

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'96



3
1749493

Фликсотид

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В ИНГАЛЯЦИОННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

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

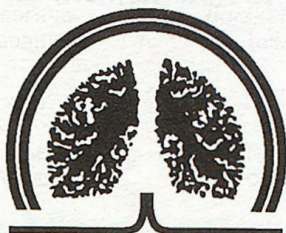
- ▼
- Надежен и эффективен** при длительном применении
- Обеспечивает оптимальный контроль** бронхиальной астмы
- Уменьшает тяжесть течения** заболевания
- Предотвращает развитие** необратимой обструкции бронхов и прогрессирование заболевания
- Снижает потребность** в других препаратах
- Улучшает качество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

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

GlaxoWellcome

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'96

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

ОСНОВАН В 1990 ГОДУ

Пульмонология в Республике Беларусь

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

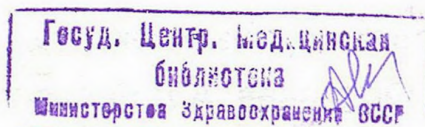
АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРАЧЕВ А.Г. (Москва), НЕСТЕРОВСКИЙ Я.И. (Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва), СЕДОВ К.Р. (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*



П49493

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Борщевский В.В., Калечиц О.М. Состояние пульмонологической помощи населению Беларуси в современных условиях. 7

Оригинальные исследования

Суркова Л.К., Дюсмикеева М.И., Штильман М.Е. Современные аспекты патоморфоза туберкулеза легких в республике Беларусь. 11

Ломако М.Н., Кривонос П.С., Рожков А.П., Метелица Л.И., Захарова Л.А. Дифференциальная диагностика бронхолегочных заболеваний в условиях фтизиатрического стационара. 18

Лаптев А.Н. Диагностика и лечение гнойно-некротических разрушений легких. 22

Гуревич Г.Л. Оценка различных режимов коррекции метаболических нарушений у больных с распространенными формами туберкулеза легких в современных радиоэкологических условиях. 30

Лавор З.В., Борткевич Л.Г., Конопля Е.Ф., Якубеня О.Н., Рожкова З.А., Голенко Ж.А., Петрович И.С., Поплыко М.Г., Лаптева И.М. Влияние низкодозового облучения на формирование механизмов воспаления больных хроническими болезнями органов дыхания. 35

Лаптева И.М., Лавор З.В., Суркова Л.К., Zubovich Г.Л., Поночевная Н.В., Полющук Н.Н. Диагностические критерии тяжести obstructивного синдрома и способы его коррекции у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. 41

Таганович А.Д. Исследование сурфактантной системы легких с помощью биохимических методов. 45

Зубович Г.Л., Абрамовская А.К., Камышников В.С., Лаптева И.М., Суркова Л.К., Шпаковская Н.С., Дюсмикеева М.И., Шашкова Т.И. Показатели гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания. 50

Скиба В.П. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и бронхов). 54

Таганович А.Д., Кухта В.К., Захаренко И.В. Влияние сурфактанта на метаболическое и функциональное состояние клеток легких у крыс с пневмофиброзом, вызванным введением блеомицина. 57

Хмелькова Н.Г., Макарова В.Л., Мелентьева Е.М., Абубикиров А.Ф., Шмелев Е.И. Применение лазера "Узор" при лечении пневмоний. 63

Емельянов А.В., Петрова М.А., Лаврова О.В., Гулева Л.И., Шевелев С.Э., Федосеев Г.Б. Нарушения обмена магния и кальция у больных бронхиальной астмой и их кровных родственников. 66

Заметки из практики

Трескунов В.К., Дидковский Н.А., Захаржевская Т.В., Решетова Н.В. Продолжительная аспириновая десенсибилизация формирует стойкую толерантность к нестероидным противовоспалительным препаратам у больных с аспириновой астмой. 70

Дискуссии

Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. 71

Черняев А.Л., Михалева Л.М., Никонова Е.В. Ошибки диагностики патологии легких по данным аутопсии. 75

TABLE OF CONTENTS

Editorial column

Editorials

Borshevsky V.V., Kalechits O.M. Pulmonology service in Belarus today 7

Original Studies

Surkova L.K., Djusmikeeva M.I., Shtilman M.E. Modern aspects of pathomorphosis of pulmonary tuberculosis in Belarus 11

Lomako M.N., Krivonos P.S., Rozhkov A.P., Metelitsa L.I., Zakharova L.A. Differential diagnosis of bronchopulmonary diseases in phthisiatric hospital 18

Laptev A.N. Diagnosis and treatment of acute lung destructions 22

Gurevich G.L. The evaluation of different methods of metabolic disorders corrections in spreading forms of pulmonary tuberculosis in modern radioecologic conditions 30

Lavor Z.V., Bortkevich L.G., Konoplja E.F., Yakubenja O.N., Rozhkova Z.A., Golenko Zh.A., Petrovich I.S., Popliko M.G., Lapteva I.M. Influence of low-dose irradiation on inflammatory mechanisms in chronic lung diseases 35

Lapteva I.M., Lavor Z.V., Surkova L.K., Zubovich G.L., Ponochevna N.V., Poleshuk N.N. Diagnostic criteria for severity of bronchial obstruction and methods of its correction in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis 41

Taganovich A.D. The biochemical methods of investigation of lung surfactant system 45

Zubovich G.L., Abramovskaja A.K., Kamysnikov V.S., Lapteva I.V., Surkova L.K., Shpakovskaja N.S., Dushmikeeva M.I., Shashkova T.I. Homeostatic indices in pulmonary sarcoidosis 50

Skiba V.P. Tracheobronchial dyskinesia (expiratory prolapse of membranous wall of trachea and bronchi) 54

Taganovich A.D., Kuhta V.K., Sacharenko I.V. Lung surfactant influence on metabolic and functional state of pulmonary cells in rats with bleomycin-induced pneumofibrosis 57

Khmelkova N.G., Makarova V.L., Melentjeva E.M., Abubikirov A.F., Shmeleva E.I. The "Uzor" laser device use during pneumonia treatment 63

Emelianov A.V., Petrova M.A., Lavrova O.V., Guleva L.I., Shevelev S.E., Fedoseev G.B. Magnesium and calcium circulation impairment in patients with bronchial asthma and their relatives 66

Practical notes

Treskunov V.K., Didkovsky N.A., Zacharzhevskaja T.V., Reshetova N.V. Long-term aspirin desensitisation in aspirin-induced asthma evokes steady tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs 70

Discussions

Clinical classification of bronchopulmonary diseases in infants 71

Chernjaev A.L., Michaleva L.M., Nikonova E.V. Diagnostic errors in lung pathology revealed by autopsy 75

Новое о лекарственных препаратах

- Чучалин А.Г., Соколов А.С., Пашкова Т.Л., Апульцина И.Д., Черняк А.В. Опыт применения пролонгированного β_2 -симпатомиметика сальметерола у больных бронхиальной астмой . . . 79
- Новиков Ю.К. Эритромицин и клацид (klarитромицин) в лечении бактериального воспаления нижних дыхательных путей . . 83

Лекции

- Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. 85

Обмен опытом

- Суковатых Т.Н. Обучение родителей в системе лечебной помощи детям, страдающим бронхиальной астмой. 91

Хроника. Информация

New data on pharmacological products

- Chuchalin A.G., Sokolov A.S., Pashkova T.L., Apultsina I.D., Cherniack A.V. The experience of long-acting β_2 -agonist salmeterol use in patients with bronchial asthma
- Novikov Y.K. Erythromycine and clarithromycine in the treatment of low respiratory tract infection

Lectures

- Tsoy A.N. Clinical pharmacology of inhaled glucocorticosteroids

Experience exchange

- Sukovatykh T.N. Education of parents at complex treatment of children with bronchial asthma

Current events. Information

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.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА РОССИИ ПО БОРЬБЕ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В Москве 9—10 июня 1996 г. прошел симпозиум, посвященный глобальной инициативе по борьбе с бронхиальной астмой. Сокращенно он получил название GINA. Это первый официальный проект ВОЗ и группы ученых-экспертов. Появлению этого документа предшествовала напряженная работа ученых на протяжении последних пяти лет. В ряде стран (США, Великобритания, Австралия, Япония и некоторые другие) были опубликованы национальные консенсусы по бронхиальной астме. Большую роль сыграл международный проект по астме. Таким образом, появление доклада ВОЗ в виде проекта GINA отразило логическое стремление ученых разработать унифицированные подходы в определении, классификации степени тяжести, методов лечения и профилактике. Проект включил то положительное, что было достигнуто на национальных и международных конгрессах, в то же самое время он качественно отличается от предшествующих документов. Эти различия коснулись таких разделов, как *Определение болезни*, *Эпидемиология бронхиальной астмы* и *Методы исследования*, произошли существенные уточнения в лечении и профилактике болезни. Качественно новым явился раздел Рекомендации по социально-экономическим вопросам. Напряженная дискуссия велась в последние годы по определению бронхиальной астмы. Настоящее определение исходит из нозологического принципа болезни. В ключевые концепции болезни вошло понятие о воспалительной природе заболевания, показаны характерные патофизиологические особенности и клинические проявления, подчеркивается значение генетических факторов и, наконец, выделяется возможность множественных классификационных подходов в трактовке бронхиальной астмы. Последнее положение важно для национальных врачебных обществ, каждое из которых имеет свои традиции, тем самым подчеркивается не противоречивость проекта GINA — напротив, его универсальность. Московский симпозиум собрал ведущих пульмонологов, аллергологов, иммунологов и педиатров страны. Представительство было достаточно высоким. Основная цель симпозиума касалась не столько обсуждения проекта GINA или отдельных составляющих разделов, а возможности адаптации проекта к российским условиям и разработки своего национального проекта. В этом аспекте и были сформированы рабочие группы и проведена дискуссия по наиболее актуальным вопросам. По разделу *Определение болезни* было достигнуто общее понимание. Некоторого разъяснения требует воспалительная концепция болезни в связи с тем, что в упрощенном варианте может побуждать врача чаще назначать антибактериальные препараты, преследуя цель воздействовать на воспалительный процесс. Возможно, в русском варианте следует привлечь большее внимание к природе воспалительного процесса в стенке бронхов, подчеркивая, что колонизация микроорганизмов не играет патогенетической роли и поэтому нет надобности назначать антибиотики. Другим важным аспектом в разделе *Определение болезни* является нозологический принцип и построение диагноза. Уместно проводить аналогию с ревматическими заболеваниями, когда диагноз начинается со слова *Ревматизм* и далее идет расшифровка болезни. Целесообразно использовать эти рекомендации и в оформлении диагноза бронхиальной астмы. Иначе говоря, необходимо сочетать нозологический и синдромный принцип в построении диагноза. Большую целесообразность представляет разъяснение этого положения проекта широкой врачебной общественности. Справедливо было замечено, чтобы бронхиальная астма не стала унифицированным диагнозом в пульмонологии и аллергологии, другой важной частью является постановка диагноза, исходящая из строгих критериев нозологической формы болезни. Следующим важным разделом проекта GINA, требующим адаптации к российской версии, является эпидемиологический раздел. В России расчетные данные основаны на обращаемости больных, поэтому статистические данные базируются преимущественно на регистрации инвалидизирующих тяжелых форм болезни. В общей структуре заболеваемости на долю тяжелой формы болезни

приходится менее 10%. Этот раздел для России и ее врачебной общественности носит принципиальный характер, так как он затрагивает раннюю диагностику болезни, более эффективные методы лечения и возможность осуществить профилактические программы. Необходимо признать, что на сегодняшний день в России не выполнено ни одного эпидемиологического исследования с использованием современной методологии и международным признанием этих данных. GINA содержит основные положения по методологии эпидемиологических исследований, что является одной из наиболее сильных частей. В дискуссии по этому разделу было подчеркнуто, что на примере объединенной Германии можно ожидать разницу в распространенности болезни. Такие данные были приведены по Восточной и Западной Германии. В Восточной Германии менее распространена бронхиальная астма, чем в Западной, в то время как хронический бронхит имеет большие показатели в распространенности по Восточной, чем по Западной Германии. Одно из объяснений, которое выдвинуто в трактовке этих эпидемиологических исследований, связывают с западным стилем жизни и высоким уровнем промышленных и транспортных поллютантов в Восточной Европе. Возможно ожидать подобного рода различия и в России. Существенную роль окажет фактор курения и холодный климат Сибири и Севера. В разделе *Классификация степени тяжести болезни* следует привлечь внимание к критериям диагностики легкой, средней степени и тяжелой бронхиальной астмы. Глобальной проблемой является поздняя диагностика и начало эффективного лечения болезни. Необходимо подчеркнуть, что проблема позднего лечения распространяется на многие ревматические, сердечно-сосудистые заболевания и т.д., что и обуславливает неутешительные результаты. В российском варианте проекта GINA необходимо привлечь особое внимание к ранней диагностике и более раннему началу лечения, что поможет существенно снизить уровень тяжелой инвалидизирующей стадии болезни. Принципиально новым для российских исследований является социально-экономический аспект проблемы. Большое место в проекте отводится детской бронхиальной астме. Япония разработала вариант консенсуса применительно к детской астме, возможно, и для России необходим будет подобный подход. Московский симпозиум сыграл большую роль в выработке стратегии в России по борьбе с бронхиальной астмой и, судя по первым итогам, будет оказывать большое влияние на разработку национальной программы по борьбе с бронхиальной астмой.

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

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.2 (476)

В.В.Борщевский, О.М.Калечиц

СОСТОЯНИЕ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ БЕЛАРУСИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Минск

Проблема борьбы с хроническими неспецифическими болезнями органов дыхания (ХНБОД) во всем мире привлекает пристальное внимание ученых и практиков, специалистов различных направлений здравоохранения [2,8,12,13,18]. Свидетельством этого является ежегодное проведение крупнейших международных форумов и национальных конгрессов по болезням органов дыхания, на которых обсуждаются вопросы профилактики, диагностики и лечения этой патологии [7,9,12,14—17].

В Республике Беларусь за последние годы Министерством здравоохранения, НИИ пульмонологии фтизиатрии, органами здравоохранения на местах проведена значительная работа по совершенствованию пульмонологической помощи населению. Наряду с созданием самостоятельной пульмонологической службы, нами используется интеграционная модель, то есть оказание медицинской помощи определенным контингентам больных ХНБОД, их диспансеризация осуществляется на базе хорошо развитой в республике фтизиатрической службы [4]. Как видно из рис.1, на базе НИИ пульмонологии и фтизиатрии функционирует Республиканский пульмонологический центр, в котором ежегодно выполняется более 3,5 тыс. консультативных приемов. Центр работает по типу консилиума с использованием бронхологических, цитологических, морфологических, рентгенофункциональных и других методов, при необходимости обеспечивается консультация торакальных хирургов.

Соответствующим приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь с 1986 г. в каждой области введены должности главных внештатных специалистов по пульмонологии. Функционируют областные пульмонологические центры, в том числе в трех областях на базе областных противотуберкулезных диспансеров. Всего развернуто 2330 пульмонологических коек. Укомплектовано 180 должностей врачей-пульмологов.

В областях и Минске работают онкопульмонологические комиссии. Анализ их работы показал, что врачи общей лечебной сети недостаточно используют возможности полного обследования больных в кли-

никах, противотуберкулезных диспансерах, а также квалифицированный персонал специалистов комиссии, в результате чего допускают диагностические ошибки и несвоевременное направление больных в специализированные учреждения. Так, материалы работы Минской городской онкопульмонологической комиссии показывают, что в 38,9% случаев предполагаемый клинический диагноз направившего лечебного учреждения был изменен [1].

С 1990 г. начал функционировать спелеокомплекс в г.Солигорске, размещенный на месте бывших соляных выработок в галитовом и сильвинитовом пластах соли. Уникальное сочетание постоянства барометрического давления, высокой ионизации воздуха, оптимальной температуры среды, низкой влажности и уровня шума, отсутствие бактериальной флоры и аллергенов создало хорошие условия для лечения больных бронхиальной астмой. За 5 лет в спелеолечебнице получили лечение 4397 больных.

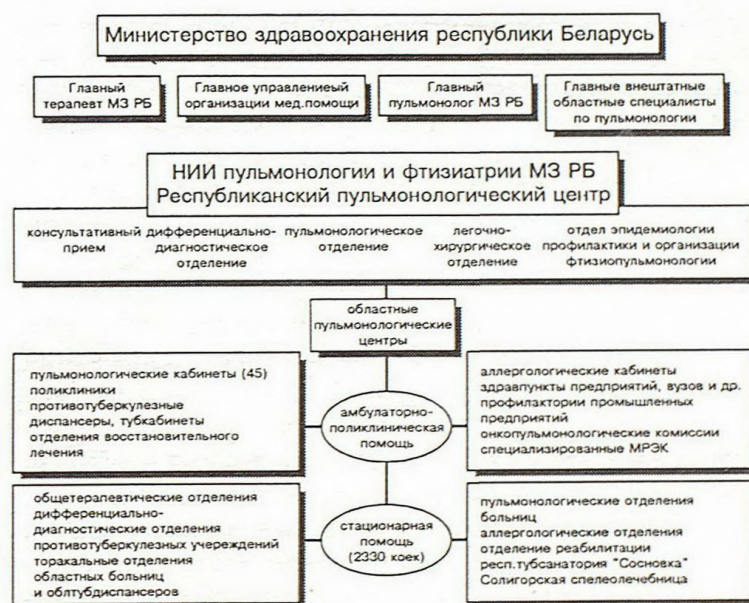


Рис.1. Структура пульмонологической службы в Республике Беларусь.

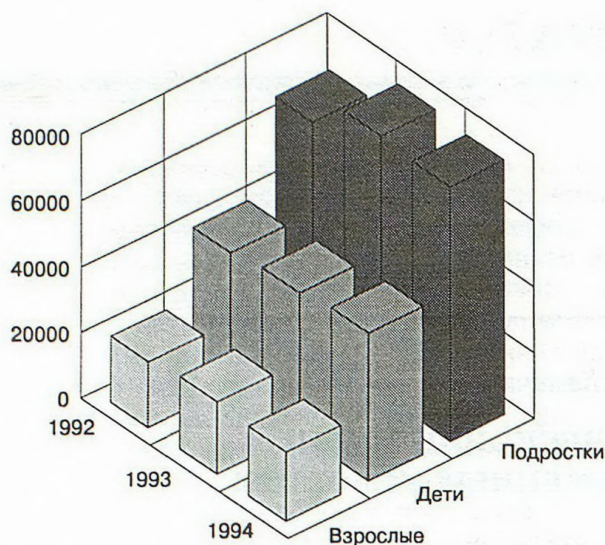


Рис.2. Распространенность болезней органов дыхания в Республике Беларусь за 1992—1994 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста).

Известно, насколько высокую диагностическую и лечебную значимость представляют бронхологические методы. Комплексное бронхологическое исследование дает возможность правильно определить диагноз в 75—95% случаев с гистологической и цитологической верификацией. При лечебной бронхоскопии эффективно эндобронхиальное применение лазерной фототерапии [7,9]. В связи с этим в республике предпринят ряд мер по широкому внедрению бронхологических методов в практику работы лечебно-профилактических учреждений. Как следствие этого, наметился положительный рост количества бронхоскопий в республике: по данным эндоскопических отделений в 1987 г. их было проведено 11,5 тыс., в 1994 г. — 18,3 тыс.

Болезни органов дыхания имеют значительный удельный вес в структуре терапевтических заболеваний (50,9%) и представляют собой весьма распространенную среди населения республики патологию (рис.2). В 1994 г. обратилось в амбулаторно-поликлинические учреждения свыше 2 млн человек, или 38 480 в пересчете на 100 тыс. населения. Основная масса этих больных — лица с острыми респираторными заболеваниями (85%). Отмечается рост заболеваний у детей и подростков, что не может не вызывать тревогу; у взрослых этот показатель в течение последних трех лет остается стабильным.

Эффективность борьбы с неспецифическими болезнями органов дыхания во многом определяется организацией своевременной диагностики заболеваний, включая массовые профилактические осмотры населения. Важность скрининговых исследований функции дыхательной системы признана многочисленными авторами и подтверждается нашими работами [5,15]. Так, при обследовании рабочих завода железобетонных изделий в 63% случаев выявлены нарушения функции дыхания, в основном обструктивного характера.

При массовых обследованиях различных контингентов населения, в том числе жителей сельской местности, показатели распространенности ХНБОД

оказались в 5—8 раз выше аналогичных данных, полученных по обращаемости жителей за медицинской помощью [11]. В связи с этим стоит задача оснащения лечебно-профилактических учреждений аппаратурой для функционального исследования легких.

Нами совместно с фирмой "Экомед" (Минск) разработан многофункциональный автоматизированный спирометр, не уступающий по характеристикам лучшим зарубежным аналогам. Наличие универсального процессорного устройства, многоклавишной клавиатуры, дисплея с хорошей разрешающей способностью, печатающего устройства позволяет использовать спирометр в качестве персонального компьютера в практической работе врача, а также для проведения точных расчетов, статистической обработки результатов исследований и т.д.

В 1994 г. в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения республики обратилось 170 940 больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), что составило 2148 на 100 тыс. взрослых и подростков. За последние 3 года отмечен рост этого показателя на 5,3%. По распространенности обструктивной патологии первое ранговое место занимает Витебская область (2770).

Все большее внимание медицинской общественности привлекает бронхиальная астма. Статистические данные показывают, что в мире наблюдается рост заболеваемости и смертности, связанные с астмой, несмотря на успехи в понимании генеза этого заболевания и увеличивающееся производство противоастматических препаратов.

За последние 10 лет показатель распространенности бронхиальной астмы в республике увеличился в 2,7 раза: с 1,5 до 3,8 на 1000 взрослых и подростков. Рост астмы отмечен в одинаковой степени у детей, подростков и взрослых (рис.3). Темпы ежегодного прироста за последние 3 года в среднем составляют 5,3%. Наибольший рост этой патологии имеет место в Гомельской и Витебской областях.

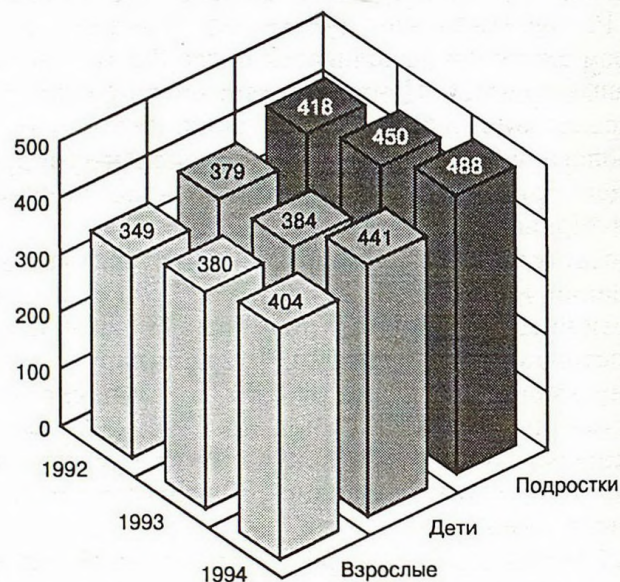


Рис.3. Распространенность бронхиальной астмы в Республике Беларусь в 1992—1994 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста).

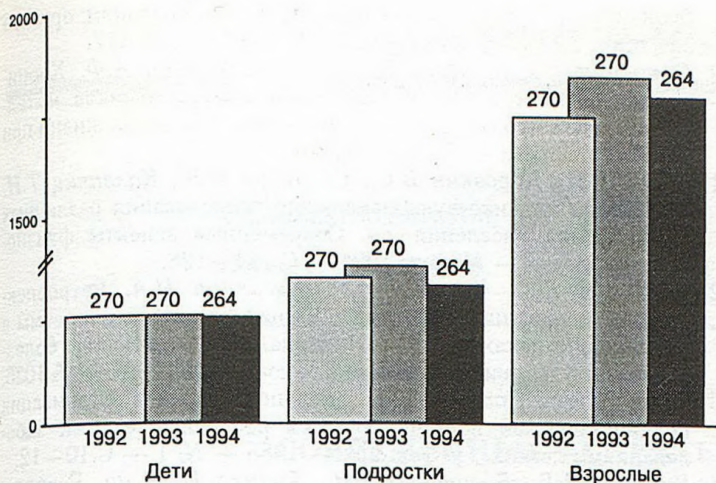


Рис.4. Распространенность хронического бронхита в Республике Беларусь за 1992—1994 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста).

В структуре ХНБОД 80% занимает хронический бронхит. Показатель распространенности хронического бронхита (рис.4) имеет тенденцию к некоторому снижению, что, на наш взгляд, объясняется улучшением диагностики заболевания, завершением работы по учету основной части больных с этой патологией. Более высокий уровень заболеваемости хроническим бронхитом отмечается в Витебской и Минской областях (отклонение от среднереспубликанского показателя на 37 и 20% соответственно), что, по-видимому, отражает воздействие многофакторного влияния, включающего неблагоприятную экологическую ситуацию, особенности возрастного состава населения в этих регионах (высокий удельный вес лиц пожилого возраста), а также климатогеографические особенности северных территорий республики.

Первичная инвалидность вследствие ХНБОД остается высокой. В 1994 г. она установлена у 3005 человек (1993 г. — 3313), в том числе у 1467 (44,3%) в трудоспособном возрасте. Основными инвалидизирующими заболеваниями в группе БОД были хронический бронхит и бронхиальная астма. Их удельный вес в общей структуре первичной инвалидности составлял соответственно 47,7 и 43,8%. Пик инвалидности у мужчин приходится на 55—59 лет, у женщин — на 45—49 и 50—54 года.

В 1994 г. умерли от болезней органов дыхания 6756 человек, показатель смертности в последние годы несколько снизился и составил 65,2 на 100 тыс. населения (рис.5). Показатель смертности сельского населения (132,1) почти в 4 раза превышает аналогичный показатель у городских жителей (34,4). Смертность от БОД мужского населения в 2 раза выше, чем женского.

При общем снижении показателя смертности от БОД остается высокой смертность вследствие хронического бронхита, эмфиземы (42,6 на 100 тыс. населения), намечается тенденция к росту смертности от бронхиальной астмы (5,8), на что указывают и другие авторы [6,10]. Результатом уменьшения гипердиагностики БОД, как причины летальных исходов,

принятием организационных мер объясняется значительное снижение показателя смертности от застойных и гипостатических болезней легких: с 22,5 в 1989 г. до 7,6 на 100 тыс населения в 1994 г. В структуре умерших от ХОЗЛ лица старше 60 лет составили 86,1%, в возрасте 40—50 лет — 12,7%.

В развитии ХНБОД существенная роль отводится факторам риска, отрицательно воздействующим на организм и способствующим возникновению болезни или обострению процесса. Материалы наших исследований показывают, что 20% больных ХНБОД имеют в легких остаточные посттуберкулезные изменения и подлежат наблюдению по VII группе диспансерного учета.

В связи с этим, во-первых, стоит задача устранения или максимального снижения воздействия этих факторов на организм человека, с другой — проведение в группах риска различных профилактических мероприятий. Одновременно возникает необходимость в строгом медицинском отборе при приеме на работу на предприятия с вредными условиями производства и трудоустройстве работающих в этих условиях и страдающих ХНБОД. В этом отношении весьма полезен опыт функционирования на Минском автомобильном заводе автоматизированной системы “Профилактика”, применяемой при скрининговых ежегодных и периодических осмотрах с целью своевременного выявления у работающих патологии органов дыхания и диспансеризации больных ХНБОД, а также лиц из групп повышенного риска этих болезней [3].

Следующей задачей в успешном решении борьбы с НЗЛ является усиление реабилитационного звена пульмонологической службы. Сегодня трудно говорить о повышении эффективности лечения больных, снижении инвалидности, не располагая санаториями пульмонологического профиля или специализированным восстановительным центром для пульмонологических больных.

Приведенные материалы о распространенности ХНБОД показывают, что эта патология занимает существенное место в оценке состояния здоровья населения республики и по-прежнему остается актуальной проблемой здравоохранения.

