапной смерти детского грудного возраста (в том числе находящаяся в печати монография в соавторстве), сердечно-сосудистой патологии, опухолям, истории патологической анатомии и организационным вопросам. Александр Всеволодович на протяжении многих лет вел большую научную общественную работу на посту главного детского патологоанатома Петербурга, в составе правлений городского, республиканского, всесоюзного обществ патологоанатомов, редакционной коллегии журнала "Архив патологии".

Высоко принципиальный и порядочный в науке и жизни, необычайно работоспособный и трудолюбивый Александр Всеволодович исключительно доброжелательно относился к людям. Он пользовался любовью своих многочисленных сотрудников и учеников. Несмотря на глубокие разносторонние знания и широкие интересы, Александр Всеволодович посвящал практически все свое время любимому делу — патологической анатомии и своей семье.

Горечь тяжелой утраты может смягчить только сознание необходимости завершить его многочисленные планы.

*Санкт-Петербургская
государственная педиатрическая академия
Кафедра патологической анатомии
Редакция журнала "Пульмонология"*

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 16.01.96.

16 января 1996 г. состоялось заседание пульмонологической секции МГНОТ, посвященное 100-летию со дня рождения проф. Б.Б.Когана.

Вступительное слово произнес профессор В.С.Смоленский:

Б.Б.Коган закончил медицинский факультет Юрьевского университета. С 1931 г. он работал в Московском медицинском институте им.И.М.Сеченова сначала ординатором, затем ассистентом на кафедре факультетской терапии под руководством выдающегося клинициста проф.В.Н.Виноградова, которого он почитал как своего учителя и наставника. В 1935 г. Б.Б.Коган переходит на кафедру госпитальной терапии, где работал сначала приват-доцентом, а затем профессором более 30 лет.

Широко образованный в области медицины, прекрасный клиницист Б.Б.Коган воспитал большое число врачей. Он служил примером для подражания как замечательный врач, до конца своей жизни самоотверженно служивший больным людям.

Эрудиция и логическая последовательность — отличительные черты Б.Б.Когана как ученого. Он — родоначальник научного пульмонологического направления на кафедре госпитальной терапии, создал свою научную школу. Им и его учениками разрабатывались

различные аспекты проблемы патологии органов дыхания. Наибольшее внимание было уделено актуальным вопросам по проблемам "Бронхиальная астма" и "Легочное сердце". Б.Б.Коганом опубликовано более 150 научных работ, среди которых следует особо отметить фундаментальный труд — монографию "Бронхиальная астма".

Будучи одним из создателей Всесоюзного общества терапевтов, секретарем МГНОТ, в последние годы членом правления Всероссийского общества терапевтов, Б.Б.Коган был активным участником научных собраний, где выступал с проблемными докладами преимущественно по актуальным вопросам патологии легких.

Ученики Б.Б.Когана продолжают воплощать его идеи, разрабатывая нерешенные проблемы по болезням органов дыхания. Некоторые из них выступили на мемориальном заседании пульмонологической секции МГНОТ:

Проф. И. Г. Даниляк — "Глюкокортикоиды в лечении бронхиальной астмы",

Доктор мед. наук П. М. Злочевский — "Клинические варианты легочного сердца",

Проф. А. И. Синопальников — "Инфаркт миокарда у больных бронхиальной астмой".

ПРОТОКОЛ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ (219-е ЗАСЕДАНИЕ) ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ И СЕКЦИИ ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ МОСКОВСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ ОТ 04.04.95

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

Демонстрация

И.В.Огай (ЦНИИТ РАМН). Больная после пневмонэктомии по поводу казеозной пневмонии при двустороннем туберкулезном поражении легких.

Больная, 26 лет, поступила в 1-е хирургическое отделение ЦНИИТ РАМН 14.10.94 с диагнозом: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и обсеменения; ВК⁺.

Заболела остро с высокой температурой, одышкой, кашлем и болями в левой половине грудной клетки. Госпитализирована с диагнозом: левосторонняя пневмония. В течение месяца проводилась терапия препаратами широкого спектра действия с кратковременным эффектом. В декабре 1994 г. наступило ухудшение состояния с выраженными симптомами интоксикации. Госпитализирована в ПТД с диагнозом: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада. ВК⁺. Химиотерапия в течение года без эффекта. Направлена в ЦНИИТ.

При обследовании диагностирована казеозная пневмония слева в фазе распада и обширное обсеменение правого легкого. Учитывая неэффективность длительной химиотерапии и прогрессирующее течение, рекомендовано по жизненным показаниям больную оперировать.