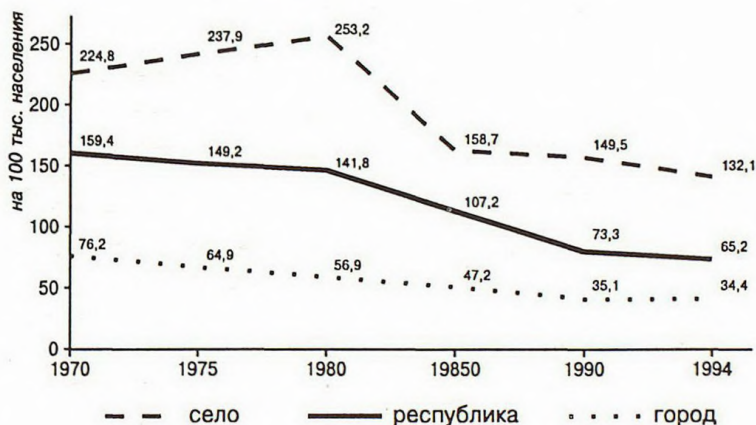


Рис.5. Динамика смертности от болезней органов дыхания по Беларуси в 1970—1994 гг. (на 100 тыс. населения.)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамовская А.К., Зайцев В.Ф., Круглова Н.Е. и др.* Опыт работы городской онкопульмонологической дифференциально-диагностической комиссии // Современные проблемы пульмонологии.— Минск, 1995.— С.13—15.
2. *Буторов И.В., Бочкарев М.В., Цуркан В.Г.* Организация медицинской помощи при хронических неспецифических заболеваниях легких труженикам села // Сов. здравоохран.— 1984.— № 5.— С.40—42.
3. *Волчанина Е.И.* Возможности нозологической и донозологической диагностики при профилактических осмотрах рабочих промышленных предприятий с применением автоматизированной системы: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Минск, 1994.
4. *Гриб И.И., Березко А.П., Васютенок И.И., Пранович А.Г.* Участие противотуберкулезной службы в оказании пульмонологической помощи взрослому населению Могилевской области // Современные проблемы пульмонологии.— Минск, 1995.— С.25—29.
5. *Калечиц О.М., Остапенко В.А., Толстая Е.В. и др.* Материалы функционального исследования легких у работников завода железобетонных изделий // Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии.— Минск, 1990.— С.7—15.
6. *Карташова Н.В., Малышева И.Е., Шкляревич Н.А.* Динамика смертности от бронхиальной астмы за 20 лет в Санкт-Петербурге // Улучшение качества жизни при астме и аллергии.— СПб., 1995.— С.8.
7. *Лавор З.В., Борткевич Л.Г., Шпаковская Н.С.* Квантовая терапия бронхолегочных заболеваний // Современные проблемы пульмонологии.— Минск, 1995.— С. 203—211.
8. *Путов Н.В.* О некоторых важных вопросах современной пульмонологии // Основные пути совершенствования специализированной пульмонологической помощи населению.— Л., 1990.— С.5—17.
9. *Символоков С.И., Прозорова Г.Г., Лесных Н.В.* Использование эндобронхиальной лазертерапии при лечении хронических бронхитов // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 417.
10. *Симонойтес С.В., Прозорова Г.Г., Аношкина А.Ф.* Хронический бронхит и бронхиальная астма у работников металлургического производства // Улучшение качества жизни при астме и аллергии.— СПб., 1995.— С.23.
11. *Скиба В.П., Коровкин В.С., Савицкий С.Э., Каленчиц Т.И.* Результаты клинко-функционального обследования различных контингентов населения // Современные аспекты фтизиопульмонологии.— Минск, 1994.— С.124—128.
12. *Солдатов Д.Г., Чучалин А.Г., Кусакина И.А.* Ретроспективный анализ эпидемических вспышек бронхиальной астмы в различных странах мира // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 1035.
13. *Чучалин А.Г., Копылов И.Д.* Диспансеризация и организация поликлинической помощи больным неспецифическими заболеваниями легких // Тер. арх.— 1985.— № 1.— С.10—12.
14. *Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Анапко И. и др.* Распространенность хронических болезней органов дыхания среди мужчин и женщин населенного пункта, в прошлом подвергшихся радиационному воздействию // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 1055.
15. *Dobek R., Malotepszy J., Medralski W.* Does bronchoalveolar fluid evaluation reflect clinical status of patients // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8, Suppl.19.— P.573.
16. *Majori M., Gabrielli M., Cuomo A.* Cellular inflammation in chronic obstructive bronchitis // Ibid.— P.227.
17. *Papageorgiou N., Gada M., Avarlis P.* Response rates influence the estimation of prevalence rates of asthma and asthma-like symptoms // Ibid.— P.53.
18. *Woolcock A.J.* The problem of asthma worldwide // Ibid.— 1991.— Vol.1, № 4.— P.243—246.

Поступила 15.02.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-002.5-091(476)

Л.К.Суркова, М.И.Дюсьмикеева, М.Е.Штильман

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОМОРФОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Минск;
Гомельская областная туберкулезная больница

MODERN ASPECTS OF PATHOMORPHOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN BELARUS

L.K.Surkova, M.I.Djushmankeeva, M.E.Shtilman

S u m m a r y

Comparative assessment of different aspects of pathomorphosis of pulmonary tuberculosis in Belarus was made on the basis of 968 post-mortem examinations and 186 lung resections in cases of fibrotic caseous tuberculosis for 1981—1985 and 1986—1994 periods. The following features of pathological anatomy of pulmonary tuberculosis in contemporary conditions were revealed: acute progressing course, prevalence of caseous necrotic components with supuration and mild granulomatous inflammatory reactions, prompt development of lung dissemination. There is general tendency for increasing of post-primary adenogenic tuberculosis in old patients, disseminated pulmonary tuberculosis and caseous pneumonia. Two forms of caseous pneumonia were yielded differentiating by expression of local immune cell reactions and reversibility of pathological process.

Р е з ю м е

Представлена сравнительная оценка различных аспектов патоморфоза туберкулеза легких в республике Беларусь на материалах 908 патологоанатомических вскрытий и 186 резекций легких по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза за 1981—1985 и 1986—1994 г. Установлены особенности патологической анатомии туберкулеза легких в современных условиях: остропрогрессирующий характер течения, преобладание казеозно-некротического компонента с нагноением при слабом развитии гранулематозной воспалительной реакции, быстрая внелегочная диссеминация. Имеются тенденции к росту после-первичного аденогенного туберкулеза у лиц пожилого возраста, диссеминированного туберкулеза легких и казеозной пневмонии. Выделены два варианта течения казеозной пневмонии, отличающихся выраженностью клеточных реакций местной иммунной защиты и пределом обратимости процесса.

Последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС и комплекс неблагоприятных социально-экономических факторов привели к ухудшению в Республике Беларусь эпидемиологической обстановки по туберкулезу. Отмечается рост заболеваемости и смертности от туберкулеза, увеличение остропрогрессирующих форм болезни и массивности бактериовыделения, рост популяции устойчивых и более вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза [3—5]. Ведущие позиции в танатогенезе туберкулеза легких стало занимать некорректируемое прогрессирование туберкулезного процесса, на долю которого приходится более половины летальных исходов [10]. Аналогичная ситуация по танатогенезу туберкулеза складывается в России и

странах СНГ. Повсеместно все чаще стала встречаться казеозная пневмония [1,8,12].

С целью сравнительной оценки различных аспектов патоморфоза туберкулеза легких нами проведен анализ секционного и операционного материала легких специализированных лечебных учреждений Гомельской области и Минска за периоды 1981—1985, 1986—1994 и 1991—1994 гг. Всего изучено 908 протоколов вскрытий (в том числе по Гомельской области 540) и материалы 186 резекций легких по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Анализ суммарных данных по клинко-анатомическим формам туберкулеза легких в Гомельской области свидетельствует о неуклонном росте фиброзно-кавер-

Структура клинико-анатомических форм туберкулеза в Гомельской области за период 1981—1994 гг. (% , $M \pm m$)

№	Год	Число умерших	Формы туберкулеза легких												Внелегочная форма	
			фиброзно-кавернозная		диссеминированная		казеозная пневмония		цирротическая		туберкулез внутригрудных лимфоузлов		прочие			
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	1981—1985	199	102	51,2±3,5	38	19,0±2,7	16	8,0±1,9	13	6,5±1,7	6	3,0±1,2	13	6,5±1,7*	11	5,5±1,6
2	1986—1994	341	196	57,4±2,6	54	15,8±1,9	29	8,5±1,5	21	6,2±1,3	15	4,4±1,1	11	3,23±0,9	15	4,4±1,1
3	Всего ...	540	298	55,2±2,1	92	17,0±1,6	45	8,3±1,2	34	6,3±1,0	21	3,9±0,8	24	4,4±0,9	26	4,8±0,9
4	в том числе 1991—1994	155	93	60,0±3,9	28	18,0±3,0	16	10,3±2,4	4	2,5±1,2	6	3,9±1,5	2	1,3±0,9	6	4,8±1,5

П р и м е ч а н и е. Различия недостоверны ($p > 0,05$) между 1—2, звездочка — различия достоверны ($p < 0,01$) между 1—3.

нозного туберкулеза, на долю которого в 1991—1994 гг. приходилось 60,0±3,9% против 51,2±3,5% в 1981—1985 гг. (таблица).

В структуре секционного материала появились и имеют тенденцию к росту такие формы заболевания, как прогрессирующий послепервичный аденогенный туберкулез у лиц пожилого возраста, особенно в Гомельской области, где удельный вес послепервичного аденогенного туберкулеза у взрослых в структуре летальности составил за сравниваемые периоды 1981—1985 гг. и 1986—1994 гг. соответственно 3,0±1,2 и 4,4±1,1%. В 1991 г. зафиксирован пик подъема этой формы до 10,3±4,8%, чего не наблюдалось в Минске.

В отличие от классических морфологических проявлений туберкулеза первичного периода особенностью этой формы являлось изолированное поражение внутригрудных лимфатических узлов. Туберкулезное воспаление захватывало одновременно множество (3—5) интрапульмональных (бронхопульмональные, бифуркационные, паратрахеальные) и периферических (чаще шейные) лимфатических узлов. Прогрессирование с переходом процесса на стенку прилежащих бронхов приводило к формированию нескольких лимфобронхиальных свищей, локализующихся в главном и среднедолевом бронхах. При полном разрушении стенки бронха в просвете пролабировал расплавленный узел. Прогрессирование приводило к образованию лимфожелезистой каверны с аррозией стенки легочной артерии либо бронхожелезисто-артериального свища и к смертельному аррозивному кровотечению. Осложнением бронхиальной патологии являлись легочные поражения, связанные с присоединением неспецифической инфекции и нарушением бронхиальной проходимости (пневмонические фокусы, сегментарные и долевые пневмосклерозы, фиброателектаз, ретропневмотораксические бронхоэктазы с нагноением, гнойный бронхит), которые наблюдались в 60%. При образовании лимфобронхиального свища в легких определялись не только неспецифические изменения, связанные с нарушением бронхиальной проходимости, но и очаги брон-

хогенной диссеминации в средних и нижних долях по типу казеозной пневмонии.

В последние годы в республике стал отмечаться рост остропрогрессирующего диссеминированного туберкулеза легких. В Гомельской области в структуре летальности от туберкулеза удельный вес диссеминированного туберкулеза легких возрос к 1990 г. более чем в 3 раза с 7,3±4,1 до 22,5±6,0%; $p < 0,05$ (рис.1). В Минске число случаев диссеминированного туберкулеза легких также увеличилось, но прирост оказался не столь значительным и носил нестабильный характер. Одной из особенностей диссеминированного туберкулеза легких являлась быстрая генерализация, наблюдаемая нами у 75,5% умерших от туберкулеза в первый год после установления диагноза.

Формы диссеминированного туберкулеза в современных условиях отличались от прежних тенденций развития, описанных ранее [7,9]. Классические морфологические признаки диссеминированного туберкулеза, такие как тонкостенные каверны со слабо выражен-

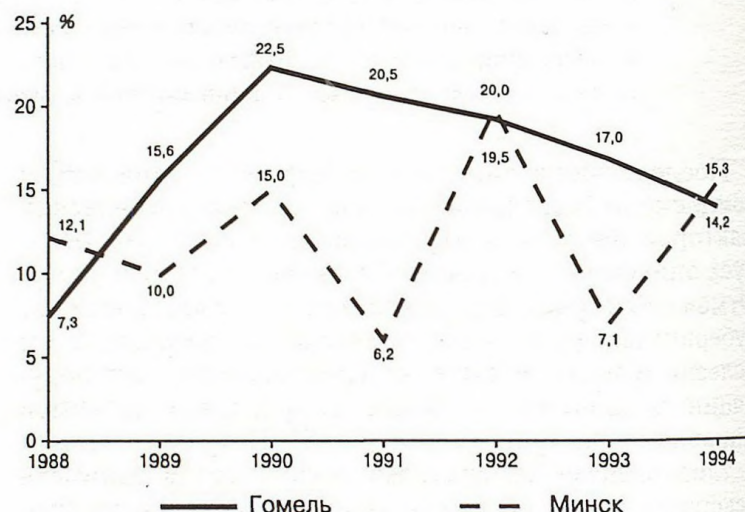


Рис.1. Динамика диссеминированных форм туберкулеза легких на материале аутопсий в Гомельской области и Минске за период 1988—1994 гг.

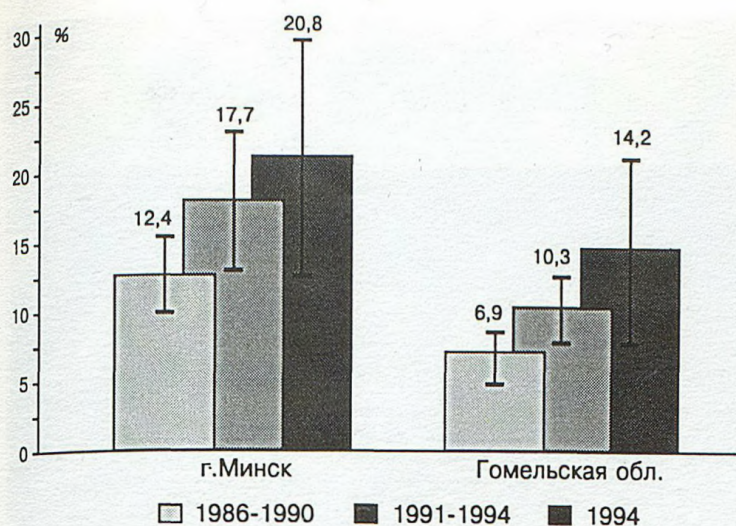


Рис.2. Частота встречаемости казеозной пневмонии как основного заболевания на секционном материале противотуберкулезных стационаров Гомельской области и Минска (% , $M \pm m$).

ным перифокальным воспалением ("штампованные" каверны), преобладание продуктивной тканевой реакции, тенденция к склерозированию с перестройкой легочной ткани и деформацией бронхососудистого пучка, практически не выявлялись. Характерными морфологическими признаками диссеминированного туберкулеза легких на секционном материале являлись:

- а) остропрогрессирующее течение и преимущественно экссудативно-продуктивный и экссудативно-некротический характер воспаления;
- б) крупноочаговая форма диссеминации;
- в) склонность к слиянию и образованию конгломератов сливных очагов с расплавлением и формированием острых полостей распада;
- г) множественная двусторонняя деструкция с наличием пневмогенных каверн больших размеров с нагноением;
- д) быстрая диссеминация с развитием генерализованного туберкулеза;
- е) рост частоты прогрессирования с характерными признаками двусторонней казеозной пневмонии.

Склонность к экссудативно-некротической реакции и генерализации процесса на фоне повышенной сосудисто-тканевой проницаемости свидетельствуют, что эта форма туберкулеза стала чаще развиваться на иммунной основе гиперчувствительности немедленного типа.

Анализ материалов вскрытий 217 умерших от туберкулеза легких в Гомельской области (155) и Минске (62) за период 1991—1994 гг. позволил выявить основные тенденции развития казеозной пневмонии на современном этапе. В 50—70-е годы в связи с патоморфозом туберкулеза казеозная пневмония встречалась крайне редко и была исключена из клинико-анатомической классификации туберкулеза. Ее рассматривали как вариант прогрессирования инфильтративного туберкулеза, когда казеозные изменения преобладали в картине над перифокальными.

По данным патологоанатомических вскрытий умерших от туберкулеза в Гомельской области и Минске наблю-

дается рост частоты казеозной пневмонии, особенно за последние три—четыре года.

По морфологическому спектру казеозная пневмония была неоднородной. Нами выделено два варианта течения казеозной пневмонии: как самостоятельное проявление болезни и как осложнение других форм туберкулеза легких, чаще фиброзно-кавернозного туберкулеза (развилась у 53,8% умерших от этой формы туберкулеза). Частота казеозной пневмонии как самостоятельной формы болезни возросла в Гомельской области с $6,9 \pm 1,8$ до $10,3 \pm 2,4\%$. В Минске частота ее была выше, среднегодовой суммарный показатель составил в 1991—1994 гг. $17,7 \pm 4,8$ (рис.2).

Гистогенез фокуса туберкулезной пневмонии существенно изменился в сторону преобладания обширных некротических изменений у 60,8% умерших, вплоть до тотального казеоза. Более чем в половине наблюдений отмечалась двусторонняя локализация процесса, часто с вовлечением нижних долей. По объему поражения наблюдались ацинозно-лобулярные сливные фокусы казеозной пневмонии, реже лобарно-казеозные, развивающиеся путем слияния лобулярных казеозных очагов. Среди умерших с установленной на аутопсии казеозной пневмонией в Гомельской области преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин составило 1,5:1), лица старше 50 лет и жители села. Большая часть умерших до заболевания нигде не работала либо были пенсионерами и инвалидами ВОВ. Значительная часть умерших при жизни страдали хроническим алкоголизмом, имели судимость в прошлом и не имели постоянного места жительства.

В Минске 72,4% умерших от казеозной пневмонии до смерти нигде не работали, значительно преобладали мужчины и лица более молодого возраста (31—40 и 41—50 лет). Соотношение мужчин и женщин составило 6:1. Более чем $1/3$ — $1/2$ умерших имели

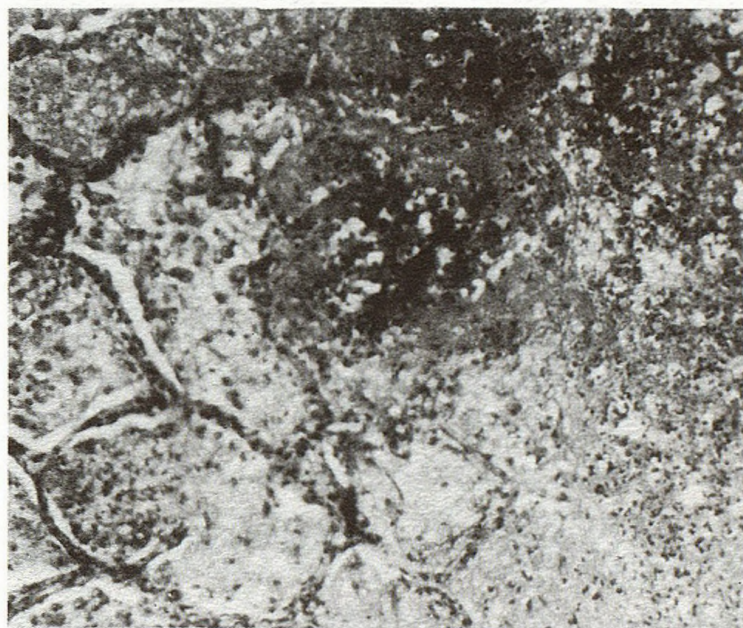


Рис.3. Казеозная пневмония. В просвете альвеол—фибринозный экссудат, нейтрофилы, макрофаги. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином.

несколько серьезных сопутствующих заболеваний, из которых преобладали хронические воспалительные болезни органов дыхания и болезни сердечно-сосудистой системы. При жизни массивными бактериовыделителями были 62,5% умерших. Длительность госпитализации до смерти у основной массы составила от 2 дней до 2 мес и только у 2 больных была свыше 3 мес.

Морфологически казеозная пневмония характеризовалась сочетанием неспецифических и специфических изменений.

В начале возникала неспецифическая воспалительная реакция с развитием пневмонии с полиморфным экссудатом, массами фибрина, заполняющими просвет альвеол. В просвете альвеол были видны фибриновый экссудат, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, "пенистые клетки", иногда гигантские клетки Пирогова—Лангханса. Очень быстро в ходе воспалительной реакции наступал острый казеозный распад (рис.3). Характерной особенностью являлся усиленный приток нейтрофилов в зону казеозного некроза, быстрое гнойное его расплавление (рис.4). Усиление альтеративных и экссудативных реакций вело к преобладанию казеозно-некротического компонента воспаления, распространению процесса по контакту и формированию острых полостей распада. При окраске по Циль—Нильсену в казеозе постоянно обнаруживались кислотоустойчивые бактерии.

Вовлечение бронхиального дерева, особенно бронхов мелкого и среднего калибра, с развитием казеозно-деструктивных и/или язвенных панбронхитов способствовало бронхогенному обсеменению по типу экссудативных очагов, которые представляли собой казеозные внутридольковые панбронхиты с перифокальной экссудативно-некротической реакцией.

Выделяемые нами два варианта течения казеозной пневмонии отличались по степени выраженности репа-

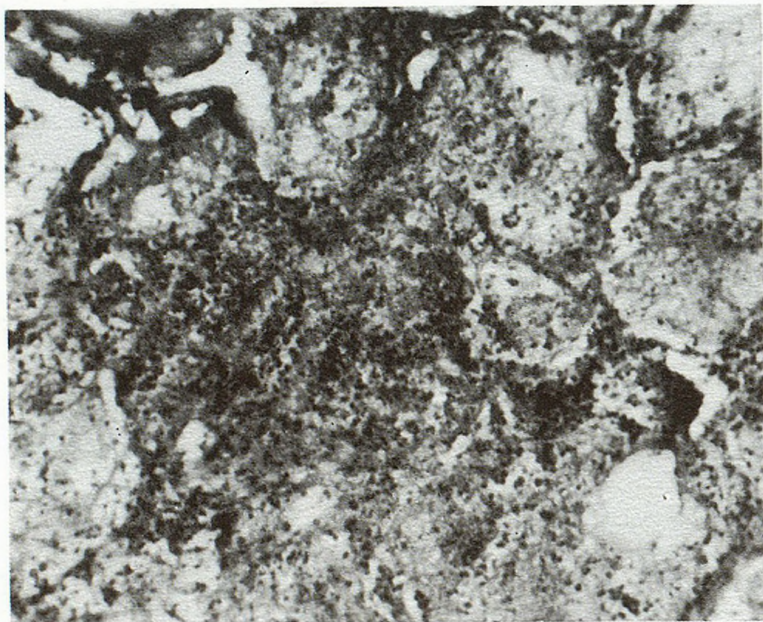


Рис.4. Обширный очаг казеозной пневмонии. Массы казеоза рыхло инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином.

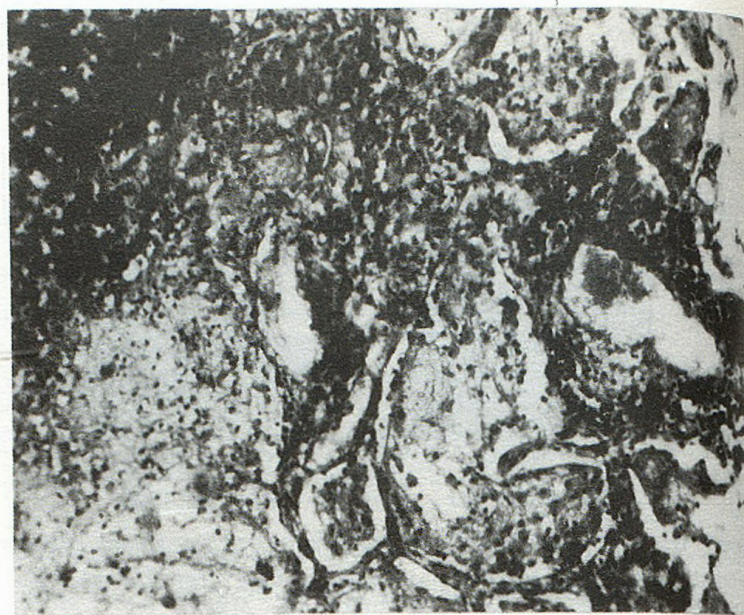


Рис.5. Фокус казеозной пневмонии. Отграничен полоской альвеол, заполненных фибриновым экссудатом, нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином.

ративных реакций с участием фибробластов и других клеточных элементов соединительной ткани. В случае развития казеозной пневмонии как самостоятельной формы туберкулеза легких все очаги преимущественно находились в одной фазе развития, в картине доминировали казеозно-некротические изменения. Пролиферативная фаза воспаления не наступила, клеточная реакция вокруг очагов казеозной пневмонии отсутствовала. Казеозная пневмония протекала на фоне редукции реакций тканевого иммунитета и резкого угнетения репаративной реакции соединительной ткани. Вокруг фокуса казеозного некроза определялась полоска альвеол, заполненных макрофагами и фибриновым экссудатом (рис.5). Отсутствие отграничения очагов обуславливало острое прогрессирование процесса без тенденции обратного развития. В сосудах микроциркуляторного русла наблюдалось неравномерное расширение, полнокровие, капиллярно- и венулозаст, сладжи, тромбоз, деструкция стенки микрососудов с кровоизлиянием. Сосудистая реакция носила локальный характер и сопровождалась развитием продуктивных васкулитов.

Особенностями казеозной пневмонии как основного заболевания в современных условиях являлись прогрессирование с формированием множества острых каверн (у 50% умерших), усиленный приток нейтрофилов в зону казеозного некроза (нагноение казеоза), отсутствие либо слабая тенденция к отграничению очагов воспаления, редукция лимфоидных скоплений в легочной паренхиме, вовлечение в процесс бронхов в виде казеозных панбронхитов, бронхогенное прогрессирование процесса.

Казеозная пневмония, развивающаяся как осложнение других форм туберкулеза легких, отличалась по степени выраженности тканевого иммунитета и репаративной реакции соединительной ткани. В этом случае

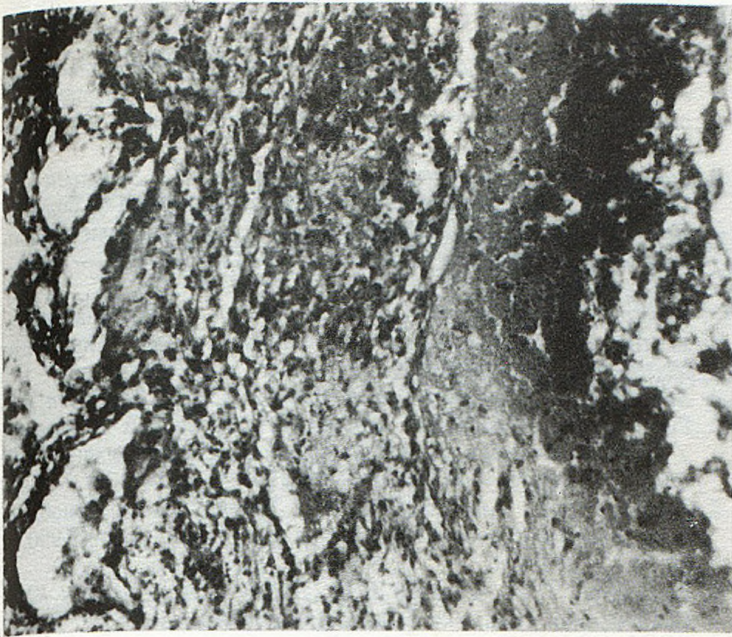


Рис.6. Фрагмент очага казеозной пневмонии с признаками отграничения. По периферии видны фибробласты, рыхло лежащие коллагеновые волокна, лимфоидная инфильтрация. $\times 200$. Окраска по Ван-Гизону.

были выражены тенденции к отграничению фокуса пневмонии. Намечались признаки инкапсуляции. Периферическая зона казеозной пневмонии была образована лимфоидно-клеточным инфильтратом, рыхло расположенными коллагеновыми волокнами, фибробластами (рис.6). Казеозная пневмония как осложнение других форм туберкулеза легких протекала на фоне сохранения клеточных реакций тканевого иммунитета. Несмотря на прогрессирующий характер воспаления в легочной ткани развивались компенсаторно-приспособительные и репаративно-регенераторные процессы.

Таким образом, в настоящее время наблюдается учащение встречаемости казеозных пневмоний, имеющих два варианта течения, отличающихся объемом легочного поражения, выраженностью некротического компонента и пределом обратимости процесса. Особенности казеозной пневмонии (прогрессирование воспаления, быстрая деструкция, нагноение казеоза) ставят ее в ряд самых тяжелых форм туберкулеза, протекающих на фоне срыва адаптационных возможностей организма. Танатологические исследования по туберкулезу за последние годы подтверждают целесообразность выделения в клинко-анатомической классификации казеозной пневмонии из инфильтративного туберкулеза легких и внесение ее в качестве самостоятельной формы. Неоднородный морфологический спектр двух вариантов казеозной пневмонии обуславливает особенности лечебной тактики, что подтверждается данными З.С.Земсковой и соавт. [1].

Изучение легочной патологии при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких за последние более чем 10 лет на секционном и операционном материалах специализированных лечебных учреждений позволило выявить основные тенденции развития этой формы туберкулеза легких, которые заключались в увеличении час-

тоты остро прогрессирующего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких и объема деструктивного компонента. Чаще, чем в 80-е годы, стали выявляться гигантские каверны — до $11,8 \pm 8,0\%$ случаев — либо поликавернозный процесс, двусторонние поражения — до $58,3 \pm 10,2\%$ и остро прогрессирующие каверны — до $81,8 \pm 6,7\%$. Развитие фиброзных изменений в стенке каверны, окружающей легочной ткани и плевре представлено слабее, чем в прежние годы, реже встречаются очищенные и фиброзные каверны. Репаративные процессы во внутреннем слое каверн менее выражены либо практически отсутствуют. Казеозно-некротический слой, как правило, был более широким, местами отторгался на небольшом протяжении и был пронизан нейтрофильными лейкоцитами (рис.7). Нагноение каверн выявлялось в $12,5 \pm 3,3\%$ случаев, чего почти не наблюдалось в прежние годы. Это составляет одну из особенностей фиброзно-кавернозного туберкулеза легких в современных условиях. В легочной ткани вокруг каверн и в противоположном легком чаще стали выявляться реактивация и прогрессирующие очаги бронхогенного отсева с перифокальной экссудативной реакцией, очаги же с регрессивными изменениями (инкапсуляция, уплотнение, фиброзирование) занимали значительно меньший объем. Ведущей причиной смерти при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких являлось прогрессирование с развитием казеозной пневмонии, частота которой возросла с $16,7$ до $53,8\%$.

Патоморфологическая характеристика современного фиброзно-кавернозного туберкулеза на материале резекций легких имела ряд отличий от описанных прежде проявлений этой формы туберкулеза. Чаще стал наблюдаться фиброзно-кавернозный туберкулез

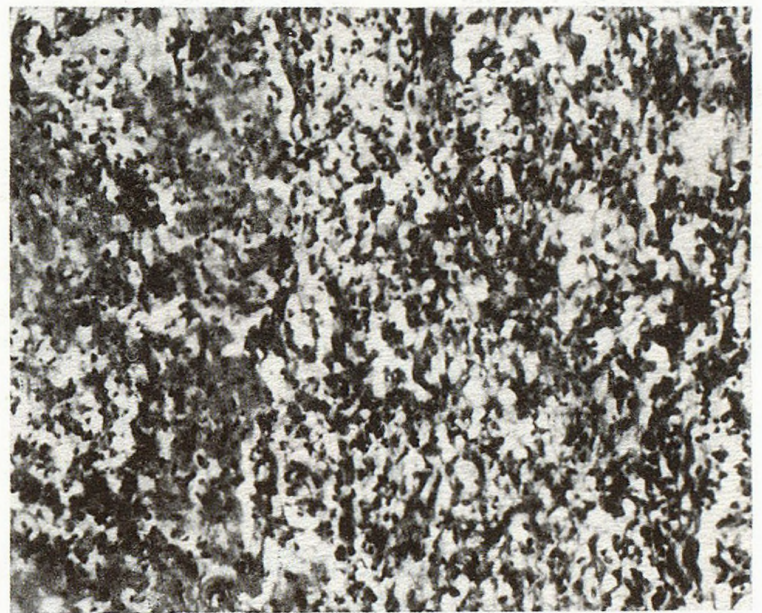


Рис.7. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Стенка каверны, казеозно-некротический слой пронизан нейтрофильными лейкоцитами и отторгается в просвет. Фиброзная капсула истончена, инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином.