26.10.94, через 12 дней с момента поступления, выполнена операция: пневмонэктомия слева. Перед операцией назначена химиотерапия четырьмя препаратами: канамицин, рифампицин, тубазид, этамбутол. Иммунокоррекция лейкинфероном. В послеоперационном периоде продолжена химиотерапия. Лейкинферон вводили внутривенно и внутримышечно. Особенность ведения гемоторакса заключалась в ежедневном массивном промывании плевральной полости раствором фурацилина в течение первых двух недель с введением антибиотиков. Через 6 нед после операции у больной появились признаки несостоятельности культи бронха. В последующий период при ежедневном введении химиопрепаратов и лейкинферона внутривенно отмечено заживление культи бронха

с нормализацией цитологической картины экссудата (н. 6,5% и л. 91,5%). Рентгенологически — значительное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в правом легком. Через месяц после операции отмечено стойкое абациллирование мокроты. При патоморфологическом исследовании удаленного легкого диагноз казеозной пневмонии подтвержден.

Цель демонстрации: показать современные возможности хирургического лечения больных с остро прогрессирующей формой туберкулеза легких — казеозной пневмонией.

Ответы на вопросы

Туберкулезный процесс у больной возник сразу после родов. Первые полтора месяца после удаления дренажей проводились ежедневные плевральные пункции, так как в экссудате был выраженный нейтрофилез. Бронх был прошит механическим швом. Иммунологические показатели оценивались при поступлении, накануне операции, через неделю и 2 мес после операции. Перед выпиской все иммунологические показатели нормализовались.

В год приходится делать около 50 подобных операций по поводу казеозной пневмонии.

В. Н. Наумов (заключительное слово председателя).

Демонстрация интересная, так как удалось добиться успеха у очень тяжелой больной.

Доклад

Ю.Н.Левашев, М.И.Перельман (Санкт-Петербург — Москва). Родственная трансплантация доли легкого ребенку с гистиоцитозом Х (доклад полностью опубликован в журнале "Трансплантология". 1995. — № 2. — С.65—70).

Ответы на вопросы

Радиоизотопного исследования не делали, так как больной был при поступлении в тяжелом состоянии. Причина смерти ребенка — отторжение, а не спонтанный пневмоторакс на противоположной стороне. Перфузии легкого продолжались 5 мин, время ишемии — 1 ч 30 мин.

М. И. Перельман (заключительное слово докладчика).

Операция больному была показана. Она прошла гладко. Причина смерти — реакция отторжения. Имела место несовместимость по антигенам А и В. Несмотря на проводимую массивную иммуносупрессивную терапию реакцию отторжения преодолеть не удалось.

В. Н. Наумов (заключительное слово председателя).
Методом выбора у подобных больных является трансплантация легких. Консервативное их лечение неэффективно. И хотя ребенок умер, трансплантацией легких нужно заниматься.

**ПРОТОКОЛ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ
ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ (221-е ЗАСЕДАНИЕ)
ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ
ОБЛАСТИ И ФТИЗИОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МОСКОВСКОГО
ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТРОВ ОТ 17.10.95.**

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

Демонстрация

В. Г. Добкин, С. С. Садовникова (ЦНИИТ РАМН). **Больной бронхиальной астмой после левосторонней пневмонэктомии по поводу казеозной пневмонии**

Больной К., 38 лет, страдает бронхиальной астмой 5 лет. Получал гормоны. В течение последнего года стала беспокоить периодическая гипертермия до 37—39°C, кашель, слабость. Похудел за этот период на 10 кг. Плохое самочувствие связывал с обострением бронхиальной астмы. При рентгенографии в мае 1995 г. выявлен инфильтративный туберкулез левого легкого с распадом. Лечился в ПТД. В связи с неэффективностью терапии для дальнейшего обследования и лечения направлен в ЦНИИТ РАМН.

Поступил с явлениями выраженной интоксикации, гипертермией до 39°C. Аускультативно — резкое ослабление дыхания, рассеянные сухие хрипы слева. ЖЕЛ снижена до 47%, бронхиальная проходимость составляет 48%. Рентгенографически: слева — обширный инфильтративный фокус со множественными участками деструкции и большой каверной в верхней доле, бронхогенное обсеменение с участками деструкции нижних отделов; справа — бронхогенное обсеменение в средних отделах легкого. Люминесцентное обнаружение ВК до 10 палочек в препарате. В крови определяются антитела к микобактериям туберкулеза. В связи с неэффективностью противотуберкулезной химиотерапии решено выполнить левостороннюю пневмонэктомию.

Под эндотрахеальным наркозом 28.08.95 из заднебокового доступа слева была произведена пневмонэктомия. Легкое имело плотную консистенцию, не спадалось при дыхании и надавливании на него,

во всех отделах определялись плотные сливные казеозные очаги. Верхняя доля легкого выделена экстраплеврально, нижняя — интраплеврально.

При гистологическом исследовании — фиброзно-кавернозный туберкулез, осложненный тотальной казеозной пневмонией.

На следующие сутки у больного полностью разрешились явления интоксикации, прекратилось бактериовыделение. Течение бронхиальной астмы было стабильным, гормональной коррекции не потребовалось. Рана зажила первичным натяжением. По данным рентгенографии и УЗИ формирование левостороннего фиброторакса происходит нормально.

Цель демонстрации — показать необходимость и эффективность выполнения операции больным казеозной пневмонией даже при наличии такого серьезного сопутствующего заболевания, как бронхиальная астма.

Ответы на вопросы

У больного истинная бронхиальная астма. До операции диагностировано двустороннее поражение легких. Доступ был заднебоковой с резекцией VI—VII ребер и шейки V ребра.

В. Н. Наумов (заключительное слово председателя).

Демонстрация иллюстрирует современные возможности хирургического лечения больных с распространенным туберкулезом легких даже при наличии таких тяжелых сопутствующих заболеваний, как бронхиальная астма.

Доклад

М. И. Перельман (ММА им. И. М. Сеченова). **Сообщение о Конгрессе респираторного общества в Барселоне** (будет опубликовано в журнале "Пульмонология").

№ 47

Г. Одним из многочисленных "небронхолитических" эффектов теофиллина является угнетение высвобождения медиаторов тучными клетками и базофилами, а также протеолитических ферментов гранулоцитами. Поэтому теофиллин может оказывать определенное влияние на так называемые поздние реакции у больных бронхиальной астмой, в патогенезе которых важное значение придается миграции в просвет бронхов гранулоцитов с последующей их активизацией. Теофиллин стимулирует мукоцилиарный клиренс, однако клиническое значение данного эффекта невелико в сравнении с β_2 -адреномиметиками. Препараты теофиллина оптимизируют работу дыхательных мышц, в частности диафрагмы, увеличивая сократимость приблизительно на 15% и уменьшая ее утомляемость. По-видимому, этим можно объяснить уменьшение одышки даже при отсутствии отчетливого бронхолитического действия. Под влиянием теофиллина повышается активность дыхательного центра, что может быть одним из механизмов терапевтического действия препарата при хронической дыхательной недостаточности.

№ 48

Б. В развитии обструктивного ночного апноэ основная патогенетическая роль принадлежит расслаблению мышц корня языка и диафрагмы рта, закрывающих просвет верхних дыхательных путей. Расслабление мышц наступает во время сна, после приема алкоголя, некоторых седативных средств и препаратов, обладающих миорелаксирующим действием, к которым, в частности, относится реланиум. Амитриптилин и препараты теофиллина повышают тонус мышц диафрагмы рта, не оказывая влияния на дыхательный центр, в связи с чем они могут быть показаны больным с ночным апноэ. Прогестерон повышает чувствительность дыхательного центра, не влияя на тонус мускулатуры. Бромгексин не оказывает влияния ни на дыхательный центр, ни на мышечный тонус.

№ 49

Б. Гипоксемия — частое обязательное проявление РДСВ. Основным механизмом развития гипоксемии при РДСВ является шунтирование крови справа налево через отечные или коллабированные альвеолы. Именно этот тип гипоксемии плохо поддается коррекции с помощью кислородотерапии. Меньшее патогенетическое значение в развитии гипоксемии может иметь несоответствие между вентиляцией и перфузией. Смертность при РДСВ составляет около 60%, причем треть больных

погибают в первые 3 суток от основного заболевания. Незначительная часть пациентов умирают от рефрактерной гипоксемии. Основной причиной смерти у большинства больных РДСВ является присоединение вторичной инфекции с развитием полиорганной недостаточности. Рентгенологически для РДСВ характерно диффузное неоднородное затемнение, отражающее пропотевание в альвеолы богатой белком жидкости.

№ 50

В. Сурфактантом обозначается комплекс веществ, относящихся к фосфолипидам и обладающих высокой поверхностной активностью, что обеспечивает низкое поверхностное натяжение на высоте выдоха, предупреждая тем самым слипание альвеол. Синтез сурфактанта осуществляется пневмоцитами II типа, в связи с чем он практически не обнаруживается в крупных и средних бронхах. Сурфактант подвергается фагоцитозу и перевариванию альвеолярными макрофагами, выводится из альвеол по воздухоносным путям и может быть выявлен в БАЛЖ или конденсате выдыхаемого воздуха. Кроме того, сурфактант подвергается эндоцитозу пневмоцитами I типа и ферментативным превращениям. Синтез и метаболизм сурфактанта при синдроме Зиверта-Картагенера не нарушены. Дефицит его лежит в основе респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

№ 51

А. Препарат беклометазона бекломет применяется для профилактики приступов удушья и может быть альтернативой пероральным глюкокортикоидам для поддерживающей терапии у больных тяжелыми формами заболевания. Поскольку препарат не обладает бронхолитическим действием, он не купирует приступ удушья. В настоящее время ингаляционные глюкокортикоиды все чаще используются в качестве базисной терапии бронхиальной астмы в связи с их выраженным противовоспалительным действием. Обычная суточная доза бекломета составляет 800—1000 мкг, однако при отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 1500—2000 мкг без риска побочных эффектов. Бекломет практически не оказывает системного действия, не угнетает продукцию эндогенных глюкокортикоидов. При длительном применении ингаляционных глюкокортикоидов возможно развитие кандидоза ротоглотки и верхних дыхательных путей (гортань), в связи с чем для профилактики кандидоза рекомендуется полоскать рот после каждой ингаляции препарата.

**АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" В 1995 г.**

К 50-летию Победы

- Клячкин Л.М. Пульмонологические проблемы в медицинском опыте Великой Отечественной войны и их дальнейшее развитие. 2, 18
Гембицкий Е.В. Опыт изучения и лечения заболеваний органов дыхания на фронтах Отечественной войны (к 50-летию победы в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.). 2, 26

Передовые статьи

- Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. 1, 6
Величковский Б.Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с obstructивным синдромом. 3, 6
Перельман М.И. Торакальная хирургия и ее перспективы. 2, 6
Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в России и значимость различных показателей для ее оценки. 4, 6

Оригинальные исследования

- Абакаров М.Г. см. Белоусов Ю.Б.
Абдусаламов А.Б., Шафер А.М. Эффективность медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с учетом показателей липопероксидации и иммунитета. 3, 54
Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю. Реакции сердечного ритма на окклюзионный респираторный тест P0,1. 3, 49
Алейников С.О., Наголкин А.В., Малышева А.Г., Фурман И.Е., Смирнов Ю.А., Сучков Ю.Г., Петросов В.В., Петрова З.К., Водорацкая И.И. Эколого-гигиеническая экспертиза эффективности оптимизации воздушной среды помещений с помощью рециркуляционной установки "Поток-150М". 1, 64
Александрова Н.И. см. Яковлева Н.Г.
Аносов А.К., Соколов А.Ю., Зверева М.А., Мелеховец О.К., Нетьяко Л.М., Горюнов А.В., Роцункин Д.И. Роль окислительных процессов в лечебном действии фототерапии в эксперименте. 3, 74
Апульчина И.Д. см. Нечай И.В.
Артюнина Г.П. Респираторный дистресс-синдром при остром отравлении тетракарбонилем никеля на производстве. 4, 54
Белоусов Ю.Б., Холодов Л.Е., Смирнова Е.Ю., Бородин И.Ю., Абакаров М.Г., Капранов Н.И., Стукалова А.И. Применение бронхолитических препаратов у детей с муковисцидозом. 3, 51
Бессонов А.П. см. Полосухин В.В.
Бизюкин А.В., Соодлева С.К. Новый методический подход к изучению окислительного метаболизма фагоцитирующих клеток. 1, 46
Биличенко Т.Н. см. Черняк А.В.
Болевич С., Даниляк И.Г., Коган А.Х., Стремоухов А.А., Болевич Са. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы. 1, 18
Болевич С. см. Даниляк И.Г.
Болевич С. см. Даирова Р.А.
Болевич Са. см. Болевич С.
Бородин И.Ю. см. Белоусов Ю.Б.
Бримкулов Н.Н. см. Китаев М.И.
Брюханова Э.В., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А. Влияние гаптоглобина на способность гемоглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов. 1, 56
Бузуртанов В.И. см. Провоторов В.М.
Бяловский Ю.Ю. см. Абросимов В.Н.
Васильева О.С., Наголкин А.В., Фурман И.Е., Власенко С.Ю., Володина Е.В. Лечебно-оздоровительный эффект использования "чистого воздуха" с помощью рециркуляционной установки "Поток-150М" в комплексной терапии больных бронхиальной астмой. 1, 69
Владимирский М.А. см. Приймак А.А.
Владимиров Ю.А. см. Брюханова Э.В.
Владимиров Ю.А. см. Дидковский Н.А.
Владимиров Ю.А. см. Козлов А.В.
Власенко С.Ю. см. Васильева О.С.
Водорацкая И.И. см. Алейников С.О.
Волков И.К., Рачинский С.В., Лукина О.Ф., Иванов А.П., Марков Б.А. Синдром Вильямса-Кемпбелла у детей. 4, 56
Володина Е.В. см. Васильева О.С.
Гармаш В.Я. см. Соколов А.В.
Генне Н.А. см. Даирова Р.А.