с прогрессированием в стенке каверны. Намечаются тенденции к снижению объема и скорости репаративных процессов в стенке каверны. Внутренний слой каверны находился на разных стадиях развития туберкулезного воспаления, участки заживления были не столь обширны. Наиболее типичными для хронической туберкулезной каверны на операционном материале легких являлись выраженный казеозно-некротический компонент, истончение фиброзного слоя и перифокальная экссудативная реакция. Открытое заживление каверн с развитием кистоподобной полости отмечалось в 8%. В наружном слое стенки каверны уменьшилось формирование "лимфонул", относящихся и обеспечивающих вместе с бронхоассоциированной лимфоидной тканью развитие местных иммунных реакций [2,6,11]. Значительно преобладали экссудативный тип тканевой реакции и поражение дренирующих каверну бронхов.

Новым в патоморфологии фиброзно-кавернозного туберкулеза легких явились более выраженный деструктивный компонент и рост частоты остропрогрессирующего течения с исходом в казеозную пневмонию.

Таким образом, установлены особенности патологической анатомии туберкулеза легких в современных условиях: остропрогрессирующий характер течения, преобладание казеозно-некротического компонента с нагноением при слабом развитии гранулематозной воспалительной реакции, быстрая внелегочная диссеминация, массивное бактериовыделение при жизни. Имеются тенденции к росту послепервичного аденогенного туберкулеза у лиц пожилого возраста, диссеминированного туберкулеза легких и казеозной пневмонии. Выделены два варианта течения казеозной пневмонии, отличающихся клеточными реакциями местной иммунной защиты и степенью включения репаративных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамовская А.К., Гуревич Г.Л., Суркова Л.К., Шпаковская Н.С., Юшко В.А. Особенности выявления и клиники туберкулеза в районах неблагоприятной радиационной обстановки // Пробл. туб.— 1994.— № 2.— С.18—19.
2. Гуревич Г.Л., Абрамовская А.К., Дорожкова И.Р., Суркова Л.К. Особенности биологических свойств возбудителя у больных туберкулезом легких, проживающих в условиях длительного воздействия малых доз радиации // Там же.— 1993.— № 2.— С.46—48.
3. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких.— М.: Медицина, 1990.
4. Земскова З.С., Краснов С.А., Дорожкова И.Р., Казарова Т.А. Гистобактериологические особенности казеозной пневмонии // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 1127.
5. Калечиц О.М., Алтхимович В.А. Туберкулез и Чернобыльская трагедия: состояние и прогноз // Пробл. туб.— 1990.— № 11.— С.14—16.
6. Калинин Г.А., Астахов В.И., Добин В.Л., Володин Ю.П. Современная динамика танатогенеза туберкулеза // Пробл. туб.— 1988.— № 4.— С.59—65.
7. Пузик В.И., Уварова О.А., Авербах М.М. Патоморфология современных форм легочного туберкулеза.— М.: Медицина, 1973.
8. Пузик В.И. Туберкулез и реактивность организма // Сов. мед.— 1984.— № 2.— С.71—73.
9. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях.— 2-е изд.— М.: Медицина, 1986.
10. Суркова Л.К., Штильман М.Е. Особенности танатогенеза и патоморфологии туберкулеза в Гомельской области в связи с аварией на Чернобыльской АЭС // Пробл. туб.— 1993.— № 2.— С.20—24.
11. Сырцов В.К. Структурно-функциональные особенности иммунноморфологического комплекса органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1984.
12. Уварова О.А., Земскова З.С., Давыдовский В.И., Давыдов А.П. Танатогенез туберкулеза легких по материалам туберкулезных больниц Москвы // Пробл. туб.— 1994.— № 1.— С.10—12.

Поступила 16.02.96.

БИОПАРОКС®

ФУЗАФУНЖИН

ИНФЕКЦИИ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Уникальный ингаляционный препарат,
обладающий антимикробными
и противовоспалительными свойствами*

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

7 основных
показаний
к применению

синусит

ринит

фарингит

тонзиллит

ларингит

трахеит

бронхит

МЕСТНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА ВСЕХ УРОВНЯХ ДЫХАТЕЛЬНОГО ТРАКТА



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

М.Н.Ломако, П.С.Кривонос, А.П.Рожков, Л.И.Метелица, Л.А.Захарова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ФТИЗИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Кафедра туберкулеза Минского медицинского института,
НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Минск

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRONCHOPULMONARY DISEASES IN PHTHISIATRIC HOSPITAL

M.N.Lomako, P.S.Krivosos, A.P.Rozhkov, L.I.Metelitsa, L.A.Zakharova

S u m m a r y

We investigated case histories of 1230 patients with pulmonary tuberculosis treated in phthisiatric hospital. 340 patients (27.7%) have had lung diseases of non-tuberculosis origin. Nonspecific inflammatory pulmonary diseases such as pneumonia, bronchitis and malignant lung tumors were revealed more often. The basic causes impeding the proper diagnosis of bronchopulmonary diseases at out-patient and in-patient stages were evaluated. Informative methods verifying lung diseases were determined and measures improving differential diagnosis of bronchopulmonary diseases were defined.

Р е з ю м е

Проанализирована медицинская документация 1230 больных, находившихся на стационарном лечении в клинике туберкулеза. У 340 больных (27,7%) диагностированы заболевания органов дыхания не туберкулезной природы. Чаще выявлялись неспецифические воспалительные процессы (пневмонии, бронхиты) и злокачественные опухоли бронхов и легких. Выявлены основные причины, затрудняющие диагностику бронхолегочной патологии на амбулаторном и стационарном этапах лечения. Установлены наиболее информативные методы верификации диагноза в стационаре и определены мероприятия по совершенствованию дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания.

Современная эпидемическая ситуация в республике характеризуется значительным распространением болезней органов дыхания среди населения. В первую очередь это касается специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, аллергических и неопластических процессов [2,3]. В условиях ухудшающейся экологической обстановки, при воздействии на организм людей комплекса негативных эндо- и экзогенных факторов многие болезни подвергаются выраженному патоморфозу с изменением их клинко-рентгенологических, а в некоторых случаях и морфологических проявлений [7]. Среди больных туберкулезом чаще стали встречаться более тяжелые формы, увеличился удельный вес распространенных, остропротекающих и осложненных процессов [1]. Расширяется и изменяется микробный спектр в этиологии неспецифических воспалительных болезней, возрастает роль вирусной, вирусно-бактериальной, микоплазменной, условно-патогенной флоры [8,9]. Это в свою очередь изменяет клинические проявления болезней и затрудняет их диагностику. Несмотря на большой арсенал диагностических методов, используемых в пульмонологии, они не всегда и не во всех лечебных учреждениях могут быть применены из-за

высоких цен на медицинскую аппаратуру, инструменты и реактивы [6].

Все вышесказанное свидетельствует о наличии в настоящее время факторов, затрудняющих проведение дифференциальной диагностики бронхолегочных заболеваний в лечебных учреждениях различного профиля.

Целью настоящего исследования явилась оценка объективности причин, затрудняющих проведение дифференциальной диагностики бронхолегочных заболеваний и поиск резервов организационных мероприятий на различных этапах оказания медицинской помощи.

Нами проанализирована медицинская документация 1230 больных, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении клиники НИИ пульмонологии и фтизиатрии с 1992 по 1994 г. Отмечено, что за три года значительно увеличилось число больных, направленных в стационар с туберкулезом легких (с 24,5 до 49,0%) и пневмониями (с 34,4 до 40,6%), что соответствует увеличению распространенности данной патологии среди населения. Уже на этапе отбора больных в консультационном центре института диагностированного заболевания не подтвердился в 15,1% случаев по туберкулезу, в 11,9% по саркоидозу,

2,6% по пневмонии и в 3,1% по бронхиту. Основные причины несовпадения диагнозов — недостаточная оценка врачами на амбулаторном этапе наблюдения и лечения данных анамнеза, клинической симптоматики, неправильная интерпретация клинико-лабораторных проявлений болезни и характера рентгенологических изменений. Аналогичные данные были получены ранее другими исследователями [4,5].

Проведенное в стационаре комплексное обследование больных позволило у 340 (27,7%) человек диагностировать заболевания органов дыхания нетуберкулезной природы. Чаще всего выявлялись неспецифические воспалительные заболевания, удельный вес которых составлял 69,3—74,1%. Следующей патологией по частоте выявления были злокачественные опухоли бронхов и легких, их удельный вес колебался от 15,2 до 22,8%. Саркоидоз внутригрудных лимфоузлов и легких встречался в 7,1—8,7% случаев, а диффузный идиопатический пневмофиброз в 1,8—5,4%. В структуре неспецифических воспалительных заболеваний наиболее частыми болезнями были пневмонии (44,7—44,66%) и хронические бронхиты (18,7—24,9%).

Затруднения в правильной постановке диагноза при острых пневмониях в 21,4% случаев, а при затяжных в 21,7% обусловлены были атипичностью клинико-рентгенологических проявлений болезни (скудность симптоматики, торпидное течение, отсутствие физикальных признаков и лабораторных показателей, верхнедолевая локализация процесса). Схожие тенденции имели место и при диагностике бронхитов, острые — в 45,5% случаев, хронические — в 15,3% имели атипичное течение. Довольно часто (46,4%) у больных, находящихся на стационарном лечении, выявлялась сопутствующая патология, которая усугубляла тяжесть состояния больного, затрудняла применение инструментальных методов исследования (49,1%), маскировала проявления основного заболевания и его клинико-лабораторные показатели. Как показал анализ, у 32,2% больных имели местоотягощающие факторы (алкоголизм, несоблюдение больничного режима, позднее обращение за медицинской помощью), которые косвенно влияли на диагностику и удлиняли сроки пребывания больных в стационаре.

Большой ущерб дифференциальной диагностике бронхолегочных заболеваний наносит нерегулярность флюорографических осмотров или отсутствие флюорограмм за предыдущие годы. По нашим данным, которые совпадают с исследованиями других авторов [5], у каждого третьего больного, поступившего в стационар, не удалось получить флюорограммы за прошлые годы.

Наиболее распространенным и достоверным методом верификации диагноза является бронхоскопия с различными видами биопсий и исследованием эндопульмональной цитограммы, которая в 71,9% случаев оказалась информативной. По показаниям проводилась компьютерная томография, больные консультировались специалистами НИИ онкологии, гематологии, кардиологии.

Эффективность проведенных исследований оказалась достаточно высокой. Уже на первой неделе госпитализации верификация диагноза была достигнута при острой

пневмонии в 51,3% случаев, при абсцессе легкого в 57,1%, а при саркоидозе в 78,6% случаев. Опухоли легких подтверждены в 60,7% случаев в течение первых трех недель пребывания больных в стационаре. Главными причинами несвоевременной верификации болезни были тяжесть состояния больных и отказ от инструментальных методов исследования (5,3%).

Адекватная этиотропная терапия с учетом результатов бактериологических исследований позволила достичь полного излечения при острой пневмонии в 89,3%, а при деструктивной пневмонии в 59,1% случаев к четвертой неделе лечения.

Анализ результатов исследования свидетельствует, что трудности дифференциальной диагностики бронхолегочных заболеваний обусловлены комплексом причин объективного и субъективного характера, решение которых, с одной стороны, лежит на поверхности рассматриваемой проблемы и требует повышения знаний участковых врачей поликлиник, больниц, противотуберкулезных диспансеров по вопросам фтизиопульмонологии. С другой стороны, необходимы организационные мероприятия по совершенствованию рентгенофлюорографического обследования населения, по улучшению материально-технического оснащения периферийных лечебно-профилактических учреждений. Назрела необходимость восстановления в структуре противотуберкулезных диспансеров дифференциально-диагностических отделений, которые последние годы, из-за нехватки коек для больных туберкулезом, были реорганизованы. Улучшению дифференциальной диагностики бронхолегочной патологии, безусловно, способствует организация фтизиоонкопульмонологических комиссий, работу которых необходимо расширять и совершенствовать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамовская А.К., Гуревич Г.Л., Ломако М.Н. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания в условиях современной экологической ситуации // *Здравоохран. Беларуси.* — 1992. — № 3. — С.15—19.
2. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.В. Особенности и причины нового подъема заболеваемости туберкулезом в Беларуси // *Проблемы туберкулеза в изменившихся экологических и социальных условиях.* — Гродно, 1994. — С.22—25.
3. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.В. Эпидемиология ХНБОД и организация пульмонологической помощи населению Беларуси // *Современные проблемы пульмонологии.* — Минск, 1995. — С.5—12.
4. Гусейнов Г.К., Аминов Ф.С., Муталимов М.А. Дифференциальная диагностика туберкулеза и рака легкого в практике фтизиатра // *Пробл. туб.* — 1992. — № 11—12. — С.52—54.
5. Ивановский В.Б., Лоцинская Н.Н., Остроумова О.М. Причины, затрудняющие диагностику и определение активности туберкулеза органов дыхания // *Там же.* — 1991. — № 1. — С.15—17.
6. Кошелев П.И., Минаков Э.В., Бурсачук В.Г. и др. Организация стационарного лечения пульмонологических больных в условиях крупной многопрофильной больницы // *Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й.* — М., 1994. — № 699.
7. Ломако М.Н., Кривонос П.С. Дифференциальная диагностика болезней органов дыхания // *Здравоохранение.* — 1995. — № 12. — С.22—26.
8. Ducroix J.P. Infections Respiratoires a chlamidia Pneumoniae // *Rev. Prot. Generalt.* — 1994. — Vol.8, № 244. — P.37—42.
9. Yu V. Legionella pneumophilla and related species // *Infect. Med.* — 1991. — Vol.8. — P.29—35.

Поступила 16.02.96.

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 рефлексной 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.



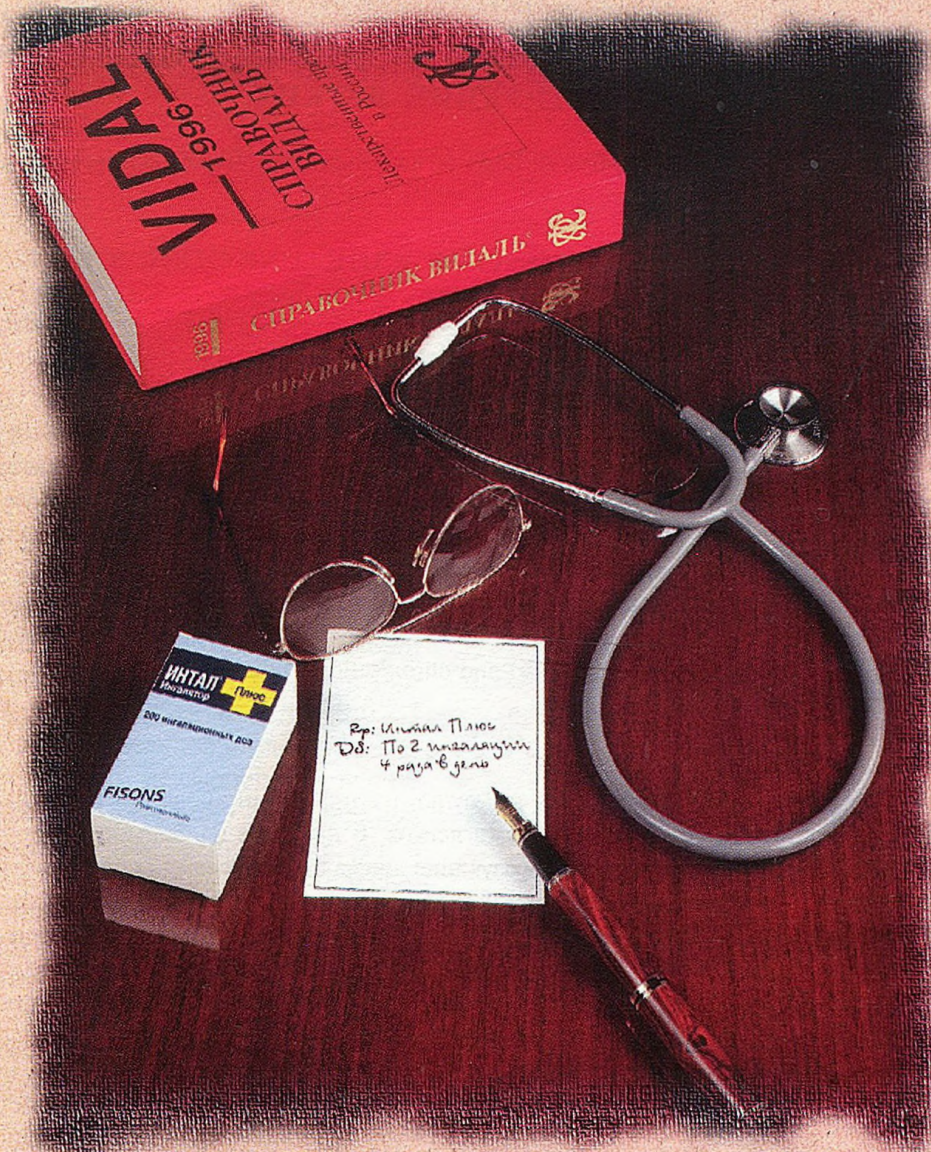
**Boehringer
Ingelheim**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ, В.
Представительство в Российской Федерации
123007 Москва, Хорошевский проезд,

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

Интал Плюс™

КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ + САЛЬБУТАМОЛ



УЛУЧШАЕТ СОТРУДНИЧЕСТВО ВРАЧА И ПАЦИЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

- Быстрое облегчение симптомов, к чему стремится сам пациент
- Выраженное противовоспалительное действие, которое так необходимо пациенту для профилактики обострений заболевания
- Удобная лекарственная форма

 **RHÔNE-POULENC RORER**

FISONS

За дополнительной информацией обращайтесь: Представительство Рон-Пуленк Рорер
Российская федерация: 103062, Москва, ул. Покровка, д.45
Тел.: (095) 926 5711/12/13/14/15/16 Факс: (095) 926 5710

А.Н.Лаптев

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ДЕСТРУКЦИЙ ЛЕГКИХ

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Белорусского института усовершенствования врачей,
Минск

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE LUNG DESTRUCTIONS

A.N.Laptev

Summary

The impotence and results of different programs for treatment of acute necrotic-purulent lung destructions were studied. The bacteriological analysis of abscess's punctures revealed nonsporeforming anaerobic organisms in 100% of all cases (54 patients). Diagnostic criteria determining clinical forms and courses of diseases were elaborated. The effective methods of bronchial drainage and substitution therapy were suggested for each form of lung destructions. In case of giant cavities (20 patients) organ-preserving operations were worked out instead of lung resections. Secondary bronchiectasis may precede lung purulent destructions and that fact must be taken into account when determining the volume of resection. The suggested methods of diagnosis and treatment of lung destructions allow to decrease the mortality (6.7%) and chronisation of diseases (3.8%).

Резюме

Изучена информативность диагностики и результаты дифференцированного лечения у 800 больных с острыми гнойно-некротическими деструкциями легких. В пунктате из формирующегося абсцесса у 54 обследованных (100%) обнаружены неспорообразующие анаэробы. Определены основные диагностические критерии, раскрывающие сущность гнойно-некротических процессов. Они использованы для выделения клинических форм и вариантов течения. Для каждого варианта течения гнойно-некротических деструкций предложены эффективные методы улучшения бронхиального дренажа, определен объем заместительной терапии. При гигантских остаточных полостях (20 больных) вместо резекций легких разработана органосохраняющая операция. Установлено, что возникновению хронической гнойной деструкции легких предшествует развитие вторичных бронхоэктазов, наличие которых следует учитывать при определении объема резекции легкого. Оптимизация методов диагностики и лечения позволила достоверно снизить летальность на 6,7%, а переход в хроническую гнойную деструкцию — на 3,8%.

Наблюдали 800 больных с острыми гнойно-некротическими деструкциями легких (ОГДЛ). Соотношение мужчин и женщин составило 14,3:1. В возрасте 15—20 лет был 21 (2,6%) больной, 21—30 лет — 53 (6,6%), 31—40 лет — 124 (15,5%), 41—50 лет — 310 (38,8%), 51—60 лет — 229 (28,6%), 61—70 лет — 51 (6,4%), 71—80 лет — 12 (1,5%) больных.

Лица, занимающиеся физическим трудом, составляли 69%; служащие — 14%; пенсионеры, инвалиды, не работающие — 4,5%.

Своевременная госпитализация (в первые 10 дней от начала болезни) в отделение легочной хирургии отмечена у 85,5% больных. Метапневмонические ОГДЛ наблюдались у 338 (42,3%), аспирационные — у 424 (53,0%), гематогенные — у 29 (3,6%), обтурационные — у 9 (1,1%).

Гнойно-некротические поражения легких чаще всего называют абсцессами и гангреной. Но при этом неизбежно приходится применять не совсем корректный

термин “множественные абсцессы”, который не отражает сущности распространенного гнойного деструктивного процесса, так как “абсцесс” (отграниченный гнойник) может быть только одиночным. Применяющийся термин “инфекционные деструкции” слишком всеобъемлем и под ним можно подразумевать и специфический, и неспецифический деструктивный процесс. Видимо, термин “гнойно-некротические деструкции легких” наиболее приемлем, так как он четко отражает морфологический субстрат болезни.

При классифицировании ОГДЛ применяются этиологические, морфологические, клинко-рентгенологические критерии. С целью выбора наиболее приемлемого критерия изучена этиология ОГДЛ, проведены клинко-рентгеноморфологические сопоставления.

Развитие ОГДЛ в 50—70% случаев связывают с воздействием анаэробов (Вишневский А.А. и др., 1986; Колесов А.П. и др., 1985; Мильченко К.П. и др., 1990). Для получения достоверных сведений о возбудителе

Оценка тяжести течения гнойно-некротического процесса

Основные показатели	Интенсивность проявления признака баллы			
	0	2	3	4
Температура тела, °С	до 36,9	37,0—38,0	38,1—39,0	> 39,0
Пульс в покое, уд/мин	до 70	71—80	81—90	> 90
Характер мокроты	нет	слизисто-гнойная	гнойная	гнилостная
Частота дыхания, в мин	до 16	17—22	23—30	> 30
Объем поражения	—	до 1 сегмента	до 1 доли	более доли
Наличие уровня в полостях	нет	на дне полости	блокирование	в нескольких полостях
Гнойные плевральные осложнения	нет	реакция плевры	ограниченная эмпиема	тотальная эмпиема
Лейкоцитарный индекс интоксикации	до 1,6	1,7—2,5	2,6—4,0	> 4,0
Альбумины, г/л	45—40	39—35	34—28	< 28
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5—4,3	4,2—3,6	3,5—2,9	< 2,9

у 54 больных исследован пунктат, полученный из закрытого абсцесса, у 49 — гнойный плевральный экссудат, полученный при первой пункции. Неспорообразующие анаэробы (пептококки, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды, вейлонеллы и др.) выявлены соответственно у 54 (100%) и 39 (79,6%) больных. Бактериологические исследования показали, что ОГДЛ вызываются, за редким исключением, неспорообразующими анаэробами. Аэробная микрофлора проникает в абсцесс только после его прорыва в бронхи. Так как этиология всех форм ОГДЛ одинакова, то использование этиологического критерия для деления ОГДЛ на клинические формы оказалось невозможным.

При клинко-рентгеноморфологических сопоставлениях, проведенных у 74 больных, установлено, что при ограниченном процессе с небольшими деструкциями превалирует нагноение, при распространенном процессе с большими деструкциями преобладают некротические изменения. Следовательно, морфологический субстрат можно использовать в классификации ОГДЛ, определяя его клинко-рентгенологическими методами исследования.

Из многих признаков, характеризующих ОГДЛ, выделены три основных: протяженность процесса по сегментам и долям; наличие деструкции в легких; морфологический субстрат в виде некроза или нагноения. Эти признаки использованы для названий клинических форм в разработанной классификации ОГДЛ, в которой выделены четыре клинических формы. Четыре других признака (состояние бронхиального дренажа, путь проникновения инфекции в легкие, состояние реактивности организма, гнойные плевральные осложнения) выделены в качестве критериев разделения клинических форм на варианты течения. Предлагаемая классификация выглядит следующим образом:

I. Острые гнойно-некротические деструкции легких:
 I. Ограниченная гнойная деструкция: с хорошим бронхиальным дренажом; с недостаточным бронхиаль-

ным дренажом; с полным нарушением бронхиального дренажа.

2. Распространенная гнойная деструкция: бронхогенная, гематогенная, легочная, легочно-плевральная.
3. Ограниченная гангрена: регрессирующая, прогрессирующая.
4. Распространенная гангрена: прогрессирующая.

II. Хроническая гнойная деструкция легких: ограниченная, распространенная.

Термин “распространенная гангрена” используется врачами более 175 лет. Название третьей клинической формы “ограниченная гангрена” введено И.С. Колесниковым и соавт. (1983). Вместо термина “множественные абсцессы”, не отражающего сущности распространенного гнойного процесса с множественными деструкциями, мы предложили название “распространенная гнойная деструкция”. По аналогии название первой клинической формы “острый гнойный абсцесс” заменено термином “ограниченная гнойная деструкция”. Выделенные четыре клинических формы включают и одновременно четко разделяют все острые гнойно-некротические процессы.

Ограниченная гнойная деструкция (ОГД) отмечалась у 552 (69%) больных, распространенная гнойная деструкция (РГД) — у 145 (18,1%), ограниченная гангрена (ОГ) — у 84 (10,5%), распространенная гангрена (РГ) — у 19 (2,4%) больных. Правосторонний процесс отмечен у 454 (56,7%), левосторонний — у 304 (38%), двусторонний — у 42 (5,3%) больных.

Осложнения наблюдались у 287 (35,9%). Среди осложнений чаще отмечались пиопневмоторакс (13,7%), кровохарканье (9,9%), легочное кровотечение (5,6%), легочно-сердечная недостаточность III ст. (4,9%). Сопутствующие заболевания, локализующиеся в системе дыхания, выявлены у 292 (36,5%), внелегочные заболевания — у 216 (27,0%) больных.

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

РОВАМИЦИН® 3,0 млн МЕ

СПИРАМИЦИН



R 3,0

Устраняет инфекцию дыхательных путей быстро и полностью

**сильное продолжительное
действие в месте
инфекционного поражения**

**великолепные
клинические результаты**

безопасность пациента



RHÔNE-POULENC RORER

117049, Москва, ул. Покровка, д. 45

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

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

Прогрессирующий характер течения или угроза перехода в хроническую форму не позволяют по очереди применять разные методы лечения в поисках оптимального. Поэтому мы стремились найти критерии выбора наиболее эффективного комплекса лечебных мероприятий соответственно каждой клинической форме и вариантам течения ОГДЛ.

Из изученных показателей активности гнойно-некротического процесса выбраны 10 наиболее информативных, равноценных, отчетливо коррелировавших с распространенностью и характером процесса. Из них клинических — 4; рентгенологических — 3; лабораторных — 3. В соответствии с интенсивностью проявления каждый признак оценивался от 0 до 3 баллов (таблица). Совокупная оценка тяжести течения в 3—9 баллов соответствует легкому течению болезни, 10—16 баллов — средней тяжести, 17—23 балла — тяжелому течению, 24—30 баллов — крайне тяжелому течению болезни. Балльная оценка была откорректирована так, что по ней можно было определять также объем инфузионной терапии. 1 балл соответствует 1 мл на 1 кг массы тела 4 видов средств (кровь и ее препараты, белковые кровезаменители, концентрированные растворы глюкозы, дезинтоксикационные средства), вводимых почти в равных количествах.

При ОГД объем заместительной терапии составлял 6—15 мл/кг в зависимости от варианта течения. При РГД и ОГ — 16—23 мл/кг, при РГ — 24—30 мл/кг.

В комплексе лечебных мероприятий применяли антибиотики, действующие против анаэробов: полусинтетические пенициллины, левомицетин, цефалоспорины, линкомицин, клиндамицин, хлорамфеникол, доксициклин, метронидазол.

Применение методов улучшения бронхиального дренажа имеет решающее значение при лечении ОГДЛ, но их эффективность различна при различных клинических формах и вариантах течения. При ОГД с хорошим бронхиальным дренажем (203 больных) было достаточно применения ежедневных интратрахеальных инстилляций антисептических растворов (фурагин калия 1:13 000, 1% борная кислота).

При ОГД с недостаточным бронхиальным дренажем (220 больных) следует учитывать локализацию абсцесса. Пункционный метод применен у 72 (32,7%) больных с периферической локализацией абсцесса с эффектом у 55 (76,4%). Введение лекарств через микротрахеостому применено у 62 (28,2%) больных с центральной локализацией абсцесса. Улучшение бронхиального дренажа достигнуто у 49 (79%) больных. У 21 (9,5%) больного применен метод введения лекарств через микроирригатор. У 17 (80,9%) уровень жидкости в абсцессе исчез за 1—3 суток.

При ОГД с полным нарушением бронхиального дренажа (75 больных) эффективными методами улучшения бронхиального дренажа и создания оттока гноя являлись пункции и дренирование абсцесса. Пункции применены у 12 (16%) больных. Разблокирование достигнуто у всех. У 60 (80%) — с абсцессами более 8 см в диаметре — после диагностической пункции производилось дренирование на 1—3-и сутки.

При РГД интратрахеальные инстилляции антисептиков, примененные 104 больным для улучшения бронхиального дренажа, оказались эффективными у 32 (30,8%) больных. Лучшие результаты получены при лечении через микротрахеостому, примененную у 70 больных из них с эффектом у 49 (70%). У 6 больных дополнительно применялось дренирование гигантских полостей с положительным эффектом у 4. У 41 больного с легочно-плевральной формой РГД производилось дренирование плевральной полости с хорошим результатом у 37 (90,2%).

При ОГ характер течения зависел от состояния бронхиального дренажа, наличия секвестров, но решающее значение имела степень нарушения реактивности организма. Соответственно способности организма мобилизовать защитные силы на фоне интенсивной терапии выделены два варианта клинического течения ОГ — регрессирующее и прогрессирующее. Регрессирующее течение являлось показанием для продолжения консервативной терапии. При прогрессирующем течении на фоне интенсивной терапии цель консервативного лечения состояла в создании приемлемых условий для применения радикального хирургического вмешательства резекционного типа по срочным (вынужденным) показаниям. Регрессирующее течение ОГ отмечалось у 63 (75%) больных, прогрессирующее течение — у 21 (25%).

Применяли разные методы улучшения бронхиального дренажа. Среди них наиболее эффективными оказались: пункции гнойных полостей с введением антибиотиков и антисептиков, дренирование внутрилегочных полостей. У 19 больных перед дренированием произведена абсцессоскопия. У 15 обнаружены секвестры или сгустки фибрина, которые удалялись через широкую трубку троакара. Полное отторжение гноя и улучшение бронхиального дренажа достигнуто у 63 (75%) больных.

При сформировавшейся РГ отмечался только один вариант клинического течения — прогрессирующий. Оказалось, что излечение РГ невозможно без удаления морфологического субстрата болезни. Определение сроков предоперационного лечения при РГ диктуется быстротой прогрессирования и состоянием второго легкого.

Пулмонэктомии произведены 14 (73,7%) больным. У 5 (26,3%) — хирургическое вмешательство было применить невозможно. Из 14 оперированных излечение достигнуто у 11 (57,9%).

Из 800 больных с ОГДЛ у 109 (13,6%) наблюдались эмпиема (34) или пиопневмоторакс (75). При ОГД эти осложнения отмечены у 9,8%, при РГД — у 28,3%, при ОГ — у 16,7%.

Нами отмечено, что у больных с пиопневмотораксом, при условии своевременного дренирования, быстрее достигается рубцевание деструкций в легком, чем у больных с аналогичными легочными процессами без пиопневмоторакса. Мы связали это с тем, что активная непрерывная аспирация через дренажи приводит к быстрому удалению гноя не только из плевральной полости, но и из внутрилегочных полостей, сооб-

шающихся через бронхоплевральные свищи с плевральной полостью. В связи с этим сделан вывод о нерациональности эндобронхиальной окклюзии, применяемой для ускорения расправления легкого, до полного отторжения гноя из внутрилегочных полостей.

Радикальные резекции в остром периоде течения болезни произведены у 57 (7,1%) больных. Из них умерли 5 (8,7%). Повторные операции были необходимы у 11 (17,5%). У 9 из них после пульмонэктомии, произведенной по поводу гангрены, возникли бронхоплевральные свищи. После открытой санации плевральной полости им производилась трансплевральная реампутация главного бронха из заднебокового доступа, который позволял выделить культю главного бронха без выделения сосудов корня легкого и одновременно произвести торакопластику.

В результате комплексного лечения полное излечение достигнуто у 359 (44,9%); клиническое излечение — у 351 (43,9%); хроническая гнойная деструкция возникла у 53 (6,6%); летальный исход наступил у 37 (4,6%).

Из 351 больного с клиническим излечением к концу курса лечения у 116 (33%) отмечалась остаточная полость (ОП) в легком. В течение 3—12 мес. после выписки из стационара полости зарубцевались у 63 (54,2%). ОП без признаков нагноения сохранялась у 36 (31%), хроническая гнойная деструкция развивалась у 17 (14,7%).

В сроки от 3 мес до 1 года после окончания лечения ОГДЛ прооперировано 20 больных с гигантскими ОП. Им произведены органосохраняющие хирургические вмешательства. Показанием к операции считали наличие большой ОП, расположенной в вентилируемой доле, при отсутствии вторичных бронхоэктазов.

Сущность разработанной нами органосохраняющей операции заключается в иссечении наружной стенки ОП, ушивании на протяжении бронхов, дренирующих ОП (авт. свид. № 1426554, 1.06. 1988 г.), удалении паритетальной плевры. При этой операции функционирующие участки легкого не теряются. Плеврэктомия необходима для создания условий к быстрой облитерации плевральной полости и предотвращения прорывания швов на дренировавших ОП бронхах. Ни в одном случае реканализации бронхов не отмечено.

Хроническая гнойная деструкция легких (ХГДЛ) в ранние и отдаленные сроки возникла у 70 (8,7%) больных. Наблюдались два патогенетических варианта развития ХГДЛ.

Первый вариант широко известен и связан с неблагоприятными особенностями течения ОГДЛ, среди которых основными являются: плохой бронхиальный дренаж, большие размеры деструкций, большая протяженность гнойно-некротического процесса, трудно поддающиеся нарушения реактивности организма. При таком варианте ХГДЛ развивается из острого процесса через 5—8 нед от начала лечения. Мы наблюдали этот вариант у 53 (75,7%) из 70 больных.

Патогенез ХГДЛ у 17 (24,3%) больных был иным. Она развивалась у лиц, выписанных с клиническим излечением (фиброз, ОП среди фиброза, нарушение регионарной вентиляции). При повторной госпитализации

у всех 17 выявлялись клинико-рентгенологические признаки ХГДЛ на месте ОП. При бронхоскопии в ранее пораженных сегментах выявлялся локальный гнойный эндобронхит, при бронхографии — вторичные бронхоэктазы. Прослеживалась прямая зависимость между развитием ХГДЛ и неполноценным излечением острого процесса. Нарушение регионарной вентиляции в фиброзно-измененной доле приводит к выключению важнейшего фактора самоочищения бронхов — кинетической энергии выдыхаемого воздуха. Нарушение самоочищения бронхов плохо вентилируемой доли приводит к скоплению в них слизи, инфицированию и развитию в этих бронхах локального хронического бронхита и вторичных бронхоэктазов. Из пораженных гнойным воспалением бронхов инфекция проникает в ОП и развивается ХГДЛ. Развившаяся по любому варианту ХГДЛ прогрессирует через постепенное распространение локального хронического бронхита и вторичных бронхоэктазов на бронхи соседних сегментов и долей и со временем бронхоэктазами поражаются все бронхи обоих легких. Учитывая наличие у всех 70 больных с ХГДЛ прогрессирующего локального хронического бронхита и вторичных бронхоэктазов, мы стремились к проведению ранних хирургических вмешательств резекционного типа с целью устранения ХГДЛ.

У всех 70 больных полость локализовалась в пределах одного—двух сегментов или одной доли. Но выявляемые на бронхограммах вторичные бронхоэктазы у 14 (20%) больных отмечались в соседней доле и у 13 (18,6%) — во втором легком. В связи с этим резекцию легкого оказалось возможным произвести у 52 (74,3%) больных. У 18 больных с учетом выявленного патогенеза проводилась систематическая бронхиальная санация курсами по 10—14 дней каждые два месяца в процессе длительного диспансерного наблюдения. Из числа оперированных полное излечение отмечено у 37 (71,2%) больных, клиническое излечение — у 14 (26,9%), умер 1 (1,9%).

Таким образом, комплексная консервативная и хирургическая лечебная тактика с использованием разработанных методов, примененная у 800 больных с ОГДЛ адекватно клиническим формам и вариантам течения на протяжении всего срока наблюдения, позволили достичь полного излечения у 416 (52%), клинического излечения — у 328 (41%), хроническая гнойная деструкция не устранена у 18 (2,2%), летальный исход наблюдался у 38 (4,8%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский А.А., Конкер И.И., Эфендиев И.Х. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза абсцессов легких (обзор) // Хирургия. — 1986. — № 5. — С.141—147.
2. Колесников И.С., Лыткин М.И., Лесницкий Л.С. Гангрена легкого и пиопневмоторакс. — Л.: Медицина, 1987.
3. Колесов А.П., Королюк А.М., Кочеткова А.В. Клиника, диагностика и лечение анаэробных абсцессов легких и плеврита // Вестн. хир. — 1985. — № 1. — С.17—23.
4. Мильченко К.П., Ясыр С.Г., Билько И.П. Анаэробные бактерии в плевропульмональной патологии // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й. — Киев, 1990. — С.459.

Поступила 15.02.96.

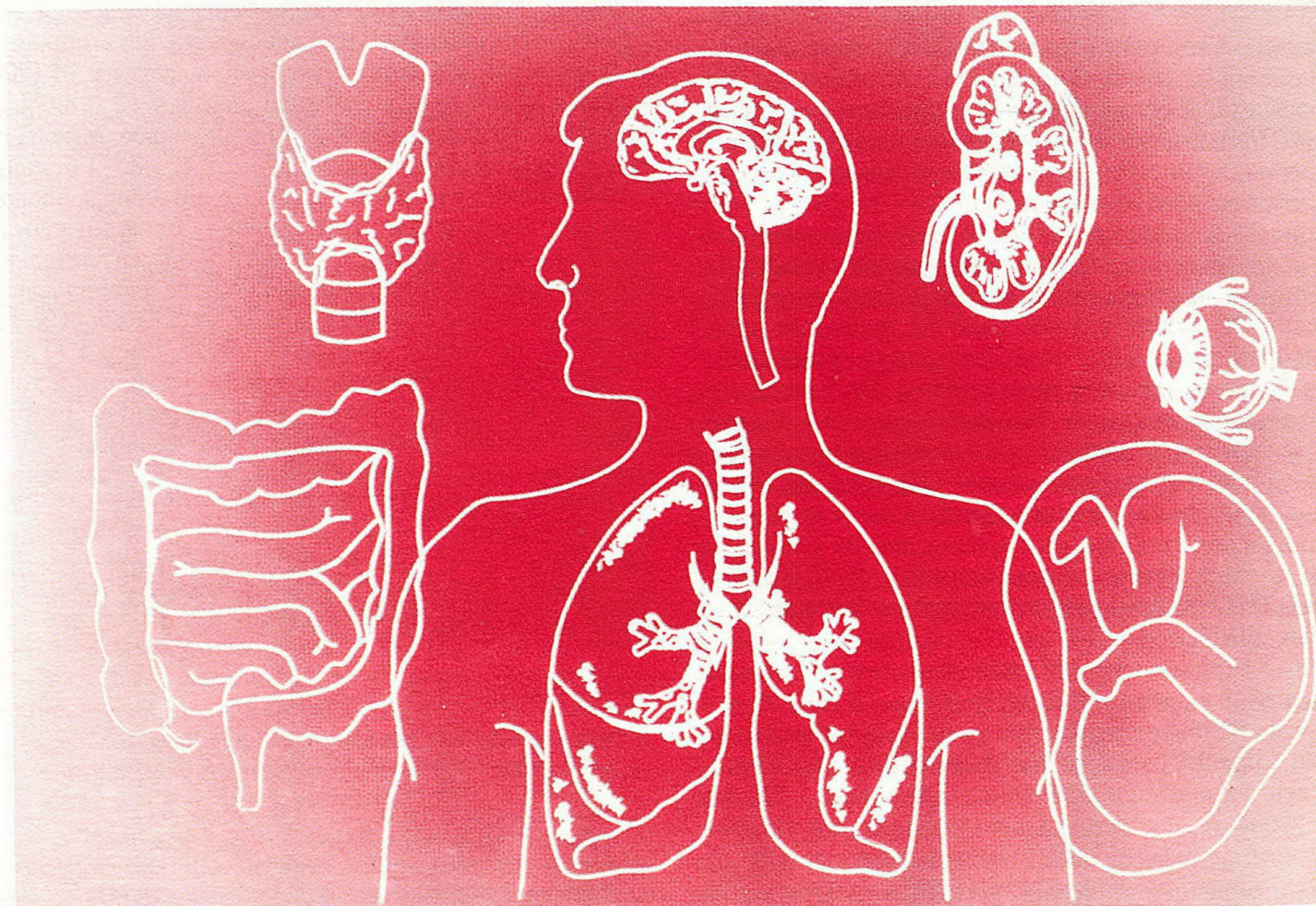
Целестон (бетаметазон)

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) 26-26-26.
Тел. в Екатеринбурге: (3432) 32-48-48.
Тел. в Самаре: (8462) 22-68-46.
Тел. во Владивостоке: (4238) 22-37-37.
Тел. в Воронеже: (0732) 27-66-85.

MACROPEN[®]

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 *B. 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 высокбезопасный 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

Г.Л.Гуревич

**ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОРРЕКЦИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С
РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В
СОВРЕМЕННЫХ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Минск

**THE EVALUATION OF DIFFERENT METHODS OF METABOLIC DISORDERS CORRECTIONS
IN SPREADING FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN MODERN RADIOECOLOGIC
CONDITIONS**

G.L. Gurevich

S u m m a r y

The efficacy of different treatment programmes using enterosorbent Polifepan, α -Tokopherol, L-Thyroxine and their combinations for wide-spreading pulmonary tuberculosis was studied in patients living in districts with radionuclear pollution. It was found that combined treatment with Polifepan and α -Tokopherol besides their antioxidative and antiatherogenic effects may normalise hormonal regulation by stimulation the basal secretion of thyroid hormones and testosterone and diminishing the stress reaction. The use of α -Tokopherol besides complimentary action lead to decreasing of peroxide lipid oxidative products and atherogenic factors.

Р е з ю м е

Изучена эффективность различных режимов патогенетической терапии с использованием энтеросорбента полифепана, α -токоферола, L-тироксина и их сочетанного применения у 134 больных с распространенными формами туберкулеза легких, проживающих на территориях с различной степенью загрязнения радионуклидами. Установлено, что курсовое назначение полифепана и витамина Е, помимо антиоксидантного и антиатерогенного эффектов, оказывает нормализующее воздействие на гормональную регуляцию, стимулируя базальную секрецию гормонов щитовидной железы и тестостерона и уменьшая стрессорную реакцию. Применение L-тироксина, кроме заместительного действия, приводит к уменьшению содержания продуктов перекисного окисления липидов и атерогенных факторов.

В последние годы в Республике Беларусь наблюдается отрицательный патоморфоз туберкулеза, проявляющийся возрастанием заболеваемости и смертности, резким утяжелением течения болезни, особенно выраженным на территориях, пострадавших от аварии на ЧАЭС [1,4]. Проведенные нами комплексные клинико-лабораторные исследования позволили установить, что ухудшение клинического течения заболевания сопровождается глубокими и стойкими нарушениями гомеостаза и, в частности, гормонпродуцирующей функции щитовидной железы (ЩЖ), антиоксидантной защиты, структурно-функционального состояния клеточных мембран, клеточного и гуморального иммунитета [1,6,7]. Традиционное антибактериальное лечение, проводимое у больных с распространенными формами туберкулеза легких, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, в 32—54% случаев не приводит к заживлению туберкулезных изменений и сопровождается возрастанием метаболических нарушений [1,6,7]. Отсутствие нормализации метаболических

параметров в процессе комплексной противотуберкулезной терапии диктует необходимость изыскания способов устранения нарушений гомеостаза организма и тем самым повышения эффективности проводимых лечебных мероприятий. На основании полученных результатов, у определенной категории больных туберкулезом легких целесообразным является включение в общепринятые схемы лечения лекарственных или иных терапевтических средств, направленных на повышение продукции тиреоидных и половых гормонов, антиоксидантного антиагрегатного и антиатерогенного потенциала организма, восстановление структурно-функционального состояния клеточных мембран.

Целью настоящей работы явилась апробация методов коррекции метаболических нарушений с помощью курсового назначения энтеросорбентов, антиоксидантных препаратов, L-тироксина и их сочетанного применения.

Под нашим наблюдением находились 134 больных в возрасте от 20 до 59 лет (105 мужчин и 29 женщин).

с распространенными формами туберкулеза легких, проживающих на территориях с различным уровнем радиоактивного загрязнения (от 5 до 30 Ки/км²) и 40 практически здоровых лиц (доноров) из "чистых" в радиоэкологическом отношении регионов. Среди обследованных больных у 98 был диагностирован инфильтративный, у 31 — диссеминированный и у 6 — фиброзно-кавернозный туберкулезный процесс, причем во всех случаях он был выявлен впервые. Также у всех больных определялись полости распада в легких (у 87 — множественные) и бактериовыделение (у 97, или 72,3%, оно выявлялось с помощью простой бактериоскопии и у 128 регистрировалось многократно). 38 больных с распространенными формами туберкулеза легких получали традиционную полихимиотерапию туберкулеза и составили контрольную группу (КГ) наблюдения, а остальные (составляющие экспериментальную группу — ЭГ) на этом фоне получали различные виды патогенетического лечения: энтеросорбцию (24), сочетанное назначение энтеросорбента с антиоксидантом (25), L-тироксин (21), а также комплексное применение вышеуказанных препаратов (25 больных). Распределение больных по группам проводилось методом случайного отбора. Все группы больных были сопоставимы между собой по возрастному-половому составу, соотношению клинических форм туберкулеза, характеру начальных проявлений заболевания.

В качестве энтеросорбента использован полифепан, полученный в центре сорбционных технологий Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей. Назначался больным в суточной дозе 0,7 г/кг, разделенной на три приема в первые дни после поступления больных в стационар. Курс лечения составлял 14 сут. Антиоксидантную терапию проводили с использованием α -токоферола по 1 капсуле (400 мг; ФРГ) ежедневно *per os* в течение 2 мес. L-тироксин применялся после 3 мес от начала комплексной противотуберкулезной терапии в течение 8 нед в суточной дозе 100 мг с учетом наблюдений С.И.Шарунова [10] и других исследователей о нецелесообразности назначения заместительной тиреоидной терапии на ранних стадиях туберкулезного процесса.

Для оценки гормонального гомеостаза у больных и здоровых лиц с помощью радиоиммунологических методов изучали содержание в плазме крови следующих показателей: тироксина (Т₄), общего (Т₃) и реверсивного трийодтиронина (rТ₃), тироглобулина (ТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), адренотропного гормона (АКТГ), кортизола, пролактина, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тестостерона. Значения гормональных показателей выражались в общепринятых единицах (в нмоль/л, в пмоль/л, в мед/л). Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови — диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида — МДА (в Е/мл), среднемолекулярных пептидов — СМ (в усл. ед.), а также уровень жирорастворимых антиоксидантов — α -токоферола (α -ТФ), ретинола (в мкмоль/л) и церулоплазмينا — ЦП (в мг/л) оценивали с помощью унифицированных спектрофотометрических и спектофлуориметрических мето-

дов [5,8]. С целью оценки степени выраженности атерогенных нарушений в организме рассчитывали холестеринные коэффициенты атерогенности (КА) липопротеинового спектра плазмы (сыворотки) крови по известной и модифицированной (КА_м) нами методике [3,11]. Кроме того, в крови обследуемых лиц определяли показатель скорости агрегации тромбоцитов (V_{агр.}), соотношение ХС и фосфолипидов (ФЛ) в мембране эритроцитов (ХС_{эп}/ФЛ_{эп}), показатель гемолиза эритроцитов (Г_{эп}) при 30-минутной экспозиции с использованием известных методических подходов.

Динамика основных биохимических, биофизических и иммунологических параметров у больных КГ в сопоставлении с донорами представлены в таблице.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии нормализации большинства метаболических показателей и их неблагоприятной динамике в процессе химиотерапии. Это касается прежде всего дефицита тиреоидных гормонов, ИРИ и тестостерона на фоне возрастания базальной секреции ТТГ, АКТГ и кортизола, что является достоверным проявлением гипотиреоидного состояния, полигландулярной недостаточности, стрессорной реакции со стороны надпочечников и нарушенной связи между периферическим и центральным звеньями гормональной системы [7,12]. Нарушения гормональной регуляции коррелировали с дефицитом жирорастворимых антиоксидантов и накоплением в крови продуктов ПОЛ, повышением скорости агрегации тромбоцитов и изменением структурно-функционального состояния мембран (возрастание соотношения ХС_{эп}/ФЛ_{эп} и снижение их устойчивости к гемолизу). Отсутствие положительной динамики лабораторных тестов сопровождалось и низкой эффективностью проводимой химиотерапии. Только у 18 из 38 больных данной группы к 6 мес лечения наступило прекращение бактериовыделения, а полости распада закрылись у 11 пациентов КГ.

Результаты лабораторного обследования больных ЭГ при поступлении в стационар не отличались от значений у КГ ($p>0,05$).

В результате курсового назначения полифепана у больных (ЭГ₁) к 2—3 мес химиотерапии наблюдалось значительное возрастание значений Т₄ (до $72,5\pm 4,92$ нмоль/л), Т₃ (до $0,889\pm 0,19$ нмоль/л), тестостерона (до $27,9\pm 6,8$ нмоль/л), устойчивости эритроцитов к гемолизу ($50,15\pm 4,69\%$) на фоне снижения базальной секреции ТТГ ($1,61\pm 0,54$ мед/л), АКТГ ($14,8\pm 3,66$ пмоль/л), содержания ДК ($1,64\pm 0,20$ Е/мл), СМ ($0,155\pm 0,019$ усл. ед.), ЦП ($153,5\pm 16,1$ мг/л), КА ($3,63\pm 0,95$), соотношения ХС_{эп}/ФЛ_{эп} в эритроцитах (до $0,883\pm 0,19$). Все эти показатели перестали достоверно отличаться от нормальных значений у доноров ($p>0,05$). Определенная нормализация под влиянием энтеросорбента наметилась в значениях ТГ, кортизола, пролактина, МДА, КА_м, которые вместе с тем продолжали достоверно ($p<0,05$) отличаться от здоровых лиц. Достоверные различия по отношению к КГ в этот период отмечались в содержании тестостерона, МДА, СМ, КА, КА_м ($p<0,05$) и ДК ($p<0,001$). Вместе с тем достигнутая коррекция нарушений гомеостаза под

Ведущий в мире антибиотик-макролид

КЛАЦИД

КЛАРИТРОМИЦИН



АББОТТ ЛАБОРАТОРИЗ США

Россия, Москва 123056, Грузинский переулок, 3, кв. 162.

Телефоны: (095) 254-1774, 254-6852, 254-4991. Факс: (095) 230-2462.

Динамика определяемых лабораторных показателей у больных КГ ($X \pm Sx$)

Метаболические показатели	Практически здоровые лица (доноры)	Больные туберкулезом легких (КГ)		
		При поступлении	Через 2—3 мес	Через 5—6 мес
T ₄	85,47±4,74	58,5±4,36*	62,2±3,87*	35,5±5,43*
T ₃	1,39±0,18	0,602±0,10*	0,737±0,13*	0,653±0,12*
ТГ	21,20±2,27	10,41±2,21*	9,91±2,44*	8,15±2,05*
ТТГ	1,04±0,15	1,68±0,43	1,75±0,27**	4,15±0,37*
гТ ₃	0,15±0,018	0,152±0,021	0,224±0,03**	0,194±0,016
T ₄ /T ₃	63,4±3,25	142,6±9,5*	105,8±12,0*	104,5±15,3**
Кортизол	649,7±81,4	1208,4±158,9**	1246,0±130,6*	1355,0±137,4*
АКТГ	3,98±0,87	23,4±7,89**	14,8±3,66**	14,16±3,31**
Пролактин	143,3±29,4	335,2±50,3*	465,4±56,8*	644,6±76,6*
ИРИ	176,3±19,6	90,5±18,2*	57,5±16,1*	76,7±17,6*
Тестостерон	42,6±4,1	15,8±4,13*	11,6±4,4*	15,3±4,2*
ДК	1,42±0,12	2,61±0,19*	2,47±0,18*	2,16±0,19*
МДА	0,24±0,01	0,41±0,018*	0,366±0,017*	0,309±0,021**
СМ	0,161±0,018	0,243±0,017*	0,235±0,021**	0,204±0,016
α-ТФ	12,96±1,23	5,342±0,72*	6,91±0,86*	7,86±0,93*
Ретинол	1,36±0,22	0,751±0,17**	0,950±0,29	1,175±0,33
ЦП	125,1±14,7	168,6±13,5**	178,4±15,8*	167,7±15,3**
ДК/α-ТФ	0,137±0,01	0,625±0,035*	0,374±0,030*	0,289±0,034*
МДА/α-ТФ	0,019±0,003	0,084±0,007*	0,056±0,0055*	0,044±0,0049*
КА	2,20±0,11	5,56±0,46*	7,23±0,78*	8,095±0,41*
КА _м	0,81±0,06	11,63±2,57*	9,92±2,72*	11,12±1,98*
V _{агр}	21,23±0,96	22,65±2,11	27,0±2,27**	25,95±2,45
ХС _{эп} /ФЛ _{эп}	0,79±0,11	1,125±0,11**	1,447±0,23**	1,313±0,15**
Г _{эп}	58,5±3,2	36,84±4,12*	44,65±4,47**	39,78±3,42*

П р и м е ч а н и е. ** и * — достоверность различия по отношению к практически здоровым лицам соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

влиянием полифепана оказалась нестойкой и после отмены препарата к 5—6 месяцам лечения у больных ЭГ₁ вновь регистрировались достоверные отклонения от нормальных величин со стороны T₄, T₃, ТТГ, тестостерона, ЦП, КА, Г_{эп}. Полученные в отношении воздействия полифепана результаты согласуются с полученными ранее данными об антиоксидантных, антиатерогенных и мембраностабилизирующих эффектах энтеросорбции при различных патологических состояниях [2,9].

Сочетанное назначение полифепана и α-токоферола (ЭГ₂) приводило к еще более выраженной, чем в подгруппе ЭГ₁, нормализации ряда метаболических и биофизических параметров у больных с распространенными формами туберкулеза легких. К 2—3 мес лечения в отличие от контрольной группы исчезли сдвиги по отношению к донорам в значениях T₄ (74,9±4,88 нмоль/л), T₃ (0,977±0,20 нмоль/л), ТТГ (1,40±0,59 мед/л), кортизола (993,8±180,4 нмоль/л), АКТГ (11,6±5,12 пмоль/л), тестостерона, ДК (1,55±0,19 Е/мл), МДА (0,225±0,023 Е/мл), СМ (0,165±0,023 усл.ед), α-ТФ (10,4±1,07 мкмоль/л) ДК/α-ТФ (0,146±0,028), МДА/α-ТФ (0,023±0,0047), КА (2,97±0,85), КА_м (1,84±1,03), V_{агр} (20,3±2,31), ХС_{эп}/ФЛ_{эп} (0,829±0,16), Г_{эп} (53,87±4,12).

Достоверные различия по отношению к больным КГ выявлялись в содержании T₄, тестостерона, СМ, α-ТФ, СМ в плазме крови, V_{агр}, тромбоцитов, соотношении ХС/ФЛ в мембране эритроцитов ($p < 0,05$); а также в уровнях ДК, МДА и значениях показателей ДК/α-ТФ, МДА/α-ТФ, КА, КА_м ($p < 0,001$).

По сравнению с группой больных, получавших один полифепан, в случае сочетанного с витамином Е приема энтеросорбента значительно больше показателей сохраняли нормальные значения и к 5—6 мес комплексной терапии. Это касалось T₃ (0,890±0,20 нмоль/л), ТТГ (2,12±0,65 мед/л), ДК, МДА, СМ, α-ТФ, ДК/α-ТФ (0,194±0,032), МДА/α-ТФ (0,031±0,0071), КА, КА_м (2,31±1,06), V_{агр}, ХС_{эп}/ФЛ_{эп} (0,958±0,18). Достоверно по отношению к больным КГ на данном этапе химиотерапии изменялись значения ТТГ, ДК/α-ТФ ($p < 0,05$), а также T₄, пролактина, КА и КА_м ($p < 0,001$). Вместе с тем на 5—6-м месяце лечения и для данной группы было характерно возрастание величины отклонения от нормальных значений ($p < 0,05$) отдельных показателей (кортизол, АКТГ, тестостерон).

У больных ЭГ₃, получавших при поступлении в стационар традиционную антибактериальную терапию, значения определяемых показателей гомеостаза к 2—3

мес лечения соответствовали динамике метаболических параметров у больных КГ, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между данными группами в указанный период наблюдения. После курсового назначения L-тироксина к 5—6-му месяцам пребывания больных в стационаре наблюдалось исчезновение характерных для больных КГ сдвигов в значениях КА ($4,07 \pm 1,21$), T_4 ($77,2 \pm 5,85$), T_3 ($1,220 \pm 0,23$), ТГ ($13,6 \pm 2,94$ мкг/л), ТТГ ($1,83 \pm 0,76$), T_4/T_3 ($61,6 \pm 13,23$) по отношению к донорам ($p > 0,05$). Достоверные различия между больными ЭГ₃ и КГ в этот период регистрировались в значениях T_3 , ТТГ, T_4/T_3 , КА ($p < 0,05$) и T_4 ($p < 0,001$).

В группе ЭГ₄ (на фоне последовательного назначения вышеуказанных патогенетических средств) к 2—3-му месяцам динамического наблюдения достоверные отклонения ($p < 0,05$) по отношению к донорам продолжали сохраняться в значениях кортизола, пролактина, ИРИ и ЦП. Достоверные различия по отношению к больным КГ выявлялись в величинах T_4 , ДК, СМ, α -ТФ, KA_m , V_{agr} , $XC_{ep}/\Phi L_{ep}$ ($p < 0,05$), тестостерона, МДА, ДК/ α -ТФ, КА ($p < 0,001$). К 5—6-му месяцам пребывания больных ЭГ₄ в стационаре только базальный уровень секреции кортизола и ИРИ отличался от нормальных значений у доноров ($p < 0,05$). Достоверные различия по отношению к больным КГ выявлены в значениях T_3 ($1,109 \pm 0,19$), ДК/ α -ТФ ($0,188 \pm 0,037$), KA_m ($4,62 \pm 2,36$), $XC_{ep}/\Phi L_{ep}$ ($0,891 \pm 0,17$) с уровнем вероятности $p < 0,05$, а также T_4 ($74,4 \pm 5,56$), ТТГ ($0,97 \pm 0,74$), пролактина ($270,1 \pm 88,5$), КА ($2,98 \pm 1,07$) с уровнем вероятности $p < 0,001$.