- Гиллер Б.М., Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Еловских И.В. Тактика и техника медиастинальной лимфаденэктомии в легочной онкологии. 2, 34
Гиллер Г.В. см. Гиллер Б.М.
Гиллер Д.Б. см. Гиллер Б.М.
Горлина Н.К. см. Новожинов В.Г.
Горюнов А.В. см. Аносов А.К.
Гольденберг Ю.М. см. Кокосов А.Н.
Григорьянц Р.А. см. Третьяков А.В.
Даирова Р.А., Генне Н.А., Болевич С., Коган А.Х. Показатели хемилюминесценции лейкоцитов у детей больных бронхиальной астмой, получавших ингаляции гиперкапнической гипоксической газовой смеси. 1, 34
Даниляк И.Г., Коган А.Х., Сумароков А.В., Болевич С. Влияние CO₂ на генерацию активных форм кислорода лейкоцитами крови у больных бронхиальной астмой. 3, 79
Даниляк И.Г. см. Болевич С.
Даниляк И.Г. см. Коган А.Х.
Денисова Т.С. см. Приймак А.А.
Деревоедов А.А. см. Сюрин С.А.
Дидковский Н.А., Владимиров Ю.А., Решетова Н.В., Трескунов В.К., Малашенкова И.К., Путвинский В.А., Малинин В.С. Люминол-зависимая хемилюминесценция в диагностике и контроле эффективности лечения аспириновой бронхиальной астмы. 1, 24
Дмитров Е.В. см. Суточникова О.А.
Егорова Н.Б. см. Чучалин А.Г.
Егунова С.М. см. Полосухин В.В.
Еловских И.В. см. Гиллер Б.М.
Ефремова В.Н. см. Чучалин А.Г.
Жмуров В.А., Лапик С.В., Попова Т.В. Состояние окислительного метаболизма и антиоксидантной защитной системы в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой. 4, 60
Жмуров В.А. см. Лапик С.В.
Зверева М.А. см. Аносов А.К.
Зильбер Н.А., Эглит А.Э., Червинская А.В. Индивидуальная оценка бронхоспазмолитической пробы с беротеком у детей и подростков. 4, 27
Каверина К.Г. см. Чучалин А.Г.
Калинина М.В. см. Приймак А.А.
Калюк А.Н. см. Приймак А.А.
Каменева М.Ю. см. Кузнецова В.К.
Капранов Н.И. см. Белоусов Ю.Б.
Китаев М.И., Мирбакиева Д.М., Бримкулов Н.Н. Функциональная активность мононуклеарных фагоцитов и альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой: влияние высокогорной климатотерапии. 4, 71
Коган А.Х., Даниляк И.Г., Стремоухов А.В. Реакция генерации активных форм кислорода лейкоцитами на гистамин при различных формах и тяжести обострения бронхиальной астмы. 1, 30
Коган А.Х. см. Даниляк И.Г.
Коган А.Х. см. Болевич С.
Коган А.Х. см. Даирова Р.А.
Козлов А.В., Томази А., Мазини А., Владимиров Ю.А. Свободное железо в интактных тканях крысы и его накопление при экспериментальном гемохроматозе. Исследование методом электронного парамагнитного резонанса. 1, 53
Козлов Б.И. см. Трубников Г.В.
Козлов И.Г. см. Новожинов В.Г.
Кокосов А.Н., Гольденберг Ю.М., Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы. 1, 38
Коломеец Н.М. см. Новожинов В.Г.
Колпакова А.Ф., Седов К.Р., Максимов Н.Г. Содержание некоторых биоэлементов и электронные парамагнитные характеристики биосред больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких на Севере. 3, 70
Кузнецова В.К., Любимов Г.А., Каменева М.Ю. Динамика сопротивления потоку воздуха в фазу его нарастания в процессе форсированного выдоха при различных нарушениях механики дыхания. 4, 36
Кузнецова В.К. см. Яковлева Н.Г.
Кузьмина Л.А. см. Чучалин А.Г.
Курбатова Е.А. см. Чучалин А.Г.
Лапик С.В., Жмуров В.А. Характеристика липидного профиля мембран альвеолярных макрофагов у больных бронхиальной астмой. 3, 67