Нормализация метаболических параметров сопровождалась более высокой эффективностью проводимого лечения. Все больные ЭГ₄ отмечали хорошую переносимость патогенетического лечения и противотуберкулезных препаратов. Так же, как в группах ЭГ₁ и ЭГ₂, у данной категории больных в течение 2 нед значительно улучшилось самочувствие, исчезли проявления туберкулезной интоксикации. В данной группе прекращение бактериовыделения к 6 мес лечения наблюдалось у 19, а полости распада закрылись у 16 из 25 больных, что значительно превышало эффективность лечения больных КГ.

Таким образом, комплексное и последовательное назначение больным с распространенными формами туберкулеза легких патогенетических средств: полифепана, витамина Е и L-тироксина повышает эффективность противотуберкулезных препаратов и оказывает более выраженный нормализующий эффект на метаболические параметры, чем изолированный прием

каждого из препаратов. При этом выявлено потенцирующее влияние и перекрестное действие применяемых патогенетических методов коррекции метаболических нарушений. Так, установлено нормализующее влияние курсового применения энтеросорбента и антиоксиданта на гормональную регуляцию (стимуляция секреции гормонов щитовидной железы и тестостерона, уменьшение стрессорной реакции со стороны гипоталамо-надпочечниковой системы). С другой стороны, заместительная терапия L-тироксином оказывала выраженные в различной степени антиоксидантный и антиатерогенный эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамовская А.К., Гуревич Г.Л., Ломако М.Н. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания в условиях современной экологической ситуации // *Здравоохран. Беларуси.*— 1992.— № 3.— С.15—20.
2. Андрейчин М.А., Гебеш В.В., Гнатюк М.С. и др. Энтеросорбция: достижения, проблемы, перспективы // *Врач. дело.*— 1991.— № 9.— С.12—19.
3. А.с. 1138131 СССР. Способ диагностики атеросклероза у больных пневмониями / Камышников В.С., Колб В.Г., Ломако М.Н., Гуревич Г.Л. // *Открытия.*— 1985.— № 5.— С.18.
4. Борщевский В.В., Калечиц О.М. Новые подходы к организации противотуберкулезной работы среди детей и взрослых в современной радиоэкологической ситуации // *Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медикопсихологическая реабилитация пострадавших: Сборник материалов 4-й международной конф.*— Минск, 1995.— С.114—115.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофлуориметрическое определение содержания гидроперекисей в плазме крови // *Лаб. дело.*— 1983.— № 3.— С.33—35.
6. Гуревич Г.Л., Колб В.Г., Камышников В.С., Zubовская Е.Т. Липиды и липопротеины у больных туберкулезом легких, проживающих на территориях с различным радиационным фоном // *Современные аспекты фтизиопульмонологии.*— Минск, 1994.— С.82—88.
7. Гуревич Г.Л., Абрамовская А.К., Шерстюк Г.В., Грозовская М.С. Особенности гормональной регуляции у больных туберкулезом легких в неблагоприятных радиоэкологических условиях // *Здравоохран. Беларуси.*— 1994.— № 8.— С.27—30.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. *Справочник по клинической химии.*— Минск: Беларусь, 1982.
9. Шаврова Е.М., Солодовникова Ф.Н., Хмара И.М. и др. Использование энтеросорбента "Ваулен" в комплексном лечении аутоиммунного тиреоидита // *Чернобыльская катастрофа: прогноз, профилактика, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших: Сборник материалов 4-й международной конф.*— Минск, 1995.— С.156—160.
10. Шарунов С.И. Гормональные воздействия на клинико-функциональные признаки фиброза при лечении туберкулеза легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1988.
11. Ika S. // *Zschr. inn. Med.*— 1962.— Bd 17, № 2.— S.82—83.
12. *Endocrinology and Metabolism* / Ed. P. Felling. 2-nd Ed.— New York: McGraw-Hill Book Company, 1987.

Поступила 15.02.96

*З.В.Лавор, Л.Г.Борткевич, Е.Ф.Конопля, О.Н.Якубеня, З.А.Рожкова,
Ж.А.Голенко, И.С.Петрович, М.Г.Поплыко, И.М.Лаптева*

ВЛИЯНИЕ НИЗКОДОЗОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Институт радиобиологии АН РБ, Минск

INFLUENCE OF LOW-DOSE IRRADIATION ON INFLAMMATORY MECHANISMS IN CHRONIC LUNG DISEASES

*Z.V.Lavor, L.G.Bortkevich, E.F.Konoplja, O.N.Yakubenja, Z.A.Rozhkova, Zh.A.Golenko, I.S.Petrovich,
M.G.Popliko, I.M.Lapteva*

S u m m a r y

The increased radiation level after Chernobyl catastrophe changed the structure of morbidity in Belarus and also influenced on pathogenesis and clinical features of internal diseases. We compared the peculiarities of pulmonary tuberculosis and chronic lung diseases in two groups: in patients having been exposed to irradiation (Chernobyl catastrophe liquidators and inhabitants in radionuclide polluted territories) and in non-exposed patients (inhabitants of Minsk and Minsk district). For the first group in patients with pulmonary tuberculosis there was rise in disease severity with tendency to chronisation, more frequent complications such as bronchial tuberculosis and non-specific bronchitis, antituberculosis drug resistance, prolonged hospital stay and in some cases diseases progressed resulting in patients deaths. In patients with chronic pulmonary diseases after radiation exposure the exacerbations were 1.5 times greater comparing with second group. We considered that one of reasons for pathomorphosis of lung diseases may be functional alteration of monocytes and alveolar macrophages, in particular changes in production tumor necrosis factor (TNF). In first group of patients with pulmonary tuberculosis the spontaneous synthesis of TNF was activated, but induced synthesis was reduced; there were also increased level of monokines and reduced level in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). In patients with chronic lung diseases the activation of spontaneous synthesis of TNF and reduction of induced synthesis of TNF were more significant. In patients with chronic lung diseases living in radionuclide polluted territories the decreased level of TNF in BALF was revealed. The disorders of TNF synthesis and its contents in biological fluids correlated with clinical course of diseases.

Р е з ю м е

Повышение радиационного фона вследствие аварии на ЧАЭС внесло изменения не только в структуру заболеваемости в Республике Беларусь, но и в патогенез и клинические проявления ряда болезней. Нами проанализированы особенности течения туберкулеза и хронических болезней органов дыхания у облученных ионизирующим излучением (ликвидаторы аварии на ЧАЭС и жители загрязненных радионуклидами территорий) и необлученных (жители Минска и Минского района) больных. Обнаружено, что у облученных больных туберкулезом легких имело место утяжеление процесса с тенденцией к хронизации, увеличение количества осложнений в виде туберкулеза бронхов и неспецифических эндобронхитов, появление резистентности к противотуберкулезным препаратам, удлинение сроков стационарного лечения, а в отдельных случаях склонность к прогрессированию со смертельным исходом. У больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) воздействие радиационного фактора привело к учащению в 1,5 раза обострений. Одной из причин патоморфоза болезней органов дыхания явилось изменение функций моноцитов и альвеолярных макрофагов, в частности продукции фактора некроза опухолей — альфа (ФНО). У облученных больных туберкулезом активизирован спонтанный и снижен индуцированный синтез ФНО, увеличено содержание активных молекул монокина в плазме крови и существенно снижено в трахеобронхиальном смыве. У больных хроническими болезнями органов дыхания повышение спонтанного и снижение индуцированного синтеза ФНО выражено более значимо. У жителей загрязненных радионуклидами территорий, больных ХНЗЛ, обнаружено низкое содержание ФНО в трахеобронхиальном смыве. Нарушение синтеза и содержания в биологических жидкостях ФНО коррелировало с выраженностью клинических симптомов.

Ситуация, сложившаяся в результате аварии на Чернобыльской АЭС, характеризуется распространением радиоактивного загрязнения на обширных территориях при значительном колебании его степени и спектра. Загрязнение внешней среды продуктами ядерного деления даже при небольшой мощности дозы внешнего облучения создало условия для длительного поступления радионуклидов в организм людей пищевым и ингаляционным путями. Экологическая обстановка последних лет, отягощенная снижением социально-экономического уровня жизни населения, привела к ухудшению эпидемиологической ситуации в Республике Беларусь по туберкулезу и неспецифическим воспалительным болезням органов дыхания [3]. Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания в постчернобыльский период имеет тенденцию к росту. Показатель заболеваемости всеми формами туберкулеза в 1995 г. составил 43,8 на 100 тыс. населения и увеличился по сравнению с 1994 г. на 3,8%. В различных регионах республики этот показатель колеблется от 31,7 до 60,0 на 100 тыс. в наиболее загрязненной радионуклидами ЧАЭС Гомельской области. Участились случаи тяжелых форм туберкулеза с деструкцией и бактериовыделением. Увеличились заболеваемость и смертность от генерализованного туберкулеза. Нарастание числа штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам, привело к снижению эффективности лечения, что наиболее существенно проявилось на загрязненных радионуклидами территориях. В структуре ХНЗЛ преобладают хронические бронхиты и эмфизема легких (до 80%). За последние 10 лет отмечена тенденция нарастания распространения бронхиальной астмы. Среди взрослых и подростков заболеваемость бронхиальной астмой в 1994 г. составила по республике 410,9 на 100 тыс.; в Гомельской области этот показатель на 29,7% выше. Смертность от ХНЗЛ составила 48,5 на 100 тыс. В других странах этот показатель колеблется от 25 до 35 на 100 тыс. Вследствие хронического бронхита и эмфиземы смертность составила 42,5, бронхиальной астмы — 5,7 на 100 тыс. Более высокие показатели зарегистрированы в регионах с повышенным радиационным фоном. Анализ клинического течения болезней органов дыхания у больных, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами ЧАЭС, а также у принимавших участие в ликвидации этой аварии, свидетельствует о патоморфозе, значение в формировании воспалительного очага имеют синтезируемые моноцитами/макрофагами провоспалительные медиаторы, а именно фактор некроза опухолей — альфа (ФНО), интерлейкины (ИЛ) 1,6,8, гамма-интерферон, колоние-стимулирующие факторы М-КСФ, Г-КСФ, ГМ-КСФ и группа хемоаттрактантов для макрофагов, гранулоцитов и лимфоцитов [1]. ФНО является полифункциональным эндогенным регулятором иммуногенеза и воспаления. Его участие в эффекте воспаления осуществляется как через механизмы центральной регуляции (температурная реакция, болевой синдром, воздействие на синтез гормонов), так и местно (активация адгезивных молекул, формирование воспалительного очага,

влияние на микроциркуляцию) [9]. Известно, что микробактерии способны ингибировать продукцию ФНО и гамма-интерферона, нарушая при этом формирование воспалительной реакции [7—9]. В экспериментах на мышцах, у которых отсутствует ген рецептора ФНО, обнаружена их высокая смертность от инфекционных агентов [6]. Объяснение этому факту следует искать в том, что воспаление способствует деструкции патогена и лизису, в первую очередь, инфицированных клеток. Кроме того, ФНО участвует в формировании инфекционных гранулем, локализуя при этом инфекционный очаг [5].

Цель настоящего исследования состояла в сравнении клинического течения и иммунопатогенетических показателей у облученных малыми дозами ионизирующего излучения (ИИ) и необлученных больных туберкулезом и хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Нами проанализированы результаты исследований 70 больных хроническими заболеваниями органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ ПиФ МЗ РБ. Среди обследованных больных в возрасте от 14 до 75 лет лиц мужского пола было 48 (68,5%), женского — 22 (31,5%).

Всем больным проведено комплексное обследование, включавшее методы обязательного диагностического минимума, а также дополнительные и факультативные исследования, принятые во фтизиопульмонологической клинике. Всем больным выполнялась бронхофиброскопия (БФС) под местной анестезией бронхофиброскопом BF-P20 фирмы "Olympus" (Япония). Исследования проводили натошак. За 30 мин до БФС парентерально вводили 1 мл 0,1% раствора сернокислого атропина и 1—2 мл 1% раствора димедрола. Местную анестезию проводили 2% раствором лидокаина или 2,5% раствором тримекаина (доза не превышала 400 мг).

Диагностический субсегментарный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) во время БФС выполнен у 70 больных, у 10 больных дважды. Дистальный конец бронхоскопа устанавливали в устье сегментарного бронха средней доли, затем через аспирационный канал бронхофиброскопа в субсегментарный бронх инстиллировали 20 мл изотонического раствора хлорида натрия, подогретого до 37°C. Поступающую из просвета бронха жидкость, являющуюся бронхоальвеолярным смывом (БАС), аспирировали через канал бронхофиброскопа в силиконовые стаканчики. Инстилляцию и аспирацию повторяли 4—5 раз. Для исследования использовали вторую и последующие порции. Во время исследования оценивали бронхоскопическую картину с выделением эндобронхиальной патологии: активного туберкулеза бронхов, посттуберкулезных остаточных изменений, 5 видов неспецифических эндобронхитов (катального, катарально-гнойного, гнояного, атрофического, гипертрофического). Больные обычно переносили исследования без каких-либо осложнений. Лишь у 3 пациентов с астматическим бронхитом после БАЛ развился легкий бронхоспазм, купированный ингаляцией 1—2 доз беротека.

ФНО определяли в супернатантах культур клеток цельной крови для оценки монокинсинтезирующей активности моноцитов и макрофагов, в плазме крови, в трахеобронхиальном смыве и бронхоальвеолярной жидкости. Кровь у больных забиралась методом пункции вены локтевого сгиба и в стерильных условиях по 0,2 мл вносилась в ячейки культурального 24-луночного планшета с 1,8 мл полной культуральной среды (ПКС), состоящей из RPMI-1640 ("Serva") с 10% инактивированной эмбриональной сыворотки, 10 мМ НЕРЕС, 2 мМ глутамина, 70 мкг/мл гентамицина и 50 ЕД/мл гепарина (исходная среда). Моноцит-макрофагальная популяция клеток стимулировалась протеином А *Staphylococcus aureus* Cowan 1 с целью индукции синтеза ФНО. Инкубация клеток продолжалась 96 ч при температуре 37°C в 5% атмосфере CO₂. После этого супернатанты отделяли центрифугированием. Исследование ФНО—альфа осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием системы моноклональных антител к различным эпитопам молекулы ФНО. Моноклональные антитела были предоставлены нам докт. Н.В.Петевка (НИИ гематологии и переливания крови). Первые, так называемые посадочные, моноклональные антитела разводились адсорб-

ционным 0,1 М NaHCO₃ буфером pH до 10 мкг/мл. Разливались по 100 мкл на лунку и инкубировались при +4°C 18 ч. Отмывание 96-луночного планшета производилось 0,3 М NaCl в 0,01 М фосфатном буфере, pH 7,5. Все разведения стандарта ФНО и конъюгатов осуществлялись в том же буфере с добавлением 1% БСА ("Reanal"). Стандарт ФНО рекомбинантный ("Ferment", Литва) разводился двукратным шагом от 4000 до 31 пг/мл. Стандарт и образцы биологических жидкостей вносились в лунки по 100 мл и инкубировались при комнатной температуре в течение 40 мин на встряхивателе. После отмывания в лунки планшета вносили биотилинизированные моноклональные антитела, разведенные 1:2000 по 100 мкл. Через 40 мин содержимое выливалось. В отмытые лунки добавлялся конъюгат стрептовидин-пероксидазы в разведении 1:2000, после чего повторялась инкубация на встряхивателе. Индикаторный раствор состоял из 0,4 мг/мл ортофенилендиамина в 0,1 М цитратном буфере pH 4,7 и 0,01% перекиси водорода. Реакция останавливалась 10% раствором серной кислоты. Учет реакции производился на фотометре "ИФКО-2" ("Лаботек", Латвия) при длине волны 492 нм.

Т а б л и ц а 1

Характеристика больных туберкулезом легких в 1-й и 2-й группах

Группа	Клинические формы	n	Наличие полости распада	Наличие бациллярности	Эндобронхиальная патология		Рентгенологические изменения		
					Туберкулез бронхов	Неспецифический бронхит	Односторонние	Двусторонние	2 легочные доли
1a	Инфильтративная	12	10	6	8	4	7	5	2
	Диссеминированная	2	2	2		1		2	2
	Фиброзно-кавернозная	1	1	1				1	1
	Цирротическая	1	2	1		2		2	
	Туберкулема	2				1	2		
	Всего:								
	абс.	19	15	10	8	8	9	10	5
	%		78,9	52	42,1	42,1	47,3	52	26
1б	Инфильтративная	3	1	2		1	2	1	
	Фиброзно-кавернозная	1	1	1		1		1	
	Туберкулез бронхов	1			1				
	Туберкулез почек	1			1				
	Всего:								
	абс.	6	2	3	2	2	2	2	
	%		33,3	50	33,3	33,3	33,3	33,3	
2	Инфильтративная	10	9	5	2	6	9	1	
	Очаговая	4					2	2	1
	Туберкулема	2	2	1	1		2		
	Туберкулез бронха	3			3				
	Всего:								
	абс.	19	11	6	6	6	13	3	1
	%		57,8	31,5	31,5	31,5	81,2	18,7	6,2

Т а б л и ц а 2

Характеристика спонтанного и индуцированного синтеза ФНО моноцитами в культуре клеток цельной крови больных туберкулезом легких, облученных и необлученных жителей Беларуси

Группы обследованных людей	Спонтанный синтез ФНО, пг/мл	Индуцированный синтез ФНО, пг/мл
Больные туберкулезом ликвидаторы аварии на ЧАЭС	100,7 ± 12,3**	100,7 ± 12,3
Больные туберкулезом жители Минского района и Минска	15,73 ± 1,5*	106,7 ± 13,5
Группа сравнения	11,23 ± 2,15	94,5 ± 7,26

П р и м е ч а н и е. По отношению к группе сравнения * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

В соответствии с целью исследования больные были разделены на три группы:

- 1-я — группа больных туберкулезом или хроническими болезнями органов дыхания нетуберкулезной этиологии (ХНЗЛ) с отягощенным радиационным анамнезом (ликвидаторы, жители загрязненных радионуклидами после аварии на ЧАЭС регионов) — 35 человек;
- 2-я — группа больных туберкулезом или ХНЗЛ, постоянно проживающих в Минске — 25 человек;
- 3-я — группа сравнения — жители Минска после излечения от туберкулеза.

Из общего числа больных 1-й группы выделены две подгруппы:

- 1а — ликвидаторы, больные хроническими болезнями органов дыхания, — 25 человек; из них с туберкулезом легких — 19, с ХНЗЛ — 6.
- 1б — больные, проживающие в загрязненных регионах, — 10 человек; из них с туберкулезом легких — 6, с ХНЗЛ — 4 человека.

Характеристика больных туберкулезом в 1-й и 2-й группах представлена в табл.1.

При сопоставлении клинико-рентгенологических данных в обеих группах установлено, что туберкулез более тяжело протекал в 1а группе (ликвидаторы, больные туберкулезом), деструктивные изменения в легких имели место у 78,9% больных, микобактерии туберкулеза обнаружены у 52%, осложнения специфическим эндобронхитом у 42,1%, неспецифическим эндобронхитом у 42,1%. Во 2-й группе (больные туберкулезом жители Минска) показатели были соответственно 57,8, 31,5, 31,5, 31,5%.

Рентгенологические изменения в легких у ликвидаторов, больных туберкулезом, с односторонним поражением были у 47,7%, двусторонним у 52%, в 26% случаев поражение распространялось на 2 легочных поля; во 1-й группе (больные туберкулезом жители Минска) соответственно: 81,2, 18,7, 6,25%.

Для излечения больных туберкулезом в 1-й группе требовалось больше времени, 3 мес лечились в стационаре только 21% больных, 7 мес и больше 31,5% (один больной лечился больше года и умер от прогрессирующего туберкулеза легких при полной резистентности к противотуберкулезным препаратам); во 2-й группе 3 мес лечились 47,3%, свыше 7 мес только 15,7% больных. У больных с ХНЗЛ не наблюдалось резких отличий в клиническом проявлении заболеваний, однако частота обострений отмечена в 1,5 раз чаще у ликвидаторов.

Таким образом, развитие и течение туберкулеза легких зависит от места проживания и степени воздействия радиационного фактора. У ликвидаторов наряду с увеличением заболеваемости наблюдалось утяжеление процесса с тенденцией к хронизации, увеличению количества осложнений в виде туберкулеза бронхов и неспецифических эндобронхитов, появлению резистентности к противотуберкулезным препаратам, удлинению сроков стационарного лечения, а в отдельных случаях — склонность к прогрессированию со смертельным исходом. У больных с ХНЗЛ степень воздействия радиационного фактора приводит к учащению обострений в 1,5 раза.

Способность ФНО активизировать хемотаксис макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, их цитотоксичность, усиливать синтез коллагена фибробластами, вызывать локальную или генерализованную гипертермию свидетельствует о выраженных провоспалительных свойствах этого медиатора. Поэтому нами изучено содержание ФНО в различных биологических средах, а именно в супернатантах культивируемых клеток крови, плазме крови, трахеобронхиальном смыве и бронхоальвеолярном экссудате. В табл.2 представлены данные, характеризующие продукцию ФНО моноцитами и в меньшей степени Т-хелперными лимфоцитами периферической крови больных туберкулезом. У больных — ликвидаторов последствий

Т а б л и ц а 3

Характеристика спонтанного и индуцированного синтеза ФНО моноцитами в культуре клеток цельной крови больных ХНЗЛ, облученных и необлученных жителей Беларуси

Группы обследованных людей	Спонтанный синтез ФНО, пг/мл	Индуцированный синтез ФНО, пг/мл
Больные ХНЗЛ ликвидаторы аварии на ЧАЭС	112,5 ± 18,4**	78,3 ± 6,7
Больные ХНЗЛ жители загрязненных радионуклидами территорий	85,0 ± 9,1*	95,0 ± 8,7
Больные ХНЗЛ жители Минского района и Минска	78,6 ± 6,3*	94,8 ± 9,2
Группа сравнения	11,2 ± 2,1	94,5 ± 7,2

П р и м е ч а н и е. По отношению к группе сравнения * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$.

Таблица 4

Концентрация фактора некроза опухолей—альфа (пг/мл) в плазме крови, трахеобронхиальном смыве и бронхоальвеолярном экссудате больных туберкулезом легких, облученных и необлученных жителей Беларуси

Группы обследованных людей	Плазма крови	Трахеобронхиальный смыв	Бронхоальвеолярная жидкость
Больные туберкулезом ликвидаторы аварии на ЧАЭС	433±46***	118,0±26,0**	324±46,0***
Больные туберкулезом жители Минского района	114,0±27,0***	177,0±33,0	238,0±24,0*
Группа сравнения	36,0±9,6	172,0±24,0	190,0±14,0

Примечание. По отношению к группе сравнения * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$.

аварии на ЧАЭС отмечается повышенный уровень спонтанного синтеза цитокина. Его концентрация в супернатанте почти в 10 раз превышает контрольные уровни. При туберкулезной инфекции у необлученных людей также отмечено нарастание спонтанного синтеза ФНО, но при индукции протеином А золотистого стафилококка у людей группы сравнения (3-я группа) наблюдалась восьмикратная активизация синтеза ФНО. У больных туберкулезом легких, необлученных людей, регистрировались те же закономерности, хотя интенсивность повышения синтетических процессов несколько ниже. Что же касается группы больных ликвидаторов, то активизации продукции ФНО не было.

У больных ХНЗЛ обнаружено повышение уровня спонтанного синтеза ФНО, более выраженное у ликвидаторов (табл.3). Состояние индуцированного синтеза различно для группы сравнения и больных людей. В 3-й группе синтез монокина под влиянием протеина А увеличился более чем в пять раз, а у больных ХНЗЛ ликвидаторов снизился ($p<0,05$), у жителей загрязненных радионуклидами регионов не изменился. Уровень активации синтеза ФНО у облученных больных людей оказался значительно ниже, чем в группе сравнения.

Концентрация ФНО в биологических жидкостях отражает степень участия этого провоспалительного медиатора в формировании локального воспалительного очага и проявлении генерализованных симптомов воспаления: повышения температуры тела, интоксикации, головной боли и др. У людей из группы сравнения в плазме крови выявлена нормальная концентрация

монокина. При туберкулезном процессе (табл.4) у необлученных людей наблюдалось ее повышение почти в три раза. Уровень ФНО в плазме крови больных туберкулезом ликвидаторов более чем в 10 раз превысил норму. Содержание фактора в трахеобронхиальном смыве у больных и клинически здоровых людей с неотягощенным радиоэкологическим анамнезом не различалось. У больных туберкулезом легких — ликвидаторов уровень молекул ФНО в бронхах был достоверно ниже контрольных значений. Совершенно иная ситуация зарегистрирована в бронхоальвеолярной жидкости: уровень ФНО у больных туберкулезом повышен, а у больных, подвергшихся воздействию радиационного фактора, выявлено двукратное повышение содержания цитокина.

Для сравнения получены результаты и проведен анализ содержания ФНО в таких же биологических жидкостях, но у больных с ХНЗЛ. Как видно из табл.5, в содержании фактора в плазме крови у этой группы больных имеются отличия от больных туберкулезом легких. Во-первых, у больных ХНЗЛ содержание ФНО в плазме крови несколько ниже, чем при туберкулезном процессе. Менее выражена и степень превышения содержания ФНО в плазме крови больных ХНЗЛ жителей Минска и Минского района и облученных больных. Во-вторых, в трахеобронхиальном смыве при неспецифических процессах в бронхах зарегистрировано высокое содержание молекул ФНО как у ликвидаторов, так и у необлученных больных. Обращает на себя внимание факт достоверного сни-

Таблица 5

Концентрация ФНО-альфа (пг/мл) в плазме крови, трахеобронхиальном смыве и бронхоальвеолярной жидкости больных ХНЗЛ, облученных и необлученных жителей Беларуси

Группы обследованных людей	Плазма крови	Трахеобронхиальный смыв	Бронхоальвеолярная жидкость
Больные ХНЗЛ ликвидаторы аварии на ЧАЭС	140,0±10,3***	443,0±32,0***	375,0±35,0***
Больные ХНЗЛ жители загрязненных радионуклидами территорий	105,0±8,3***	140,0±7,0*	500,0±46,0***
Больные ХНЗЛ жители Минского района и Минска	80,2±6,3**	365,0±36,0	234,0±29,0*
Группа сравнения	36,0±2,6	172,0±24,0	190,0±14,0

Примечание. По отношению к группе сравнения * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$.

жения содержания ФНО в трахеобронхиальном экссудате больных жителей загрязненных радионуклидами ЧАЭС территорий. В-третьих, в бронхоальвеолярной жидкости облученных и необлученных больных обнаружены высокие уровни ФНО, причем максимальное содержание монокина выявлено в БАЖ больных жителей загрязненных радионуклидами регионов Республики Беларусь.

Таким образом, при болезнях органов дыхания имеет место нарушение в синтезе ФНО, а именно, активизация спонтанного синтеза цитокина и снижение его индуцибельности под влиянием специфического индуктора при ХНЗЛ. Содержание ФНО в биологических жидкостях больных туберкулезом людей существенно повышено по отношению к группе сравнения только в плазме крови. У больных ХНЗЛ, наоборот, выявлено высокое содержание ФНО в бронхиальном содержимом и небольшое превышение нормы в плазме крови. При заболеваниях лиц, подвергшихся облучению радионуклидами ЧАЭС, имеют место значительные отклонения в системе синтеза и продукции ФНО. Так, у больных туберкулезом ликвидаторов на фоне значительного (в 5—6 раз) активированного спонтанного синтеза ФНО, отсутствует реакция на его специальную индукцию. У больных ХНЗЛ, длительно проживающих при повышенном радиационном фоне, и ликвидаторов аварии на ЧАЭС степень повышения спонтанного синтеза ФНО сравнима с таковой у необлученных людей с той же патологией, но реакция на индуктивный фактор — протеин А стафилококка — проявилась в парадоксальном виде, то есть не активацией, а снижением продукции цитокина. Содержание ФНО в биологических жидкостях больных туберкулезом людей существенно повышено в сыворотке крови. У больных ХНЗЛ, наоборот, выявлено высокое содержание ФНО в бронхиальном содержимом и небольшое превышение нормы в плазме крови. В бронхиальном содержимом больных туберкулезом ликвидаторов количество серологически активных молекул ФНО ниже нормы, а в альвеолярной жидкости — в 1,5 раза выше таковой у необлученных людей.

При ХНЗЛ у облученных людей в бронхиальном содержимом показатели концентрации ФНО имеют разную направленность: у ликвидаторов она достоверно превышает, а у жителей загрязненных районов — ниже таковых у необлученных больных с той же патологией. В альвеолярном экссудате повышение концентрации ФНО имело место в обеих группах облученных больных.

Полученные результаты в определенной степени объясняют клинические наблюдения о торпидности течения и об ухудшении эффективности терапии у облученных людей с патологией органов дыхания [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кевра И.К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме // Мед. новости. — 1995. — № 8. — С. 3—23.
2. Ородовская И.В. Иммунологический мониторинг больших групп населения, включая контингент лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
3. Степаненко Н.И., Борщевский В.В., Калечиц О.М. и др. Эпидемиология туберкулеза и меры по дальнейшему совершенствованию противотуберкулезной помощи населению Республики Беларусь // Современные аспекты фтизиопульмонологии. — Минск, 1994. — С. 9—13.
4. Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.В. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвующих в ликвидации аварии Чернобыльской АЭС // Пульмонология. — 1993. — № 4. — С. 20—23.
5. Amiri P., Locksley R.V., Parslow T.G. Tumor necrosis factor- α , testores granulomas and induces parasite egg-laying in shistosome — infected SCID mice // Nature. — 1992. — Vol. 356, № 12. — P. 604—607.
6. Gooding L.R. Virus proteins that counteract host immune defences // Cell. — 1992. — Vol. 7, № 1. — P. 5—7.
7. Marrak P., Kappler J. Subversion of the Immune System by Pathogens // Ibid. — 1994. — Vol. 76. — P. 323—332.
8. Sibly L.D., Hunter S.W., Brennan P.J., Krahenbuhl J.L. Meco-bacterial lipoarabinomannan inhibits gamma interferon-mediated action of macrophages // Infect. Immun. — 1988. — Vol. 56. — P. 1232—1236.
9. Strikter R.M., Kinkel S.L., Bone R.C. Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation // Crit. Care Med. — 1993. — Vol. 21, № 10. — P. 447—463.

Поступила 15.02.96.

*И.М.Лаптева, З.В.Лавор, Л.К.Суркова, Г.Л.Зубович, Н.В.Поночевная,
Н.Н.Полещук*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ ОБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА И СПОСОБЫ ЕГО КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

НИИ пульмонологии и фтизиатрии, НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ, Минск

DIAGNOSTIC CRITERIONS FOR SEVERITY OF BRONCHIAL OBSTRUCTION AND METHODS OF ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC BRONCHITIS

I.M.Lapteva, Z.V.Lavor, L.K.Surkova, G.L.Zubovich, N.V.Ponochevnaja, N.N.Poleshuk

S u m m a r y

The combination of bronchial asthma and chronic bronchitis is inevitable in old astmatic patients. The tolerance for sympatomimetic bronchodilators and small reverseability are the grounds for elaboration of optimal schemes of bronchodilatation therapy. The including of anticholinergic agents into medical programs allow to obtain improvement of bronchial conduction and decrease the use of sympatomimetics.

Р е з ю м е

Сочетание бронхиальной астмы и хронического бронхита неизбежно у пожилых астматиков. Толерантность к симпатомиметикам, малая обратимость бронхиальной обструкции являются предпосылкой для разработки оптимальных схем бронхолитической терапии. Включение в лечебную программу антихолинергических препаратов позволяет добиться улучшения бронхиальной проходимости на фоне снижения потребности в симпатомиметиках.

Несоответствие эпидситуации, связанной с бронхиальной астмой (БА), и достижений в разработках антиастматических препаратов явилось предпосылкой для поиска унифицированных подходов к фармакотерапии этого заболевания. Итогом проведенной работы стал Международный доклад [2], подготовленный ведущими экспертами по бронхиальной астме из 18 стран мира. Этот документ предложен в качестве основополагающей схемы ведения больного хронической астмой и рекомендован для применения в других странах с учетом местных условий и накопленного опыта работы с больными БА.

В Республике Беларусь БА болеют 50 тыс. человек, что составляет 0,5 на 100 тыс. населения. Статистический анализ обнаруживает высокий удельный вес среднетяжелых и тяжелых форм в структуре заболеваемости БА, что связано с поздней диагностикой и недостаточной эффективностью проводимых лечебных мероприятий [1]. В последние годы наметилась тенденция к росту заболеваемости, тяжелой инвалидности и смертности, связанных с БА. Изменился возрастной состав больных, увеличилось количество больных детей и лиц старше 50 лет. Чаще встречаются сочетания БА с воспалительными заболеваниями органов дыхания, в том числе с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ).

Необратимость бронхиальной обструкции, обусловленная ХОБ, нивелирует классические симптомы БА,

затрудняет диагностику и оценку лечения, является одной из причин его недостаточной эффективности [3]. Толерантность к бронхолитическим препаратам создает дополнительные трудности в лечении этих больных и требует новых подходов в разработках адекватных медикаментозных режимов [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение функционально-морфологических особенностей дыхательных путей и эффективности режимов бронхолитической терапии у больных БА с сопутствующим ХОБ. Исследование проведено у 30 больных среднетяжелой БА (1-я группа наблюдения) и у 50 — при сочетании среднетяжелой БА с ХОБ (2-я группа наблюдения). Средний возраст больных — 52 года, средняя продолжительность болезни — 8,5 года.

У всех больных дневные приступы удушья с частотой более двух раз в неделю сочетались с ночными и сопровождались хронической симптоматикой в межприступном периоде. Симптомы астмы были отягощены хроническим непродуктивным кашлем и одышкой с ограничением физической активности у 40% больных. Курили 50% больных. Группы наблюдения по составу больных были идентичными.

Для решения вопроса о роли инфекции в утяжелении обструктивного синдрома у больных БА и сопутствующим ХОБ проведены серологические исследования с использованием реакции торможения гема-

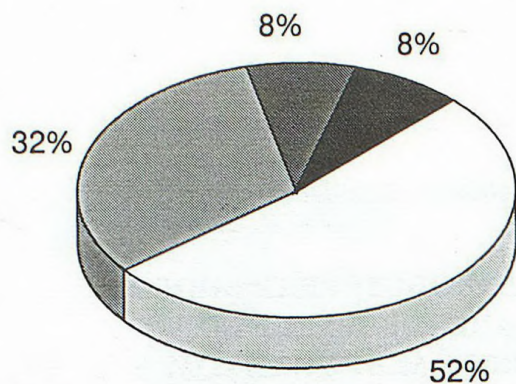


Рис.1. Структура вирусно-микоплазменной инфекции у больных БА с сопутствующим ХОБ.

гглютинации при нарастании титра антител в парных сыворотках в 4 раза и более в сочетании с реакцией иммунофлюоресценции при исследовании мазков из носа и зева и микроскопии мокроты. При этом были обнаружены различные комбинации вирусов респираторно-синцитиальной инфекции, парагриппа, адено-вирусов и микоплазмы (рис.1)



Рис.2. Биопсия бронха больного БА с сопутствующим ХОБ. Реснитчатые и бокаловидные клетки в участке воспаления. Бокаловидные клетки содержат крупные гранулы секрета, выбухают над поверхностью, реснитчатые клетки сохраняют нормальное строение. Сканирующая электронная микроскопия, $\times 20\,000$.

Бактериальная флора у 60% больных была представлена *Streptococcus pneumoniae*. Этиологическая значимость инфекционных возбудителей или их ассоциаций подтверждалась наличием интоксикационного синдрома разной степени выраженности у большинства (85%) больных. Наличие персистирующей вирусно-бактериальной инфекции свидетельствовало об иммунологическом дисбалансе, который усугублял течение воспалительного процесса при БА и ХОБ.

Важное значение в прогрессировании обструктивного синдрома при ХОБ и утяжелении течения симптомов БА имеют нарушения регенерации и дифференцировки эпителия слизистой оболочки бронхов и состояние стромы [5]. Мы провели прижизненные исследования бронхиальных биопсий у 7 больных БА с сопутствующим ХОБ, взятых во время диагностических бронхоскопий. Приготовление кусочков ткани для трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии осуществляли по общепринятой методике. Получали ультратонкие срезы, которые после окраски уранилацетатом с докраской цитратом свинца исследовали на электронном микроскопе JEM-100. Сканирующая электронная микроскопия обнаружила гипертрофированные бокаловидные клетки с крупными гранулами секрета в виде грибовидных выбуханий

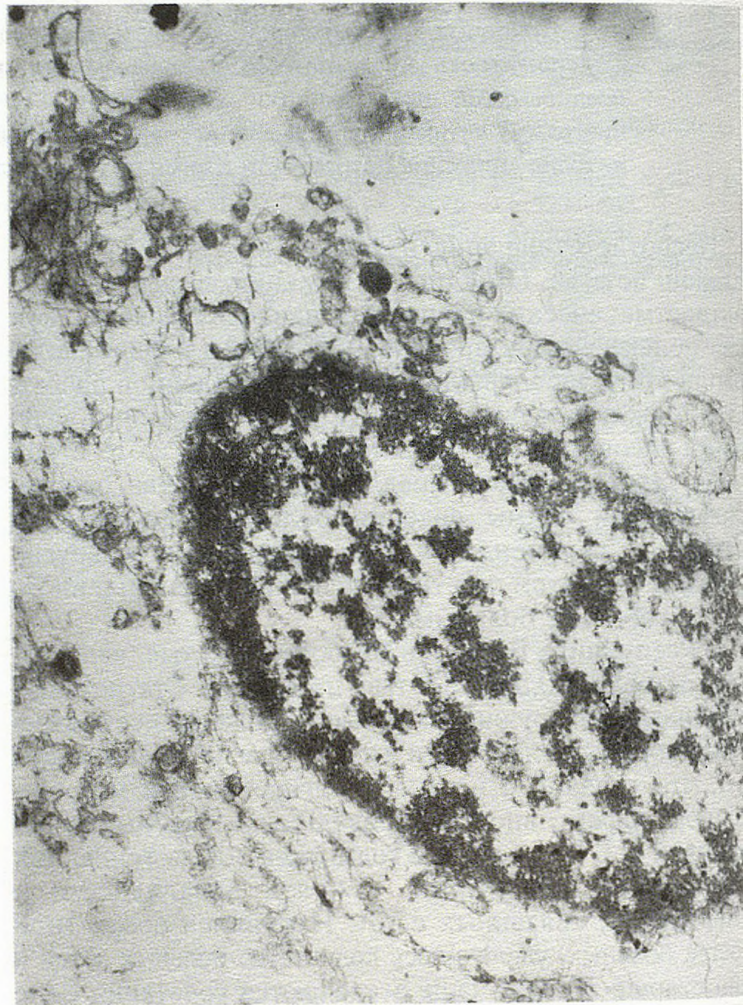


Рис.3. То же. Среди сурфактанта расположены отдельные дегенерирующие клетки; внутрицитоплазматические органеллы полностью отсутствуют. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 18\,000$.

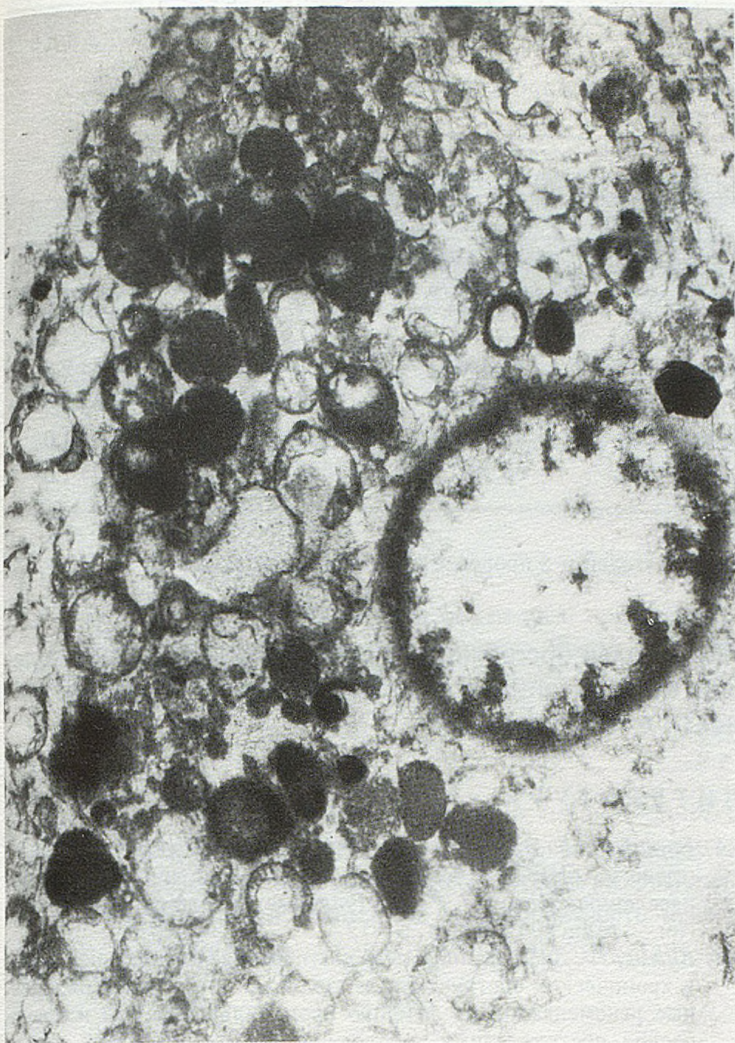


Рис.4. То же. Грубые дистрофические изменения в клетке с накоплением липидных вакуолей и полной гибелью митохондрий. Плазматические мембраны во многих участках разрушены. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 18\,000$.

(рис.2) над поверхностью слизистой оболочки бронхов и сохранение островков функционально активного реснитчатого эпителия.

При трансмиссионной электронной микроскопии обнаружены дегенерирующие клетки с опустошенной цитоплазмой (рис.3) в сурфактанте и дистрофические изменения в клетках глубокого слоя с полной гибелью митохондрий и разрушением плазматической мембраны (рис.4).

Исследования показали, что сочетание БА и ХОБ сопровождается феноменом взаимного отягощения, морфологическая картина имеет признаки эозинофильного и нейтрофильного воспаления. В то же время сохраняется функциональная активность структур мукоцилиарного клиренса, что делает возможным получение положительного эффекта от адекватной терапии.

Функциональные методы исследования органов дыхания включали оценку газового состава крови и состояния бронхиальной проходимости, в том числе и при мониторинге функции внешнего дыхания (ФВД). Исследования проводили на аппарате "Спироанализатор" (Япония), газоанализаторе AVL-510 (Дания) и с помощью пикфлоуметра у больных 1-й и 2-й групп

наблюдения до и после курса базисной терапии, назначенной соответственно клинико-функциональным критериям тяжести процесса (степень 3). Использовали противовоспалительные и бронхолитические препараты (режим: ингаляционный кортикостероид + ингаляционный симпатомиметик). Контрольные исследования проводились через 1 и 2 мес с разными лечебными режимами: с включением антихолинергических препаратов — ипратропиума бромид (группа А) и без них (группа Б).

Сравнение эффективности лечения с учетом данных клинического исследования и показателей ФВД обнаруживает их улучшение в обеих группах наблюдения. Достоверное улучшение $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и SaO_2 (табл.1) произошло в 1-й группе наблюдения на фоне положительного ответа на фармакологическую пробу с симпатомиметиком. У больных с сочетанными процессами показатели бронхиальной проходимости и насыщение крови кислородом не достигли нормальных значений. Проба с беротеком свидетельствовала о толерантности к симпатомиметикам и низкой обратимости бронхиальной обструкции. На этом фоне насыщение крови кислородом не достигло нормальных значений. С учетом остаточных клинико-функциональных изменений после купирования обострения была предложена ступенчатая схема контроля за состоянием больных с включением в группе с сочетанными процессами ипратропиума бромид. Динамическое наблюдение с анализом показателей ФВД (табл.2) при сочетанных процессах по-прежнему выявляет отрицательный ответ на симпатомиметик у больных обеих групп. На фоне сохраняющейся толерантности к симпатомиметикам в группе с включением в комплекс лечебных мероприятий ипратропиума бромид проис-

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей ФВД на фоне базисной терапии у больных БА (1-я группа) и при сочетании БА и ХБ (2-я группа)

Группа наблю- дения	Показатели	До лечения		После лечения	
		Исходные показатели	После пробы с беротеком	Исходные показатели	После пробы с беротеком
1-я	$ОФВ_1$	$59,0 \pm 2,8$	$84,0 \pm 2,9^*$	$85,0 \pm 2,9^{**}$	—
	$ОФВ_1/ЖЕЛ$	$62,1 \pm 2,7$	$75,0 \pm 2,8$	$83,9 \pm 2,7^{**}$	—
	PaO_2 , мм рт.ст.	$59,2 \pm 2,1$	—	$86,3 \pm 2,6^{**}$	—
	SaO_2 , %	$85,0 \pm 1,6$	—	$93,2 \pm 1,7^{**}$	—
	$PaCO_2$, мм рт.ст.	$37,0 \pm 0,7$	—	—	—
2-я	$ОФВ_1$	$53,1 \pm 2,6$	$57,2 \pm 2,5$	$60,1 \pm 2,6$	$65,1 \pm 2,6$
	$ОФВ_1/ЖЕЛ$	$59,2 \pm 2,7$	$62,0 \pm 2,7$	$62,0 \pm 2,7$	$63,6 \pm 2,8$
	PaO_2 , мм рт.ст.	$58,7 \pm 2,0$	—	$63,4 \pm 2,1$	—
	SaO_2 , %	$85,5 \pm 1,6$	—	$88,0 \pm 1,6$	—
	$PaCO_2$, мм рт.ст.	$36,5 \pm 0,6$	—	—	—

П р и м е ч а н и е. Одна звездочка — достоверность различий при проведении фармакологических проб; две — достоверность различий исходных показателей до и после лечения.

Динамика показателей ФВД в отдаленных наблюдениях у больных с ХБ в процессе ступенчатой терапии с применением ипратропиума бромид (А группа) и без него (Б группа)

Группа наблюдения	Показатели	Исходные величины		Отдаленные наблюдения			
		До пробы с беротеком	После пробы с беротеком	Через 1 месяц		Через 2 месяца	
				до пробы с беротеком	после пробы с беротеком	до пробы с беротеком	после пробы с беротеком
А	ОФВ ₁	60,2±2,6	65,0±2,6	68,0±2,7	72,8±2,7	76,8±2,5*	79,5±2,5
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	62,1±2,7	63,2±2,7	65,0±2,5	65,6±2,5	79,0±2,4*	79,2±2,4
Б	ОФВ ₁	63,1±1,7	62,8±1,7	65,5±1,2	67,0±1,2	68,2±1,0	68,0±1,0
	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	65,1±1,7	66,2±1,7	67,0±1,2	68,1±1,2	69,0±1,0	69,0±1,0

П р и м е ч а н и е. Звездочка — достоверность различий исходных показателей и в процессе отдаленных наблюдений.

ходит нарастающее улучшение показателей бронхиальной проходимости и к концу 2-го месяца лечения эти изменения достигают достоверных значений. Полученные данные свидетельствуют об эффективности антихолинергических препаратов и целесообразности их включения в комплекс лечебных мероприятий при выраженном обструктивном синдроме на фоне толерантности к симпатомиметикам.

Таким образом, сочетание БА и ХОБ, неизбежное у пожилых астматиков, представляет собой серьезную проблему как при выборе адекватной лечебной программы, так и при осуществлении контроля за ее эффективностью. Выраженные морфологические изменения с признаками эозинофильного и нейтрофильного воспаления, наличие персистирующей вирусной и бактериальной инфекции усугубляют состояние больных. Толерантность к симпатомиметикам, опасность их передозировки, малая обратимость бронхиальной обструкции являются предпосылкой для разработки оптимальных схем бронхолитической терапии.

Включение в лечебную программу антихолинергических препаратов позволяет добиться улучшения

показателей бронхиальной проходимости на фоне толерантности к симпатомиметикам и снижения потребности в их применении.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.В. Эпидемиология ХНБОД и организация пульмонологической помощи населению Беларуси // Актуальные проблемы пульмонологии. — Минск, 1995. — С.5—12.
2. Куммер Ф. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких. Современные рекомендации по лечению бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. арх.— 1996. — № 12. — С.66—71.
3. Чумаков А.А., Бойкова С.П., Попкова А.М., Игоница Н.П., Бойков К.А. Морфологические исследования бронхиальных биоптатов при хроническом бронхите до и после лечения // Арх. пат.— 1966. — № 6. — С.21—26.
4. International Consensus Report on Diagnosis and Management of asthma // Allergy.— 1992. — Vol.47, № 13. — P.1—61.

Поступила 16.02.96.

А.Д.Таганович

ИССЛЕДОВАНИЕ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ БИОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Кафедра биохимии Минского государственного медицинского института

THE BIOCHEMICAL METHODS OF INVESTIGATION OF LUNG SURFACTANT SYSTEM

A.D.Taganovich

S u m m a r y

Complex of modern biochemical approaches in study of lung surfactant content, composition and cell metabolism is analysed in the article. On the basis of received experimental results the advisability of investigation of the condensate of respiratory air as a substance, contained lung surfactant, is called in question.

Р е з ю м е

Анализируются биохимические методические подходы к изучению состава сурфактанта легких, содержание липидного, белкового его компонентов и показателей метаболизма сурфактанта в клетках — альвеолоцитах 2 типа и альвеолярных макрофагах. На основании результатов собственных исследований подвергается сомнению целесообразность исследования конденсата выдыхаемого воздуха в качестве материала, содержащего нативный сурфактант легких.

Сурфактантная система легких включает в себя внеклеточный материал, выстилающий поверхность альвеол — сурфактант, и клетки, принимающие участие в его метаболизме. Синтез сурфактанта происходит внутри эпителиальных клеток, выстилающих альвеолы и альвеолярные ходы, — пневмоцитов II типа (П-2). Механизм синтеза включает образование пластинок из содержимого матрикса за счет абсорбции предварительно сформированных в эндоплазматическом ретикулуме липидных мицелл. Местом хранения сурфактанта в П-2, одновременно из которого осуществляется его секреция, являются пластинчатые тельца. У человека и других млекопитающих сурфактант секретируется путем экзоцитоза. В этом процессе принимает участие актин микрофиламентов и микротубулы [51].

К настоящему времени ведущим механизмом обновления сурфактанта в альвеолах легких считается захват его с поверхности альвеол, последующее разрушение и реутилизация П-2 [14]. Вместе с тем в литературе приводятся морфологические и биохимические доказательства важной роли альвеолярных макрофагов в утилизации сурфактанта [5,19,35,50]. Полагают, что в тех ситуациях, когда имеет место избыточное образование сурфактанта или изменение функционального состояния клеток легких, макрофагам может принадлежать значительная доля в катаболизме сурфактанта. Таким образом, к достаточно четко установленным компонентам сурфактантной системы следует причислить сам сурфактант, П-2 и альвеолярные макрофаги.

Соответственно в исследовании сурфактантной системы наибольшее распространение получили две группы биохимических методов: 1) определение химического состава сурфактанта и сурфактантсодержащих структур, материала; 2) оценка показателей синтеза, секреции и катаболизма сурфактанта.

Методы определения состава сурфактанта

Общим методическим подходом выделения сурфактанта из легких для последующего изучения служит получение бронхоальвеолярного смыва (БАС) с последующим фракционированием [11,51]. Гистохимически на поверхности альвеол выявляют гипофазу, которая покрывается поверхностной пленкой, по виду напоминающей искусственные фосфолипидные мембраны. К сожалению, имеющиеся способы выделения сурфактанта из БАС не позволяют получить его в нативной форме. Поэтому анализу поддается состав суммарной сурфактантной фракции.

Сурфактант обычно содержит менее 20% белка. Основным липидным компонентом его является фосфатидилхолин (70—80% от общего количества липидов). Доля нейтральных в общем количестве липидов невысока и колеблется у различных видов млекопитающих от 9 до 22%. Наиболее значительный среди них в количественном отношении холестерин (меньше 10% от массы сурфактанта). Отличительной особенностью является и тот факт, что в составе фосфолипидов сурфактанта сравнительно много фосфати-

диглицерола (3—12%), а среди фосфатидилхолинов преобладает дипальмитоильная молекулярная форма (54—87%) [25,41,46].

Исходя из вышеизложенного, в анализе состава сурфактанта больше других используются методы количественного и качественного определения липидов, особенно фосфолипидов. Сначала проводят экстракцию липидов процедурой, впервые описанной *J. Folch et al.* [21], с различными модификациями [40]. В полученном экстракте определяют содержание общих фосфолипидов. Существуют различные способы оценки, но к наиболее устоявшимся и широко используемым следует причислить минерализацию аликвоты липидного экстракта в серной кислоте [1] или хлорной кислоте [47] с последующим проведением цветной реакции на фосфор [36,47]. Этот же метод является базовым для определения количества отдельных видов фосфолипидов, предварительно разделенных тонкослойной хроматографией (ТСХ).

Следует критически проанализировать методические подходы к анализу фосфолипидов. В некоторых лабораториях распространено использование для разделения липидов и фосфолипидов готовых пластинок, которые покрыты силикагелем, а в качестве скрепляющего агента служит крахмал. Поэтому после разделения фосфолипидов на фракции затруднен их количественный учет. Присутствие крахмала не позволяет произвести процедуру сжигания вследствие неизбежного его обугливания. В классическом варианте на стеклянные пластинки наносят взвесь, состоящую из силикагеля, гипса и воды [7]. Пластины готовят за 24 ч до нанесения липидов и активируют перед нанесением в течение 1 ч при +110°C [12]. Для разделения фосфолипидов на основные типы самым простым методом является одноэтапная одномерная ТСХ в системе растворителей хлороформ—метанол—вода [48]. Зоны на силикагеле, соответствующие той или иной идентифицированной фракции, становятся видимыми после окрашивания в парах йода. Затем их соскребают в стеклянные пробирки из пирексного стекла, добавляют кислоту и помещают в песчаную баню при температуре 180—200°C на период от 40 мин до 2 ч. В минерализованных пробах проводят цветную реакцию на фосфор.

В ряде случаев для количественного или полуколичественного определения фосфолипидов, разделенных на сорбентах с крахмалом, ввиду невозможности процедуры сжигания предпочтение отдают компромиссному приему. Липиды окрашивают прямо на пластинке фосфорномолибденовой кислотой или в парах йода с последующим денситометрированием окрашенных фракций. Для исследования сурфактанта такой способ едва ли может быть применен вследствие индивидуальных особенностей названных красителей. Йод обычно используется только для визуализации пятен на хроматограмме. Количественная оценка окрашенных им липидов невозможна по двум причинам. Он быстро возгорается, а ненасыщенные фосфолипиды окрашиваются им более интенсивно [1]. При опрыскивании хроматограммы фосфорномолибденовой кислотой и после-

дующем нагревании при 100—120°C не проявляются насыщенные жирные кислоты и их глицериновые эфиры, обнаруживается избирательная тропность красителя к веществам стероидной природы. С учетом преобладания полностью насыщенных молекулярных форм среди фосфатидилхолинов сурфактанта информация, полученная с помощью фосфорномолибденовой кислоты, не отражает ни действительного абсолютного содержания, ни процентного распределения фосфолипидов в его составе.

Для количественного учета фосфолипидов, разделенных ТСХ, приемлемы методы, основанные на денситометрическом сканировании окрашенных хроматограмм. Наиболее простым способом является проявление фракции после полного удаления растворителя с пластинки обрызгиванием из пульверизатора 50% раствором серной кислоты [17] и нагревания при 200°C в течение 80 мин. Нами был установлен именно такой минимальный срок нагревания пластинок в вышеуказанных условиях, когда происходило полное сжигание ненасыщенных и насыщенных липидов, которые обнаруживаются в виде черных пятен на белом фоне.

Абсолютное количество вещества в обуглившихся пятнах определяется по интенсивности его оптического поглощения в видимой области на денситометре. Необходимо отметить, что при условии пробега фронта растворителя на пластинке, не превышающего 8 см, сохраняется закон Ламберта—Бэра [6]. Поскольку интенсивность пятна при обугливании и сжигании есть функция нескольких переменных, главным образом молекулярной массы и строения липидов, то необходимо для каждого вида определяемых посредством денситометрирования фосфолипидов построить свои калибровочные прямые. Строгая стандартизация нанесения и хроматографирования фосфолипидов обеспечивает количественное воспроизведение результатов с ошибкой 8—10%.

Достаточно удобным и простым способом быстрой оценки содержания общих фосфолипидов в сурфактанте легких является колориметрическое их определение с использованием ферротиюционата аммония [45]. Метод не требует процедуры сжигания и высоко специфичен для определения дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ). Однако оценить содержание только насыщенных молекулярных форм среди других фосфолипидов сурфактанта этим методом не представляется возможным.

В 1976 г. *R.J. Mason et al.* [31] предложили метод выделения насыщенных форм фосфатидилхолинов из смеси липидов сурфактанта, который до сих пор широко используется исследователями. В основе метода лежит способность тетраокси осмия окислять двойные связи. Метод был предложен для выделения насыщенных фосфатидилхолинов посредством колоночной хроматографии. В дальнейшем он был адаптирован для ТСХ. Проводится двухмерная ТСХ. В первом направлении идет отделение фосфатидилхолинов от других фосфолипидов с использованием системы растворителей хлороформ—метанол—вода (65:25:4). Затем пятно, соответствующее фосфатидил-

холину, обрабатывается раствором тетраоксида осмия в четыреххлористом углероде для окисления ненасыщенных форм и производится хроматография в перпендикулярном первому направлению в системе растворителей, включающей хлороформ — метанол — аммиак (65:35:5). Фосфатидилхолин разделяется на динасыщенную, мононенасыщенную и диненасыщенную молекулярные формы.

Предложен ряд специальных приемов определения другого важнейшего фосфолипида сурфактанта — фосфатидилглицерина [13,39]. Все они основаны на отделении его посредством ТСХ. Следует иметь в виду, что при достаточно мелком размере частиц силикагеля и при корректном приготовлении пластинок фосфатидилглицерин отделяется в обычной системе растворителей (хлороформ—метанол—вода). В этом случае он находится выше фосфатидилхолина, но ниже фосфатидилэтаноламина [13]. В любом случае для идентификации исследуемых фракций на хроматограмме применяют чистые вещества-свидетели, дабы установить подвижность применительно к условиям той лаборатории, где проводится исследование.

Наряду с фосфолипидами в анализе состава сурфактанта важное место занимает белковый компонент. Существенным обстоятельством, ограничивающим использование общепринятых методов определения белка, таких как метод *Lowry* [30], является присутствие в сурфактанте большого количества липидов. Развивающаяся муть мешает количественному учету интенсивности окраски. Последняя, как известно, пропорциональна содержанию белка. В то же время преимущество метода *Lowry* в высокой его чувствительности, что очень существенно для сурфактанта, в котором белка мало. К настоящему времени имеется несколько методов, позволяющих преодолеть это препятствие. Все они основаны на введении в используемые реактивы ионного детергента додецилсульфата натрия (DDS-Na) [18,24]. Наиболее прост метод, предложенный *J.Dulley* [18]. Согласно ему в один из реактивов, используемых в методе *Lowry*, добавляется 0,5% раствор DDS-Na. В результате муть при последующем добавлении реактива Фолина не образуется.