- Лапик С.В. см. Жмуров В.А.
Лапкин М.М. см. Соколов А.В.
Лимаренко Е.А., Сиротин Е.А. Обработка результатов провокационных тестов: проблемы и решения. 4, 12
Ловицкий С.В., Федосеев Г.Б. Тренировка биорегуляторных процессов головного мозга у больных бронхиальной астмой. 4, 68
Любимов Г.А. см. Кузнецова В.К.
Лютин Е.И. см. Малаховский Ю.Е.
Мазини А. см. Козлов А.В.
Маколкин В.И. см. Шеянов М.В.
Максимов Н.Г. см. Колпакова А.Ф.
Малаховский Ю.Е., Манеров Ф.К., Лютин Е.И., Паули Б.А. Современные подходы к лечению внебольничной неосложненной пневмонии у детей. 2, 53
Малашенкова И.К. см. Дидковский Н.А.
Малиев Б.М. см. Приймак А.А.
Малинин В.С. см. Дидковский Н.А.
Малышева А.Г. см. Алейников С.О.
Манеров Ф.К. см. Малаховский Ю.Е.
Мелеховец О.К. см. Аносов А.К.
Мирбакиева Д.М. см. Китаев М.И.
Мищенко В.П. см. Кокосов А.Н.
Мухарлямов Ф.Ю. см. Третьяков А.В.
Наголкин А.В. см. Алейников С.О.
Наголкин А.В. см. Васильева О.С.
Народицкий Б.С. см. Приймак А.А.
Нетылько Л.М. см. Аносов А.К.
Нечай И.В., Апульцина И.Д., Червинская А.В. Сочетание галотерапии и других немедикаментозных методов лечения в реабилитации больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом. 3, 57
Никаноров Б.А. см. Федоров С.Ю.
Новожинов В.Г., Горлина Н.К., Коломоец Н.М., Козлов И.Г., Оринска З.П. Иммунорегулирующее действие лимфоцитов больных пневмонией на функции фибробластов. 3, 84
Овчаренко С.И. см. Шеянов М.В.
Оринска З.П. см. Новожинов В.Г.
Осипов А.Н. см. Брюханова Э.В.
Осипова Г.Л. см. Чучалин А.Г.
Острахович Е.А. см. Соодаева С.К.
Острахович Е.А. см. Ягмуров Б.Х.
Паули Б.А. см. Малаховский Ю.Е.
Пашкова Т.Л. см. Черняк А.В.
Петреян В.П. см. Сюрин С.А.
Петросов В.В. см. Алейников С.О.
Петрова З.К. см. Алейников С.О.
Плиско Л.Ф. см. Шарапов С.В.
Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г., Бессонов А.П. Эндобронхиальная лазерная терапия хронических воспалительных заболеваний легких: морфологическое исследование. 2, 44
Попова Т.В. см. Жмуров В.А.
Приймак А.А., Владимирский М.А., Шипина Л.К., Калюк А.Н., Денисова Т.С., Народицкий Б.С., Калинина М.В. Полимеразная цепная реакция — быстрый и высокочувствительный метод определения возбудителя туберкулеза в биологических материалах. 3, 61
Приймак А.А., Шестерина М.В., Малиев Б.М. Лазерная терапия во фтизиопульмонологии. 2, 40
Провоторов В.М., Бузуртанов В.И. Клинико-диагностическое значение исследования жирнокислотного состава эндобронхиальных смывов у больных раком легкого. 3, 31
Путвинский В.А. см. Дидковский Н.А.
Реутова В.С. см. Спичак Т.В.
Решетова Н.В. см. Дидковский Н.А.
Роцупкин Д.И. см. Аносов А.К.
Седов К.Р. см. Колпакова А.Ф.
Сиротин Е.А. см. Лимаренко Е.А.
Смирнов Ю.А. см. Алейников С.О.
Смирнова Е.Ю. см. Белоусов Ю.Б.
Соколов А.С. см. Черняк А.В.
Соколов А.В., Гармаиш В.Я., Лапкин М.М. Психосоматические взаимоотношения у больных хроническим бронхитом с синдромом дыхательной недостаточности. 4, 31
Соколов А.Ю. см. Аносов А.К.
Соодаева С.К., Острахович Е.А. Роль свободного железа в процессах перекисного окисления липидов при воздействии асбеста. 1, 50
Соодаева С.К. см. Бизюкин А.В.
Соодаева С.К. см. Ягмуров Б.Х.
Спичак Т.В., Реутова В.С. Стойкие бронхолегочные нарушения после перенесенного бронхолита. 4, 46
Стремоухов А.А. см. Болевич С.
Стремоухов А.В. см. Коган А.Х.
Стукалова А.И. см. Белоусов Ю.Б.
Сумароков А.В. см. Даниляк И.Г.
Суточникова О.А., Черняк А.В., Дмитров Е.В., Чучалин А.Г. Противовоспалительная эффективность отечественного ингаляционного кортикостероида будесонида. 3, 46
Сучков Ю.Г. см. Алейников С.О.
Сюрин С.А., Деревоедов А.А., Петреян В.П. Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом с использованием микроэлемента селена. 1, 43
Тимофеев А.А. см. Ягмуров Б.Х.
Томази А. см. Козлов А.В.
Трескунов В.К. см. Дидковский Н.А.
Третьяков А.В., Мухарлямов Ф.Ю., Григорьянц Р.А., Чучалин А.Г. Опыт применения ингаляций β_2 -симпатомиметиков с помощью пневматического компрессорного небулайзера при лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы. 4, 51
Трубников Г.В., Козлов Б.И., Тютюнников С.В. Бронхолегочные заболевания в ассоциации с другими болезнями терапевтического профиля у жителей республики Алтай в зависимости от радиационного воздействия на местность в период функционирования Семипалатинского полигона. 3, 40
Тютюнников С.В. см. Трубников Г.В.
Углицких А.К. см. Шарапов С.В.
Федоров С.Ю., Никаноров Б.А., Хадарцев А.А., Чучалин А.Г. К математическому и физическому моделированию процесса ингаляции в системе ингалятор — респираторный тракт. 3, 20
Федосеев Г.Б. см. Ловицкий С.В.
Фурман И.Е. см. Алейников С.О.
Фурман И.Е. см. Васильева О.С.
Хадарцев А.А. К проблеме подготовки медико-технических кадров для нужд пульмонологии и пульмонологической службы. 4, 23
Хадарцев А.А. см. Федоров С.Ю.
Холодов Л.Е. см. Белоусов Ю.Б.
Цой А.Н., Шор О.А. Динамика ОФВ₁ в период длительного лечения антиастматическими препаратами и после их отмены. 4, 42
Червинская А.В. см. Нечай И.В.
Червинская А.В. см. Зильбер Н.А.
Червинская Т.А. см. Шарапов С.В.
Черняк А.В., Пашкова Т.Л., Биличенко Т.Н., Соколов А.С., Чучалин А.Г. Влияние однократного приема сальтоса на индуцированную гистамином бронхообструкцию у больных бронхиальной астмой. 3, 27
Черняк А.В. см. Суточникова О.А.
Чувакин С.Г. см. Полосухин В.В.
Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Каверина К.Г., Курбатова Е.А., Кузьмина Л.А. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. 2, 55
Чучалин А.Г. см. Суточникова О.А.
Чучалин А.Г. см. Третьяков А.В.
Чучалин А.Г. см. Федоров С.Ю.
Чучалин А.Г. см. Черняк А.В.
Чучалин А.Г. см. Ягмуров Б.Х.
Шарапов С.В., Червинская Т.А., Углицких А.К., Плиско Л.Ф. Влияние препарата "Мукосольвин-Орал" на физические свойства мокроты при бронхиальной астме. 3, 64
Шафер А.М. см. Абдусаламов А.Б.
Шестерина М.В. см. Приймак А.А.
Шеянов М.В., Овчаренко С.И., Маколкин В.И. Влияние кортикостероидной терапии на отдаленные исходы бронхиальной астмы. 4, 64
Шипина Л.К. см. Приймак А.А.
Шор О.А. см. Цой А.Н.
Эглит А.Э. см. Зильбер Н.А.
Ягмуров Б.Х., Острахович Е.А., Тимофеев А.А., Чучалин А.Г., Соодаева С.К. Влияние тровентола на свободнорадикальные процессы. 1, 60
Яковлева Н.Г., Александрова Н.И., Кузнецова В.К. Изменение проходимости дыхательных путей у больных хроническим бронхитом при длительном диспансерном наблюдении. 3, 36