Весьма значителен и не до конца исследован вопрос о составе белкового компонента сурфактанта. Использование гель-хроматографии, изоэлектрофокусирования, электрофореза в полиакриламидном геле, иммуноэлектрофореза позволило прийти к заключению, что основными его представителями являются белки с молекулярной массой 28—36 кД, которые объединены единым термином “апопротеин А” и еще один мултимерный белок с молекулярной массой 39 кД — апопротеин Д [23,26,38,52]. Все они имеют отрицательный заряд в нейтральной среде, богаты глицином и аминокислотами. На аминокислом конце их полипептидных цепей находится изолейцин. Обработка апопротеинов нейраминидазой с последующим изоэлектрофокусированием показала, что белки с молекулярной массой 36 и 32 кД построены на базе белка 28 кД. Модификация его происходит на уровне посттрансляции за счет гликозилирования [27]. Сравни-

тельно малую часть в апопротеиновом компоненте сурфактанта (около 1%) занимают белки с молекулярной массой менее 10 кД [15,53]. Они получили название “апопротеин В” и “апопротеин С”. Обнаруженное качественное и количественное изменение апопротеинов сурфактанта при заболеваниях легких [42] указывает на перспективность использования методов их исследования для выяснения патогенеза ряда легочных расстройств.

Новым направлением изучения сурфактанта является анализ пространственного расположения липидов и белков в его составе. При этом исходят из той посылки, что сурфактант имеет структуру, напоминающую мембранные образования. В любой биологической мембране изменение пространственной ориентации липидно-белковых комплексов, как правило, сказывается на функции мембраны. Поэтому и методы, которыми решается проблема для сурфактанта, схожи с применяемыми для изучения мембран. К ним относятся оценка внутренней триптофановой флуоресценции целого сурфактанта или сурфактантных белков в отдельности [49], зондовая флуоресценция, когда гидрофобный зонд вводится в состав сурфактанта, а измерение параметров его флуоресценции дает информацию о структурном состоянии микроокружения [20]. С этой же целью применяются методы оценки микровязкости липидов и фазовых переходов в сурфактанте легких, о которых судят по поляризации зондовой флуоресценции [10], сканирующей калориметрии [34].

Исследование конденсата выдыхаемого воздуха

Бытует мнение, которое имеет достаточно много сторонников у нас в стране, что информация о сурфактанте легких может быть получена путем исследования конденсата выдыхаемого воздуха [4]. С точки зрения доступности и простоты сбор конденсата является предпочтительным по сравнению с процедурой БАС. Однако до настоящего времени остается проблематичным вопрос о том, в какой мере конденсат выдыхаемого воздуха может дать информацию о сурфактанте и может ли он дать ее вообще.

Учитывая имеющиеся сложности, в настоящей статье мы решили привести результаты сравнительного исследования конденсата выдыхаемого воздуха и сурфактантной фракции БАС, полученные нами у больных с фиброзными изменениями в легких. Все больные на основании классификационных критериев [2] были разделены на три группы в зависимости от степени развития фиброзных изменений.

Чтобы иметь представление о возможных фосфолипидах в составе конденсата выдыхаемого воздуха, а в литературе имеются положительные данные по этому вопросу [3], для анализа использовался заведомо большой объем собранного конденсата (8—10 мл). Но даже в этом объеме нам не удалось обнаружить заметные количества конкретных фосфолипидов. Общий липидный фосфор, хотя и в небольших количествах, но определялся. Наибольшее его содержание отмечено у больных со II стадией выраженности фиброзных

Т а б л и ц а

Содержание общего липидного фосфора в конденсате выдыхаемого воздуха и сурфактантной фракции БАС у больных с пневмофиброзом ($M \pm m$)

Выраженность пневмофиброза	Содержание липидного фосфора			
	Конденсат, мкмоль/л	n	Сурфактант, мкмоль/л БАС	n
I стадия	$3,87 \pm 0,55$	23	$11,94 \pm 1,36$	22
II стадия	$5,04 \pm 0,57$	48	$13,47 \pm 1,15$	28
III стадия	$2,60 \pm 0,32^{*,**}$	28	$12,28 \pm 1,86$	16
Контроль	$3,55 \pm 0,54$	29		

Примечание. В качестве контроля обследовали практически здоровых людей, которые по возрастному-половому составу соответствовали выделенным группам больных с фиброзом. * — $p \leq 0,05$ по сравнению с I стадией; ** — $p < 0,05$ по сравнению со II стадией.

изменений в легких, а наименьшее — с III стадией (таблица). Статистически достоверной разницы по сравнению с контролем не было ни в одной стадии патологического процесса. Различия же определяемых значений этого показателя между стадиями наблюдались значительные.

Результаты изучения фосфолипидов сурфактанта легких, полученного из БАС больных в различных стадиях выраженности пневмофиброза, не выявили существенных изменений уровня фосфолипидов сурфактанта между стадиями заболевания (см. таблицу). По вполне понятным причинам мы не имели возможности сравнить эти показатели с нормой. Таким образом, сходство изменений содержания общего липидного фосфора в конденсате выдыхаемого воздуха и в сурфактантной фракции БАС отсутствует. По-видимому, если конденсат и содержит информацию о сурфактанте, то небольшую, и не о нативном сурфактанте, а, скорее, о продуктах его катаболизма. Нельзя исключить и влияние слюны. В самом деле, выдыхаемый воздух, наряду с предполагаемым вовлечением в свой состав элементов сурфактанта, равновероятно может содержать испаряющиеся из ротовой полости компоненты слюны. Устройство слюноулавливателя, предусмотренное в аппарате для сбора конденсата, эффективно только для жидкости.

Приведенные сомнения в отношении представлений о конденсате выдыхаемого воздуха, как своеобразном "зеркале" сурфактанта или источнике информации о нем, ни в коей мере не умаляют значения этой жидкости как ценного, легкодоступного материала для поиска диагностических и прогностических критериев развития и течения целого ряда заболеваний легких [8,9].

Исследование клеточного компонента сурфактантной системы

Гораздо более сложно методическое обеспечение исследования клеточного компонента сурфактантной системы легких. Здесь определение биохимического

состава используется лишь как вспомогательная процедура. Ведущее место занимают радиоизотопные методы в сочетании с методами культуры клеток. С их помощью оцениваются и анализируются конкретные метаболические превращения сурфактанта. Культивирование изолированных П-2 с радиоактивными предшественниками синтеза фосфолипидов позволило установить, что ДПФХ образуется в этих клетках двумя путями: 1) прямым синтезом из дипальмитоилглицерина и ЦДФ-холина; 2) через ацилирование 1-пальмитоил-2-лизофосфатидилхолина посредством пальмитоил-КоА [32,43]. В этом же плане весьма перспективными являются методы, позволяющие оценить синтез и секрецию сурфактантных липидов П-2. Здесь имеются три возможных варианта и соответственно три методических подхода. В первом оценивается синтез жирных кислот из своих низкомолекулярных предшественников (^{14}C -ацетат) *de novo* в самих клетках [16,28]. Во втором изучают поглощение и утилизацию экзогенной пальмитиновой кислоты для синтеза ДПФХ [34,43]. В третьем клетки культивируют с радиоизотопсодержащим холином, еще одним субстратом синтеза фосфатидилхолина.

Помимо синтеза сурфактанта в П-2 оценивается способность этих клеток разрушать захваченный извне ДПФХ и реутилизировать для синтеза того же сурфактанта [14,28]. Для этого предварительно выделенные клетки культивируют с липосомами, приготовленными из смеси фосфолипидов с холестерином. Возможно использование вместо липосом радиоактивно-меченного нативного сурфактанта легких [29]. С целью получения его животным внутривенно вводят предшественники синтеза фосфолипидов (предпочтительным является ^3H -холин). По прошествии 4 ч выделяют сурфактант, 98% метки в составе которого встроено в фосфатидилхолины.

Схожим образом исследуют катаболические превращения сурфактанта в альвеолярных макрофагах. Показательна работа *N.Stern et al.* [44]. В ходе ее использовался сурфактант, меченный тремя способами: ^{125}I , флуоресцеином и ^3H -пальмитатом. Это дало возможность не только зафиксировать, но и измерить при культивировании его с альвеолярными макрофагами сразу несколько процессов: захват сурфактанта клетками; гидролиз в них фосфолипидов сурфактанта и встраивание высвобождающихся жирных кислот в триацилглицерины; независимый катаболизм фосфолипидов и белков сурфактанта.

Среди множества ферментов, активность которых в альвеолярных макрофагах имеет самое непосредственное отношение к катаболизму сурфактанта, на особом месте стоят фосфолипазы A_1 , A_2 и C . Они катализируют расщепление фосфолипидов. Из существующих способов оценки фосфолипазной активности предпочтение отдается тем, которые более специфичны. И здесь несомненным преимуществом обладают методы, основанные на контроле расщепления синтетических субстратов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина), изотопмеченных в строго определенном положении. Ферментативная активность фик-

сируется по выходу из субстрата радиоактивных продуктов гидролиза, а они обнаруживаются после разделения липидного экстракта на фракции методом ТСХ [22,37].

Возможности методических подходов к биохимическому исследованию сурфактантной системы легких, безусловно, не ограничиваются перечисленными. Есть целое направление, где о синтезе и секреции сурфактанта судят, используя органную культуру целых легких или их срезов. Биохимическими методами изучают функциональную активность сурфактанта, связанную с его влиянием на метаболизм контактирующих с ним клеток. Избрание того или иного методического обеспечения вытекает из конкретных задач работы. Ограниченные возможности вынуждают исследователя максимально упрощать методическое решение эксперимента. Это часто приводит к ложным выводам. В выборе той или иной методики исследования сурфактантной системы, как и любой другой, следует опираться на мировой опыт. Только в случае использования тщательно продуманных и отработанных методов можно избежать несуществующих "открытий", а полученная информация продвинет имеющиеся представления о сурфактантной системе легких в норме и патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кейтс М. Техника липидологии: Выделение, анализ и идентификация липидов: Пер. с англ.— М.: Мир, 1975.
2. Петрунина М.П. Клиническое изучение фиброза легких при туберкулезе // Пробл. туб.— 1973.— № 9.— С.30—34.
3. Процюк Р.Г. // Сурфактантная и антисурфактантная система легких.— Харьков, 1990.— С.66—68.
4. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Атравматический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого (сурфактанта): Метод. рекомендации.— Минск, 1981.
5. Филипенко Л.Н. Участие легочных макрофагов в регуляции количества сурфактанта на поверхности альвеол // Бюл. exper. биол.— 1977.— № 12.— С.646—650.
6. Шеллард Э. Количественная хроматография на бумаге и в тонком слое: Пер. с англ.— М., Мир, 1971.
7. Шталь Е. Хроматография в тонких слоях: Пер. с нем.— М.: Мир, 1965.
8. Яковлева О.А., Кучук А.П., Баяк Н.Ю., Зубко Е.В. Значение конденсата выдыхаемого воздуха в оценке влаговыведательной функции легких // Врач. дело.— 1987.— № 10.— С.91—92.
9. Яковлева О.А. Диагностические возможности изучения конденсата выдыхаемого воздуха // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С.102—107.
10. Barkai G., Mashiach S., Goldman B. et al. The effect of pressure on the lipid microviscosity and phase transition of lung surfactant // Biochim. Biophys. Acta.— 1985.— Vol.834, № 1.— P. 103—109.
11. Bernhard W., von der Hardt H. Bronchial surfactant: phospholipid classes and phosphatidylcholine molecular species as indicators of its alveolar origin // Appl. Cardipulmon. Pathophysiol.— 1995.— Vol.5, Suppl. 3.— P.6—7.
12. Blank M.L., Schmit J.A., Privett O.S. Quantitative analysis of lipids by thin-layer chromatography // J. Amer. Oil. Chem. Soc.— 1964.— Vol.41, № 5.— P.371—376.
13. Cernansky G., Liao D.-F., Hashim S.A., Ryan S.F. Estimation of phosphatidylglycerol in fluids containing pulmonary surfactant // J. Lipid Res.— 1980.— Vol.21, № 8.— P.1128—1131.
14. Chander A., Reichert J., Fisher A.B. Degradation of dipalmitoylphosphatidylcholine by isolated rat granular pneumocytes and reutilization for surfactant synthesis // J. Clin. Invest.— 1987.— Vol.79, № 4.— P.1133—1138.
15. Claypool W.D., Wang D.L., Chander A., Fisher A.B. "Hydrophobic" surfactant-apoproteins and augmentation of phospholipid recycling // Exp. Lung. Res.— 1984.— Vol.6, № 3—4.— P.215—222.
16. Dobbs L.G., Mason R.J., Williams M.C. et al. Secretion of surfactant by primary cultures of alveolar type II cells isolated from rats // Biochim. Biophys. Acta.— 1982.— Vol.713, № 1.— P.118—127.
17. Downing D.T. Photodensitometry in the thin-layer chromatographic analysis of neutral lipids // J. Chromatogr.— 1968.— Vol.38, № 4.— P.91—99.
18. Dulley J., Grieve P. A simple technique for elimination interference by detergents in the Lowry method of protein determination // Anal. Biochem.— 1975.— Vol.64, № 1.— P.136—141.
19. Eckert H., Lux M., Lachman B. The role of alveolar macrophages in surfactant turnover // Lung.— 1983.— Vol.161, № 2.— P.213—218.
20. Elledge B.W., Whitsett J.A. Structure of hydrophobic surfactant protein SP-B indicated by use of intrinsic tryptophan fluorescence // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, № 4.— Suppl.— P.A285.
21. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem.— 1957.— Vol.226, № 1.— P.497—509.
22. Franson R., Beckerdite S., Wang P. et al. Some properties of phospholipases of alveolar macrophages // Biochim. Biophys. Acta.— 1973.— Vol.296, № 2.— P.365—373.
23. Johansson J., Curstedt T., Robertson B. The proteins of the surfactant system // Eur. Respir. J.— 1994.— Vol.7.— P.372—391.
24. Kaplan R.S., Pedersen P.L. Determination of microgram quantities of protein the presence of milligram levels of lipid with amido black 10B // Anal. Biochem.— 1985.— Vol.150, № 1.— P.97—104.
25. Khan A.Q., Sikpi M.O., Das S.K. Phospholipid composition of guinea pig lung lavage // Lipids.— 1985.— Vol.20, № 1.— P.7—10.
26. King R.J. Composition and metabolism of the apolipoproteins of pulmonary surfactant // Ann. Rev. Physiol.— 1985.— Vol.47.— P.775—788.
27. Kuroki Y., Mason R.J., Voelker D.R. Pulmonary surfactant apoprotein A. Structure and modulation of surfactant secretion by rat alveolar type II cells // J. Biol. Chem.— 1988.— Vol.263, № 7.— P.3388—3394.
28. Lesur O., Bouhadiba T., Melloni B. et al. Alteration of surfactant lipid turnover in silicosis: evidence of a role for surfactant-associated protein A // Int. J. Exp. Pathol.— 1995.— Vol.76.— P.287—298.
29. Lewis R.W., Harwood J.L., Richards R.J. A method for preparing radiolabeled rat pulmonary surfactant // Biochem. J.— 1986.— Vol.235, № 1.— P.75—79.
30. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the pholin-phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.— Vol.193, № 1.— P.265—275.
31. Mason R.J., Nellenbogen J., Clements J.A. Isolation of disaturated phosphatidylcholine with osmium tetroxide // J. Lipid Res.— 1976.— Vol.17, № 3.— P.281—284.
32. Mason R.J., Nellenbogen J. Synthesis of saturated phosphatidylcholine and phosphatidylglycerol by freshly isolated rat alveolar type II cells // Biochim. Biophys. Acta.— 1984.— Vol.794, № 3.— P.392—402.
33. McMurchie E.J., Teubner J.K., Gibson R.A. Thermal phase transitions in sheep, rat and rabbit surfactant lipids detected by differential scanning calorimetry // Comp. Biochem. Physiol.— 1983.— Vol.74A, № 2.— P.295—299.
34. Miles P.R., Wright J.R., Bowman L., Castranova V. Incorporation of [3H]palmitate into disaturated phosphatidylcholines in alveolar type II cells isolated by centrifugal elutriation // Biochim. Biophys. Acta.— 1983.— Vol.753, № 1.— P.107—118.
35. Miles P.R., Bowman L., Castranova V. Incorporation of [3H]palmitate and [14C]choline into disaturated phosphatidylcholines in rat alveolar macrophages // Ibid.— 1985.— Vol.833, № 2.— P.343—350.
36. Morrison W.R. A fast, simple and reliable method for the microdetermination of phosphor in biological material // Anal. Biochem.— 1964.— Vol.7, № 2.— P.218—224.
37. Moscat J., Herrero C., Garsia-Barreno P., Municio A.M. Phospholipase C-diglyceride lipase is a major pathway for arachidonic acid release in macrophages // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1986.— Vol.141, № 1.— P.367—373.

38. Persson A., Chang D., Crouch E. Surfactant protein D is a divalent cation-dependent carbohydrate-binding protein // *J. Biol. Chem.*— 1990.— Vol. 265, № 10.— P. 5755—5760.
39. Poorthuis B.J., Yazaki P.J., Hoestetter K.Y. An improved two-dimensional thin-layer chromatography system for the separation of phosphatidylglycerol and its derivatives // *J. Lipid Res.*— 1976.— Vol. 17, № 4.— P. 433—437.
40. Ryan S.F., Hashim S.A., Cernansky G. et al. Quantification of surfactant phospholipids in the dog lung // *Ibid.*— 1980.— Vol. 21, № 8.— P. 1004—1014.
41. Shelley S.A., Paciga J.E., Balis J.M. Lung surfactant phospholipids in different animal species // *Lipids.*— 1984.— Vol. 19, № 11.— P. 857—862.
42. Singh G., Katyal S.L. Surfactant apoprotein in nonmalignant pulmonary disorders // *Am. J. Pathol.*— 1980.— Vol. 101, № 1.— P. 51—62.
43. Smith F.B., Kikkawa Y., Diglio C.A., Dalen R.C. The type II epithelial cells of the lung. IV. Incorporation of 3H-choline and 3H-palmitate into lipids of cultured type II cells // *Lab. Invest.*— 1980.— Vol. 42, № 3.— P. 296—301.
44. Stern N., Riklis Sh., Kalina M., Tietz A. The catabolism of lung surfactant by alveolar macrophages // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1986.— Vol. 877, № 3.— P. 323—333.
45. Stewart J.C.M. Colorimetric determination of phospholipids with ammonium ferrothiocyanate // *Anal. Biochem.*— 1980.— Vol. 104, № 1.— P. 10—14.
46. Tanaka Y., Takei T. Lung surfactants. Comparison of surfactants prepared from lungs of calf, ox, dog and rabbit // *Chem. Pharm. Bull.*— 1983.— Vol. 131, № 11.— P. 4091—4099.
47. Vaskowsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin I.M. A universal reagent for phospholipid analysis // *J. Chromatogr.*— 1975.— Vol. 114, № 1.— P. 129—141.
48. Wagner H., Horhammer L., Wolff P. Dunnschichtchromatographie von phosphatiden und glykolipiden // *Biochem. Zschr.*— 1961.— Bd 334.— S. 175—184.
49. Waring A.I., Taeusch H.W. Molecular domain specific lipid-protein interactions in pulmonary surfactants containing different surfactant proteins // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137, № 4.— Suppl.— P. A279.
50. Wright J.R., Clements J.A. Metabolism and turnover of lung surfactant // *Ibid.*— 1987.— Vol. 135, № 3.— P. 426—444.
51. Wright J.R. Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance // *Ann. Rev. Physiol.*— 1991.— Vol. 53.— P. 395—414.
52. Weaver T.E., Whitsett A. Function and regulation of expression of pulmonary surfactant-associated proteins // *Biochem. J.*— 1991.— Vol. 273.— P. 249—264.
53. Yu S.-H., Possmayer F. Reconstitution of surfactant activity by using the 6 kDa apoprotein associated with pulmonary surfactant // *Ibid.*— 1986.— Vol. 236, № 1.— P. 85—89.

Поступила 14.02.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-002.182:612.013.1

*Г.Л.Зубович, А.К.Абрамовская, В.С.Камышников, И.М.Лаптева,
Л.К.Суркова, Н.С.Шпаковская, М.И.Дюсмикеева, Т.И.Шашкова*

ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ, Минск

HOMEOSTATIC INDICES IN PULMONARY SARCOIDOSIS

*G.L.Zubovich, A.K.Abramovskaja, V.S.Kamyshnikov, I.V.Lapteva, L.K.Surkova, N.S.Shpakovskaja,
M.I.Dusjmikeeva, T.I.Shashkova*

S u m m a r y

In 69 patients with pulmonary sarcoidosis the following homeostatic indices were studied before and after treatment: parameters of immunological tests, peroxide lipid oxidation, enzyme antioxidant defence, hormonal profile. The considerable disorders of all chains in systemic immunity were revealed: attenuation of T-lymphocytes with their subpopulation discrepancy, decreasing levels of IgA, M, G and increasing level of fibronectin. Significant changes in bronchopulmonary lavage fluid were found: decrease of alveolar macrophages, increase in lymphocytes, neutrophils, fibronectin and secretory IgA. The intensification of peroxide lipid oxidation was accompanied by reduced antioxidant defense and pronounced hormonal disbalans was also marked. The criteria for differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis and tuberculosis were elaborated.

Р е з ю м е

Исследованы особенности гомеостаза у 69 больных саркоидозом органов дыхания: динамика показателей системного иммунитета и местной защиты легких, антиоксидантной обеспеченности организма и гормонального гомеостаза до и после лечения. Установлено, что у больных саркоидозом значительно нарушены все звенья системного иммунитета (снижение количества Т-лимфоцитов с нарушениями на уровне отдельных субпопуляций, снижение уровней IgA, М, G и увеличение фибронектина (ФН). Обнаружено уменьшение содержания альвеолярных макрофагов, повышение количества лимфоцитов и нейтрофилов, а также ФН и секреторного IgA в бронхоальвеолярной жидкости. Со стороны

процессов свободно-радикального окисления липидов отмечается повышение интенсивности перекисных процессов на фоне снижения антиоксидантной обеспеченности организма. Выявлен выраженный дисбаланс гормонального гомеостаза. Разработаны критерии дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

В последние годы во всем мире все большее научное и практическое значение приобретает саркоидоз органов дыхания, который давно вышел за рамки редких болезней. В настоящее время заболеваемость саркоидозом составляет в среднем 3,0 случая на 100 тыс. населения [1,5]. Наряду с ростом заболеваемости наблюдается значительное утяжеление течения саркоидоза, выражающееся в снижении частоты спонтанных регрессий, увеличении числа рецидивов (15—50%) и прогрессирующих форм заболевания (50,6%) [1], уменьшении количества спонтанных регрессий до 7—12% случаев в зависимости от формы заболевания.

Многообразие клинико-рентгенологических форм и вариантов течения заболевания приводит к серьезным затруднениям как при распознавании, так и при определении тактики ведения больных. Количество диагностических ошибок колеблется в пределах 60—90% и не имеет тенденции к снижению [5].

В последние годы все возрастающее внимание уделяется изучению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной обеспеченности организма, во многом определяющих течение и исход заболеваний [4]. Однако исследования, посвященные изучению процессов ПОЛ у больных саркоидозом органов дыхания, крайне немногочисленны и требуют дальнейшей разработки.

Общезвестна важная роль нарушений иммунного ответа как в патогенезе, так и в течении саркоидоза. Особенно актуальным представляется изучение механизмов местной защиты легких, их динамики под влиянием проводимой терапии, связей между показателями системного и местного иммунитета [3,6].

Не вызывает сомнения, что метаболические сдвиги в организме при разных формах мембранной патологии во многом индуцируются определенными нарушениями гормонального баланса, на особенностях изменения которого становится возможным осуществлять дифференциальную диагностику.

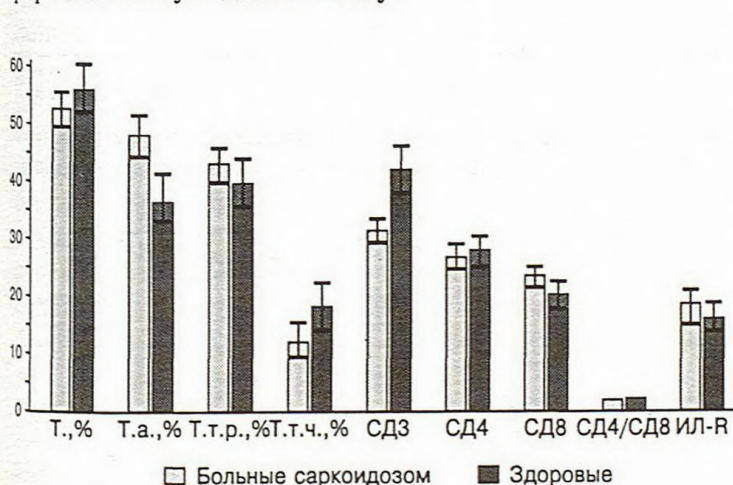


Рис.1. Иммунологические показатели крови у больных саркоидозом органов дыхания.

В условиях сложной социально-экономической и экологической ситуации, сложившейся в Беларуси, при нежелании населения подвергаться профилактическому рентгенологическому обследованию изучение особенностей гомеостаза больных при саркоидозе и совершенствование диагностики и лечения этого заболевания имеют особое значение.

Задачей проводимого исследования явилось изучение состояния метаболических процессов в организме больных саркоидозом органов дыхания до и в процессе традиционного лечения глюкокортикоидными гормонами и антиоксидантными средствами (витамины Е и А) и определение их диагностической значимости.

Проведено обследование 69 больных саркоидозом органов дыхания в возрасте 20—55 лет. Саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов диагностирован у 39 больных, внутригрудных лимфатических узлов и легких — у 16, легких — у 14. В общий комплекс исследования больных, кроме общепринятых методов (клинические, рентгеномографические, бронхологические), входили определение показателей иммунного ответа (системного и местной защиты легких), ПОЛ, антиоксидантной обеспеченности организма, содержания гормонов щитовидной железы, кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и инсулина в периферической крови. Все дополнительные исследования проводились до и в процессе лечения, и их показатели сопоставлялись с аналогичными данными референтной группы. Имунологическую реактивность организма больных оценивали по количеству Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов методом розеткообразования, по уровню сывороточных IgA, М, G по Манчини, иммунных комплексов, по уровню секреторных IgA методом радиальной иммунодиффузии в геле, уровню фибронектина (ФН) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определяли также СДЗ, СД4, СД8-лимфоциты с помощью стандартных диагностикумов и коли-

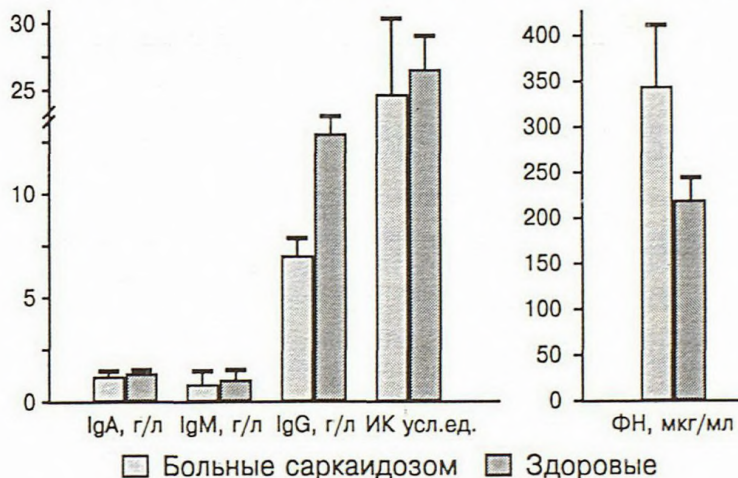


Рис.2. Содержание сывороточных Ig, ИК, ФН при саркоидозе органов дыхания.

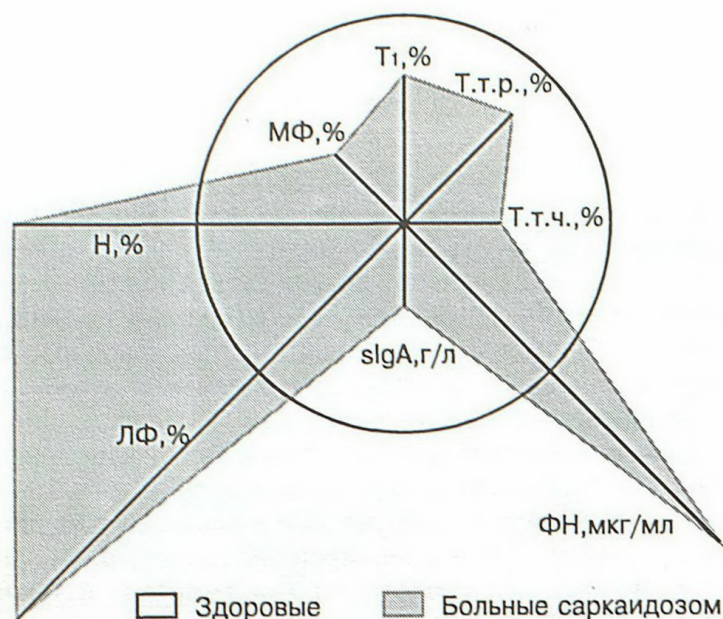


Рис.3. Показатели БАЛЖ у больных саркоидозом.

чество Т-лимфоцитов, несущих рецепторы к интерлейкину 2 (ИЛ-2-R), уровень специфических противотуберкулезных антител в ИФА. Все исследования проводились в периферической крови и бронхоальвеолярном смыве (БАС) больных. Биохимические исследования проводились по следующим методикам: содержание диеновых конъюгатов определяли способом ультрафиолетовой фотометрии гептанового экстракта гидроперекисей липидов плазмы при 233 нм, содержание диенкетон — при 278 нм (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983; в модификации Камышникова В.С., 1990). Уровень шифовых оснований определяли с помощью специфической флуоресценции хлороформенных растворов липидов на спектрофлуориметре MPF-4 фирмы "Hitachi" (Япония) при длине волн возбуждения 365 нм и испускания 435 нм (Ланкин В.В. и соавт., 1985). С помощью усовершенствованного метода (Камышников В.С., 1990) в тех же образцах сыворотки крови спектрофлуориметрически определяли содержание витаминов А (ретинол) и Е (α-токоферол). Содержание гормонов в крови больных определяли стандартным радиоиммунологическим методом с

использованием ^{125}I (наборы производства ХОПИБОХ АНБ СП "Белорис").