Лекции

- Гасимова З.М. см. Литвинов Н.Н.
Григоревская З.П. см. Литвинов Н.Н.
Гугуцидзе Е.Н. см. Зубков М.Н.

Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н., Ноников В.Е. Эпидемиологические аспекты антибиотикорезистентности клинических изолятов *Haemophilus influenzae*. 3, 89
Казачков В.И. см. Литвинов Н.Н.
Кусакина И.А. см. Литвинов Н.Н.
Литвинов Н.Н., Казачков В.И., Григорьевская З.П., Гасимова З.М., Кусакина И.А. Проблема острых ингаляционных воздействий аммиака при промышленных авариях. 2, 68
Ноников В.Е. см. Зубков М.Н.
Пискунов Г.З. Некоторые вопросы хирургического лечения обструктивного апноэ. 2, 65

Заметки из практики

Бобров Е.И. см. Некласов Ю.Ф.
Годяев М.Я., Мухарлямов Ф.Ю., Григорьянц Р.А., Пашкова Т.Л., Третьяков А.В. Применение длительной оксигенотерапии у больного с дыхательной недостаточностью тяжелой степени. 2, 63
Григорьянц Р.А. см. Годяев М.Я.
Даниляк И.Г. см. Дрынов Г.И.
Дрынов Г.И., Даниляк И.Г. Сравнительная оценка эффективности различных препаратов беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом. 4, 89
Евгушенко Г.В. см. Хмелькова Н.Г.
Котов В.С. см. Хмелькова Н.Г.
Лепеха Л.Н. см. Хмелькова Н.Г.
Мухарлямов Ф.Ю. см. Годяев М.Я.
Некласов Ю.Ф., Бобров Е.И. Эмболизация двухсторонних множественных артериовенозных фистул легких. 2, 61
Пашкова Т.Л. см. Годяев М.Я.
Третьяков А.В. см. Годяев М.Я.
Хмелькова Н.Г., Шмелев Е.И., Евгушенко Г.В., Лепеха Л.Н., Котов В.С. Случай альвеолярного протеиноза. 4, 86
Шмелев Е.И. см. Хмелькова Н.Г.

Обзоры

Баранова И.А. см. Орлов С.Н.
Владимиров Ю.А. см. Дремина Е.С.
Вьяскова М.Г. см. Сучкова В.Н.
Дремина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантной активности биологических и лекарственных препаратов: методологические аспекты. 1, 73
Елигулашвили Т.С. см. Пальман А.Д.
Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. I. Гладкомышечные клетки. 2, 73
Пальман А.Д., Елигулашвили Т.С. Легочная гемодинамика у больных с синдромом апноэ во сне. 4, 75

Соодаева С.К. Развитие свободнорадикальных реакций в легочных клетках при воздействии асбеста (обзор). 1, 75
Суточникова О.А., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды при лечении бронхиальной астмы. 4, 78
Сучкова В.Н., Вьяскова М.Г. Респираторные расстройства у недоношенных новорожденных. 2, 79
Черняев А.Л. см. Суточникова О.А.
Чучалин А.Г. см. Суточникова О.А.
Чучалин А.Г. см. Орлов С.Н.
Шаров В.С. см. Дремина Е.С.

Юбилейные даты

К 70-летию со дня рождения Я.И.Нестеровского. 1, 78
К 70-летию со дня рождения Л.М.Клячкина. 1, 79
Николай Дмитриевич Беклемишев. 4, 93

Некролог

Памяти профессора В.В.Уткина. 1, 83
Памяти Александра Григорьевича Дембо. 2, 90

Новое о лекарственных препаратах

Борисова А.М. см. Хаитов Р.М.
Голубева Н.М. см. Хаитов Р.М.
Горячкина Л.А. см. Ненашева Н.М.
Дмитриев Ю.К. см. Синопальников А.И.
Дуганов В.К. см. Синопальников А.И.
Еремина О.Ф. см. Хаитов Р.М.
Калинин А.В. см. Синопальников А.И.
Кулаков А.В. см. Хаитов Р.М.
Миронов М.Б. см. Синопальников А.И.
Ненашева Н.М., Горячкина Л.А. Кромогликат натрия в терапии внелегочных проявлений аллергии. 2, 84
Новиков Ю.К. Эффективность антибиотиков макролидов в лечении бактериального воспаления нижних дыхательных путей. 4, 84
Пинегин Б.В. см. Хаитов Р.М.
Половой А.М. см. Синопальников А.И.
Синопальников А.И., Калинин А.В., Дмитриев Ю.К., Дуганов В.К., Половой А.М., Тартаковский И.С., Миронов М.Б. Ровамицин в лечении пневмоний. 3, 92
Тартаковский И.С. см. Синопальников А.И.
Хаитов Р.М., Борисова А.М., Хорошилова Н.В., Кулаков А.В., Еремина О.Ф., Голубева Н.М., Пинегин Б.В. Применение рибосомального препарата рибомунила для коррекции иммунной системы у больных хроническим бронхитом. 1, 84
Хорошилова Н.В. см. Хаитов Р.М.

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 15.04.96. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 2000. Заказ 86.

Всероссийское научное общество пульмонологов
Отпечатано АО «Рекламфильм»

БЕКОТИД ВЕНТОЛИН

БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИНАТ

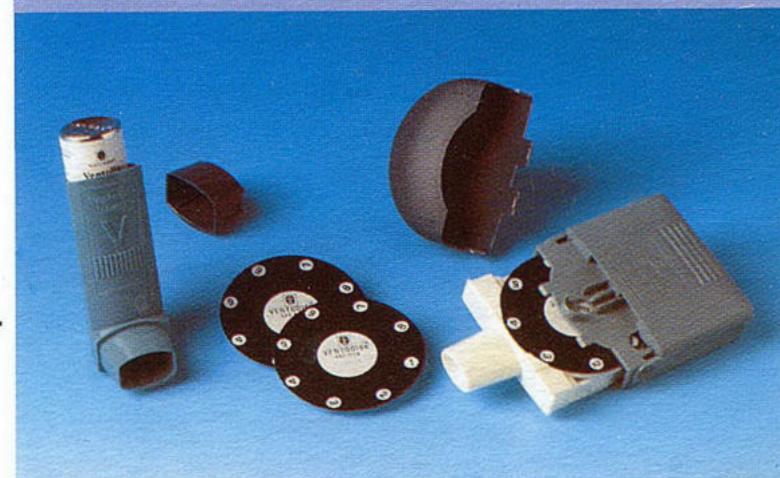
САЛЬБУТАМОЛ

■ **УБЕДИТЕСЬ В
РАЗНИЦЕ МЕЖДУ
ПАЦИЕНТАМИ,
СТРАДАЮЩИМИ
БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ...**

...И ЖИВУЩИМИ С НЕЙ



**КОМБИНИРОВАННОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ
ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**



- **оптимальный контроль астмы**
- **предотвращение прогрессирования
заболевания**
- **нормальная ежедневная активность —
качество жизни**

GlaxoWellcome

117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61.
Тел.: (095) 128-9461/9469/8441/9372
Факс: (095) 120-0123

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