Анализ показателей иммунологической резистентности организма больных саркоидозом органов дыхания (рис.1,2) позволяет выявить значительные нарушения в иммунном ответе. При использовании моноклональных антител обнаружено достоверное снижение Т-лимфоцитов, увеличение СД8-клеток, снижение соотношения Т-хелперов /Т-супрессоров (СД4/СД8). Наблюдается снижение в крови содержания IgA, М, G и значительное увеличение плазменного ФН, с которым связаны нормальное функционирование фагоцитарной системы и состояние противoinфекционной резистентности организма [3].

Исследования БАС позволили установить нарушения механизмов местной защиты легких у больных саркоидозом органов дыхания (рис.3) в виде снижения количества альвеолярных макрофагов, увеличения лимфоцитов (в 26% случаев свыше 50%), нейтрофилов, ФН, снижение Т-лимфоцитов и секреторного иммуноглобулина А, а также у некоторых больных увеличение противотуберкулезных антител. Секреторный IgA является основным эффекторным звеном защиты слизистых оболочек и обладает способностью агглютинировать патогенные агенты и предотвращать их внедрение в слизистую оболочку бронхов.

Эндопультмональные цитогаммы больных саркоидозом оценивались не только по изменению клеточного состава, дополнительно проводился анализ различных субпопуляций альвеолярных макрофагов (АМ) (табл.1,2).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что показатели эндопультмональной цитогаммы имеют большое дифференциально-диагностическое значение. При саркоидозе органов дыхания наблюдается увеличение числа лимфоцитов от $29,8 \pm 1,9\%$ и уменьшение количества нейтрофилов до $1,9 \pm 0,6\%$, в то время как при туберкулезе легких отмечается обратная картина — снижение числа лимфоцитов и увеличение содержания нейтрофилов. Еще значительнее изменения в субпопуляционном составе АМ: при саркоидозе органов дыхания выявлено высоко достоверное снижение содержания биосинтезирующих и фагоцитирующих АМ по сравнению с больными туберкулезом и достоверное повышение содержания секреторирующих АМ.

Т а б л и ц а 1

Особенности эндопультмональной цитогаммы при саркоидозе и туберкулезе легких

Клинический диагноз	Эндопультмональная цитогамма		
	альвеолярные макрофаги	лимфоциты	нейтрофилы
Саркоидоз органов дыхания	$68,3 \pm 5,8$	$29,8 \pm 1,9$	$1,9 \pm 0,6$
Туберкулез органов дыхания	$78,3 \pm 3,6$	$13,2 \pm 2,6$	$8,5 \pm 1,6$
	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Т а б л и ц а 2

Относительное содержание различных субпопуляций альвеолярных макрофагов в БАС у больных саркоидозом и туберкулезом

Клинический диагноз	Субпопуляции альвеолярных макрофагов, %		
	биосинтезирующие	секретирующие	фагоцитирующие
Саркоидоз органов дыхания	$7,8 \pm 2,3$	$63,8 \pm 4,8$	$28,4 \pm 2,1$
Туберкулез органов дыхания	$42,8 \pm 3,7$	$12,9 \pm 1,2$	$44,3 \pm 2,1$
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$



Рис.4. Динамика показателей перекисного окисления липидов у больных саркоидозом органов дыхания.

Результаты исследования показателей перекисного окисления у больных саркоидозом органов дыхания (рис.4,5) выявили резкое повышение интенсивности свободнорадикальных реакций на фоне истощения антиоксидантной обеспеченности организма. Уровни продуктов ПОЛ в крови превышают показатели референтной группы в 2—3 раза (см. рис.4).

После проведения курса традиционной терапии отмечается увеличение содержания в крови α -токоферола у больных с обеими формами заболевания ($p < 0,05$), ретинола в группе больных с легочно-медиастинальной формой ($p < 0,05$) и снижение содержания шиффовых оснований в группе больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов ($p < 0,05$). Однако все указанные показатели не достигли нормы (см. рис.4,5). В то же время со стороны содержания диенкетонов и шиффовых оснований в группе больных с легочным саркоидозом изменений не произошло, а уровень диеновых конъюгатов даже увеличился в обеих группах больных ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Отрицательная динамика отмечена также со стороны ретинола у больных с медиастинальной формой ($p < 0,01$).

Следовательно, у больных саркоидозом органов дыхания выявленные до лечения нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма сохраняются длительно и в процессе традиционного лечения не нормализуются, а при применении только глюкокортикоидных гормонов даже ухудшаются.

Анализ показателей гормонального гомеостаза у больных саркоидозом органов дыхания свидетельствует о значительных нарушениях в системе гормональной регуляции организма. Установлено достоверное снижение содержания в сыворотке крови больных T_3 и T_4 . При саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов: T_3 — $1,12 \pm 0,14$ нмоль/л; T_4 — $56,2 \pm 6,73$ нмоль/л, при легочной или легочно-медиастинальной форме — T_3 — $1,18 \pm 0,1$ нмоль/л; T_4 — $52,1 \pm 8,16$ нмоль/л, тогда как в референтной группе T_3 — $1,72 \pm 0,38$ нмоль/л; T_4 — $97,1 \pm 19,0$ нмоль/л; $p < 0,05$). В процессе лечения положительных сдвигов уровня тиреоидных гормонов не было установлено.

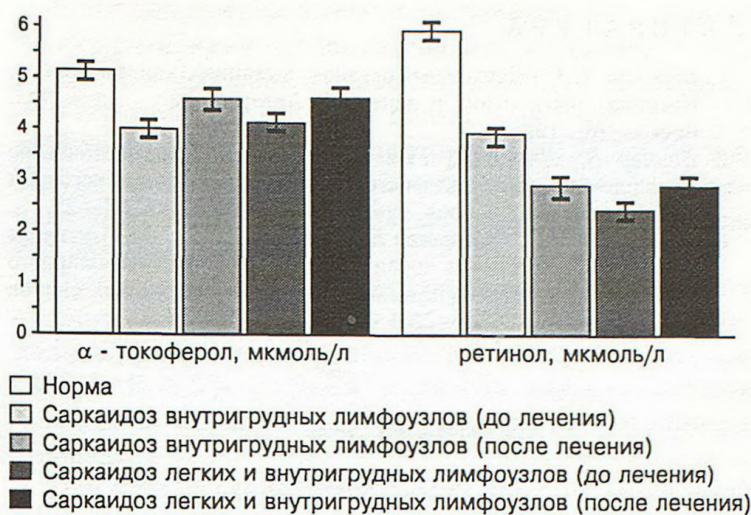


Рис.5. Динамика показателей антиоксидантной системы у больных саркоидозом органов дыхания.

Содержание кортизола в крови у больных саркоидозом мало отличалось от значения референтной группы. После курса традиционного лечения при снижении степени активности процесса показатели уровня кортизола снизились более чем в 2 раза ($p < 0,001$).

Содержание в крови больных саркоидозом АКТГ было резко повышенным ($49,0 \pm 10,1$ нмоль/л при медиастинальной форме и $28,9 \pm 11,3$ нмоль/л при легочной или легочно-медиастинальной формах, тогда как в референтной группе $12,2 \pm 1,7$ нмоль/л; $p < 0,001$). Уровень инсулина, напротив, был значительно сниженным в обеих группах больных саркоидозом ($69,3 \pm 10,0$ и $76,8 \pm 12,9$ нмоль/л в группах больных медиастинальной и легочной или легочно-медиастинальной формах соответственно при норме $117,0 \pm 14,4$ нмоль/л; $p < 0,01$). При определении соотношения гормонов в плазме крови установлено, что у больных саркоидозом внутригрудных лимфоузлов коэффициент соотношения АКТГ/кортизол в 4,3 раза выше ($p < 0,01$), чем таковой у здоровых доноров. Вместе с тем коэффициенты кортизол/инсулин и кортизол/ T_4 снижены до 44 и 28 % ($p < 0,001$). При легочной и легочно-медиастинальной формах также отмечается выраженный дисбаланс эндокринной системы: коэффициенты кортизол/инсулин и кортизол/ T_4 также были резко снижены ($3,47 \pm 0,54$ и $3,82 \pm 0,45$; $p < 0,001$). Соотношение АКТГ/кортизол было повышено, но не столь значительно, как у больных саркоидозом.

Таким образом, результаты проведенного комплексного исследования состояния гомеостаза организма у больных саркоидозом органов дыхания позволили выявить значительные нарушения системного иммунного ответа, местных механизмов защиты легких, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной обеспеченности организма, регуляции эндокринной системы, которые не восстанавливаются в процессе традиционного лечения (глюкокортикоидные гормоны и витамины Е и А) и имеют дифференциально-диагностическое значение.

Приведенные исследования выполнялись при поддержке Республиканского общественного неполитического объединения "Белорусских Фонд Сороса".

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е. Саркоидоз органов дыхания (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.
2. Виснер Б., Лених Р., Райхельт Д. и др. Диагностическое значение бронхоальвеолярного лаважа при различных легочных заболеваниях // Пробл. туб.— 1988.— № 3.— С.23—25.
3. Каминская Н.Г., Григорьева Е.В., Гедымин Л.Е. и др. Изменение уровня фибронектина в крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа при экспериментальном туберкулезе у морских свинок // Там же.— 1993.— № 1.— С.50—54.
4. Камышников В.С. Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.
5. Озерова Л.В. Почему не ослабевает внимание врачей к саркоидозу? // Диагностика, клиника и лечение саркоидоза.— М., 1995.— С.4.
6. Романов В.В., Хмелькова Н.Г., Степанян Н.С. и др. Оценка динамики саркоидоза органов дыхания с использованием комплексного исследования бронхоальвеолярных смывов // Пробл. туб.— 1988.— № 6.— С.36.

Поступила 15.02.96

© СКИБА В.П., 1996

УДК 616.231/234-002-009.2

В.П.Скиба

ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ (ЭКСПИРАТОРНЫЙ ПРОЛАПС МЕМБРАНОЗНОЙ СТЕНКИ ТРАХЕИ И БРОНХОВ)

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Белорусского института усовершенствования врачей,
Минск

TRACHEOBRONCHIAL DYSKINESIA (EXPIRATORY PROLAPSE OF MEMBRANOUS WALL OF TRACHEA AND BRONCHI)

V.P.Skiba

Summary

The presented study was aimed at evaluation of the origin, peculiarities of pathogenesis, diagnostic problems, treatment and prophylaxis of expiratory prolapse of membranous wall of the trachea and bronchi. As a result of complex examinations of the patients suffering from expiratory invagination of tracheobronchial noncartilaginous wall, clinical, endoscopical and functional features of disease were systemized and diagnostic criteria revealing the pathology during mass examination of the population were elaborated. On the basis of the obtained data the clinical classification of tracheobronchial dyskinesia was improved and the degrees and forms of expiratory prolapse were singled out. For the first time it was shown that this disease may be accompanied by significant ventilation disorders and tension of the vegetative and cardiovascular systems which promote the development of such complication as pulmonary emphysema, chronic bronchitis, bronchial asthma and cor pulmonale. There were grounded methodical approaches towards complex treatment and prophylaxis of this respiratory pathology.

Резюме

Представленные исследования посвящены изучению причин возникновения, особенностей патогенеза, проблем диагностики, лечения, профилактики экспираторного пролапса мембранозной стенки трахеи и крупных бронхов. По результатам комплексного обследования больных с экспираторной инвагинацией бесхрящевой стенки трахеобронхиального дерева систематизированы клинические, эндоскопические и функциональные признаки болезни, найдены диагностические критерии, позволяющие выявить патологию при проведении массовых обследований населения. На основании полученных данных усовершенствована клиническая классификация трахеобронхиальной дискинезии с выделением степеней и форм экспираторного коллапса. Показано, что заболевание может сопровождаться выраженными вентилиационными нарушениями, напряжением вегетативной, сердечно-сосудистой систем, которые способствуют развитию осложнений в виде эмфиземы легких, бронхиальной астмы, хронического бронхита, легочного сердца. Обоснованы методические подходы к комплексному лечению, профилактике данной патологии органов дыхания.

В пульмонологии наиболее актуальной проблемой является тема хронических неспецифических заболеваний органов дыхания (ХНЗОД). В последние годы особое внимание обращено к проблеме хронического

бронхита (ХБ) как наиболее распространенной формы ХНЗОД. Проведенные нами предварительные исследования показали, что, основываясь на определении ХБ по критерию ВОЗ (кашель в течение трех месяцев

в году за 2 последних года), этим заболеванием страдает около 40% населения. Такие результаты вызывали большие сомнения и предопределили дальнейшие исследования, объектом которых стали лица, отмечающие длительный (годами) кашель при отсутствии явных патологических изменений в легких и бронхах, которых клиницисты чаще относят к группе лиц с предбронхитом (предболезнь, требующая лишь профилактических мероприятий). Однако, проведя всестороннее обследование (включая трахеобронхоскопию), мы убедились, что у многих лиц с предбронхитом отмечается повышенная подвижность стенок трахеи и крупных бронхов во время дыхательных маневров, в том числе на фоне форсированного выдоха и кашля. Возникли многочисленные вопросы: является ли такое состояние самостоятельной патологией, а если является, то какие надо иметь диагностические критерии, какие этиологические, патогенетические факторы определяют патологию, как лечить и предупредить ее возникновение?

Этой проблеме не уделялось должного внимания: отсутствует правильная терминология патологического состояния, не систематизирована клиническая картина, нет эффективных (неэндоскопических) критериев диагностики, практические врачи не имеют клинической классификации, недостаточно изучены этиология и патогенез патологии, что затрудняет ее лечение.

Исходя из анализа данных литературы, мы пришли к выводу, что нарушение подвижности стенок дыхательных путей, или трахеобронхиальная дискинезия, — это собирательное понятие, которое может включать как симптомы (к примеру, бронхоспазм), так и ряд бронхолегочных заболеваний — атонию, гипотонию трахеи и бронхов, болезни Вильямса—Кемпбела, Мунье—Куна и т.д. Чрезмерная инвагинация мембранозной стенки дыхательных путей является лишь одной из разновидностей трахеобронхиальной дискинезии, ее следует обозначить как экспираторный пролапс (ЭП).

Обследовано 165 больных с первичным ЭП, у которых при трахеобронхоскопии была выявлена экспираторная (во время форсированного выдоха) инвагинация бесхрящевой стенки трахеи и бронхов, в том числе в пределах $1/4$ — $1/3$ их просвета у 20 человек, в пределах $1/3$ — $1/2$ просвета у 73 человека, в пределах $1/2$ — $2/3$ просвета у 57 человек, в пределах свыше $2/3$ просвета у 15 человек.

Клинические наблюдения за больными с ЭП показали, что основными симптомами болезни являются сухой кашель (100%), загрудинные боли в проекции бифуркации трахеи (87,3%), приступы затрудненного дыхания (порой переходящие в удушье) и кровохарканье после кашля (47,3 и 13,3%), общая слабость (27,8%). Наиболее характерные особенности кашля: пароксизмальный (80%), продолжительностью свыше года (77,6%), более 3 мес в году (57%), громкий (63%), битональный (49,1%). Большинство больных (73,3%) считали наиболее вероятной причиной болезни ОРЗ. Многие больные не могли четко выделить основную причину заболевания, хотя некоторые из них перенесли пневмонию (20%), туберкулез (6,7%), саркоидоз (5,5%) органов дыхания.

Чаще обострения болезни сопровождались умеренными признаками неспецифического воспалительного процесса в виде общей слабости (27,8%), субфебрильной температуры (25,5%), повышения СОЭ (35,2%), лейкоцитоза (13,9%), диспротеинемии (21,8%) и т.д. При рентгенологическом обследовании больных отмечено лишь усиление сосудистого рисунка (64,2%) или его деформация (61,2%).

При трахеобронхоскопии под местной анестезией в области инвагинации бесхрящевой стенки определялись признаки катарального воспаления слизистой (83%). В 5,5% случаев выявлена недостаточность хрящевого каркаса в виде уменьшения периметра хрящей.

При исследовании функции внешнего дыхания чаще определялась умеренная обструкция на уровне трахеи и крупных бронхов (53,7%), при отсутствии обструктивных нарушений преобладало снижение показателей скорости воздушного потока в начальной части форсированного выдоха (68,1%). При анализе формы кривой “поток—объем” отмечено: 1) грубая деформация кривой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) с появлением дополнительных волн (79,8%), 2) отсутствие пика и наличие “плато” (46,8%), 3) появление глубоких отрицательных зубцов (22,3%). При анализе результатов общей плетизмографии выяснено, что для изучаемой болезни характерно повышение бронхиального сопротивления воздушному потоку на выдохе (89,7%), повышение пикового бронхиального сопротивления (67,2%).

Все вышеперечисленные данные зависели от глубины и распространенности экспираторной инвагинации мембранозной стенки трахеи и бронхов, что позволило систематизировать их по степени тяжести и клиническим формам заболевания. В целом, для 1-й степени заболевания характерно: продолжительность болезни не превышает 3—5 лет, а ее обострений — 1—2 мес; отсутствуют приступы удушья, кровохарканье, вентиляционные нарушения, симптомы бронхолегочных и сердечно-сосудистых осложнений, эффективны терапевтические мероприятия, инвагинация мембранозной стенки не превышает $1/2$ просвета дыхательных путей. Для 2-й степени: продолжительность болезни превышает 5 лет, ее обострений — 2 месяца, обострения возникают 2 раза и более в году, появляются приступы удушья, кровохарканье, выраженные вентиляционные нарушения, симптомы осложнений (эмфиземы легких, хронического бронхита, легочного сердца), терапевтические методы лечения теряют свою эффективность и требуются эндоскопические методы лечения, инвагинация мембранозной стенки в пределах $1/2$ — $2/3$ просвета дыхательных путей. Для 3-й степени: тяжесть заболевания определяется вышеуказанными осложнениями, эндоскопические методы лечения проблематичны, требуется врачебно-трудовая экспертиза, экспираторная инвагинация бесхрящевой стенки превышает $2/3$ просвета дыхательных путей. Для диффузной (трахеобронхиальной) формы заболевания, в отличие от локальной (трахеальной), характерным является не только более высокая степень (2—3)

экспираторной инвагинации, но и более раннее появление осложнений, особенно эмфиземы легких.

Анализ полученных данных показал, что симптомы заболевания могут отмечаться даже при экспираторной инвагинации мембранозной стенки в пределах $1/3$ просвета дыхательных путей и зависят от выраженности бронхоспастического синдрома.

Скрининговые исследования, основанные на клинико-функциональных критериях, проведены среди жителей села, рабочих машиностроительных заводов, работников табачного и торфобрикетного производств, жителей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. Всего обследовано 5816 человек. Исследования показали, что ЭП мембранозной стенки трахей и бронхов по распространенности находится на втором месте среди ХНЗОД: ХБ выявлен в 11,7% случаев, ЭП — в 6,7%, бронхиальная астма — в 0,9%, первичная эмфизема легких — в 1,7%. У 4,6% человек из числа обследованных лиц признаки ХБ сопровождалась признаками ЭП.

Скрининговые исследования позволили выяснить роль некоторых этиологических факторов. Возникновение экспираторного пролапса зависит от продолжительности и интенсивности кашля вследствие: частых и длительно протекающих ОРЗ, острых бронхолегочных заболеваний с затяжным течением (коэффициент корреляции $-1,7$), воздействия экзогенных поллютантов (1,3—1,56), табакокурения (1,3), тяжелого физического труда, низкой непрофессиональной активности населения ($<1,3$).

Для изучения некоторых патогенетических механизмов формирования болезни применялись функциональные медикаментозные и немедикаментозные тесты.

Проба с атровентом проведена у 33 больных. Через 20—30 мин после ингаляции 1—2 доз препарата произошло статистически достоверное снижение общего бронхиального сопротивления воздушному потоку, повышение скоростей воздушного потока в начальной части ФЖЕЛ (87,9%), что указывает на высокую частоту бронхоспазма крупных дыхательных путей холинергического происхождения.

Проба с беротеком проведена у 36 больных. Спустя 10—15 мин после ингаляции препарата отмечено увеличение показателей скорости воздушного потока в заключительную фазу ФЖЕЛ (72,2%), что указывает на высокую частоту бронхоспазма периферических бронхов адренергического происхождения.

Проба с беродуалом (сочетание атровента и беротека) проведена у 29 больных. Положительные результаты отмечены в 93,1% случаев.

Проба с анаприлином проведена у 32 больных. Через 1—1,5 ч после приема 40 мг препарата отмечено снижение показателей скорости воздушного потока, отражающих проходимость периферических бронхов, что свидетельствует о высокой степени участия бета-адренергических структур в возникновении периферического бронхоспазма.

Проба с применением возвратного дыхания проведена у 35 больных. Улучшение показателей бронхиальной проходимости на всем протяжении дыхательных путей

отмечено в 94,3% случаев, что подтверждает данные эргоспирометрии (проведены у 18 больных — содержание углекислоты в альвеолярном воздухе было в пределах $3,85 \pm 0,2\%$) о роли гипервентиляции в генезе бронхоспазма, особенно периферических дыхательных путей.

Для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений использовался метод вариационной пульсографии по методике Р.М.Баевского, который показал, что даже начальные признаки болезни способны вызывать напряжение сердечной деятельности. Причем определяет это напряжение уровень бронхиальной проходимости: чем хуже бронхиальная проходимость (особенно периферических бронхов), тем чаще увеличивается индекс напряжения сердца, возрастает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на синусовый узел сердца.

С целью устранения напряженной сердечно-сосудистой системы применена проба с нифедипином у 24 больных. Через 40—60 мин после приема 10 мг препарата отмечено не только снижение индекса напряжения сердца (на 42,4%), но и улучшение показателей бронхиальной проходимости периферических дыхательных путей.

Выявленные клинико-функциональные особенности течения болезни позволили выделить основные направления лечебной тактики в период обострений: 1) назначение противокашлевых препаратов, 2) применение бронхолитиков, 3) использование лекарств, способствующих уменьшению воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве, 4) включение в общий комплекс лечения препаратов, снимающих напряжение сердечно-сосудистой системы. Из противокашлевых средств чаще использовали препараты, обладающие избирательным центральным действием на звенья кашлевого рефлекса (кодеин, кодтерпин и др.). Исходя из полученных данных, отражающих характер бронхоспастического синдрома, в общий комплекс проводимой терапии включали холинолитики и симпатомиметики. Для уменьшения воспалительных изменений в трахеобронхиальном дереве применяли инстилляцию и ингаляции глюкокортикостероидов, антиоксиданты, стимуляторы ретикулоэндотелиальной системы, для устранения гипервентиляционного синдрома — волевую задержку дыхания. Из числа антагонистов кальция предпочтение было отдано производным нифедипина.

Исследования показали, что наиболее высокая эффективность терапевтического лечения больных с ЭП мембранозной стенки достигается при использовании инстилляций глюкокортикостероидов, волевой задержки дыхания, антагонистов кальция.

Глюкокортикостероиды (гидрокортизон по 25 мг 1—2 раза) в виде инстилляций были назначены 15 больным, у которых при трахеобронхоскопии был выявлен выраженный отек слизистой. Спустя 10—15 дней после применения препарата получены положительные результаты: полное купирование пароксизмов кашля отмечено в 53,3% случаев (без применения — 27,3%), быстрее наступила нормализация лабораторных показателей.

Метод волевой задержки дыхания был применен в комплексном лечении 40 больных. После применения такой методики отмечено: уменьшение клинических проявлений заболевания, статистически достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости периферических бронхов.

Эффективность использования нифедипина в комплексном лечении больных изучалась у 24 больных. После применения препарата по 10 мг 3 раза в сутки отмечено субъективное уменьшение одышки, прирост показателей бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов.

Среди мер медицинской реабилитации использовали: специальный комплекс ЛФК, волевую задержку дыхания, закаливание. Эффективность методики изучали у 40 больных. Через год после применения наших рекомендаций обострения заболевания зарегистрированы в 22,5% случаев (в контрольной группе — в 54,8% случаев). Спустя 3 года на контрольное дообследование было вызвано 23 больных: обострения заболевания были в 23,1% случаев (в контрольной группе — в 47,8% случаев).

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать выводы, основная суть которых: экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и крупных бронхов как вариант трахеобронхиальной дискинезии является самостоятельной нозологической формой ХНЗОД,

так как заболевание имеет свои специфические клинические, эндоскопические, функциональные проявления; измерение бронхиального сопротивления, показателей спирографии с записью "поток-объем", анализ изменений формы этой кривой помогают диагностировать болезнь на более ранних этапах формирования; целесообразно выделять 3 степени и 2 формы патологии; заболевание часто встречается среди населения (6,7% населения имеют признаки ЭП); основным этиологическим фактором является кашель вследствие перенесенных острых респираторных заболеваний, воздействия экзогенных поллютантов, табакокурения, а ведущими патогенетическими факторами — экспираторная инвагинация бесхрящевой стенки, локальный эндотрахеобронхит, бронхоспазм, дисбаланс вегетативной нервной системы, гипервентиляция, напряжение сердечно-сосудистой системы, которые могут привести к осложнениям в виде эмфиземы легких, хронического бронхита, бронхиальной астмы, хронического легочного сердца; эффективность комплексного лечения больных повышает использование глюкокортикостероидов путем интубаций, волевой задержки дыхания, антагонистов кальция, а систематическое применение лечебной физкультуры, закаливания уменьшает число обострений, препятствует развитию осложнений.

Поступила 16.02.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-001-002.555/.57-018

А.Д.Таганович, В.К.Кухта, И.В.Захаренко

ВЛИЯНИЕ СУРФАКТАНТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ЛЕГКИХ У КРЫС С ПНЕВМОФИБРОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ ВВЕДЕНИЕМ БЛЕОМИЦИНА

Кафедра биохимии Минского медицинского института

LUNG SURFACTANT INFLUENCE ON METHABOLIC AND FUNCTIONAL STATE OF PULMONARY CELLS IN RATS WITH BLEOMYCIN-INDUCED PNEUMOFIBROSIS

A.D.Taganovich, V.K.Kuhta, I.V.Sacharenko

S u m m a r y

The influence of lung surfactant on E-rosette formation by pulmonary lymphocytes, the activity of secreted interleukin-1 and complex influence of macrophages on fibroblast growth were studied in rats with developing pneumofibrosis was found to loose the ability to decrease E-rosette formation of pulmonary lymphocytes. Cultivation of pulmonary macrophages in the presence of lung surfactant induced an augmentation of the secretion of interleukin-1. Cultivation of skin-muscular fibroblasts in the medium, in which macrophages had been preliminarily incubated, was accompanied by a decrease of 3H-thymidin incorporation in DNA of fibroblasts. Addition of lung surfactant to the medium enhanced this effect. The suppressive effect of surfactant-macrophage system from the lung with developing fibroblasts was the most manifested as compared to control. The more expressive effect of the surfactant from fibrotic lung on fibroblast growth was found to be a prostaglandin-dependent process.

У контрольных крыс и с формирующимся пневмофиброзом через 21 день после внутритрахеального введения блеомицина изучалось влияние сурфактанта легких на Е-розеткообразование легочных лимфоцитов, активность секретируемого макрофагами ИЛ-1 и комплексное выделение макрофагами медиаторов, воздействующих на рост фибробластов. Обнаружено, что при фиброзообразовании сурфактант теряет способность снижать образование розеток лимфоцитами. Совместное его культивирование с макрофагами легких приводит к увеличению секреции ИЛ-1. Культивирование фибробластов в среде предварительной инкубации макрофагов сопровождается снижением включения ^3H -тимидина в ДНК фибробластов. Сурфактант потенцирует этот эффект. Субпрессорное действие системы сурфактант — макрофаги из легких с формирующимся фиброзом на фибробласты наиболее выражено и является простагландинзависимым процессом.

В основе развития фиброза легких лежит увеличение числа фибробластов, которые синтезируют повышенное количество коллагена. По мнению ряда исследователей, центральную роль в этом процессе играют макрофаги легких, так как они секретируют медиаторы, оказывающие регулирующее влияние на фибробласты [24]. Макрофаги легких в свою очередь находятся в сложных взаимоотношениях с лимфоцитами. Являясь доминирующими по количеству среди других свободных клеток легких, они скапливаются в зонах альвеолита, активируются и во многом обеспечивают тот комплекс событий, который завершается фиброзированием легочной паренхимы [25,30].

Ставя перед собой цель исследования, мы исходили из того, что одним из возможных агентов, оказывающих регулирующее влияние на клетки в легких, может быть сурфактант. Выделенный из легких здоровых животных он способен изменять уровень секреции альвеолярными макрофагами интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей, содержание в этих клетках циклических нуклеотидов [27]. В литературе имеются сведения о стимулирующем действии сурфактанта на некоторые функции макрофагов (фагоцитарную активность, генерирование супероксид-аниона, переваривающую способность, хемотаксис) [12,26,28] и, наоборот, ингибирующем влиянии на митогенный ответ лимфоцитов крови [9]. Имеются сведения об участии сурфактанта в модуляции степени выраженности фиброзных изменений [23].

Целью работы, результаты которой легли в основу настоящего сообщения, было следующее: привлекая информацию о метаболизме сурфактанта в динамике фиброзообразования, ответить на вопрос, скажется ли изменение сурфактанта в период наиболее активного формирования фиброза на перестройке функционально-метаболического состояния макрофагов и лимфоцитов, то есть тех видов клеток, которые находятся в альвеолах легких и количество которых существенно вырастает при фиброзообразовании.

Методика

Фиброз легких вызывали у 30 взрослых крыс-самцов линии Вистар с начальной массой 100—120 г однократным интратрахеальным введением блеомицина ("Блеомицетин") в дозе 0,5 ЕД на 100 г массы животного. 10 контрольным животным при всех тех

же условиях вводили изотонический раствор NaCl. За развитием заболевания следили с помощью световой и электронной микроскопии.

Находящимся в глубоком наркозе животным для удаления крови из сосудов осуществляли перфузию сбалансированным солевым раствором Хенкса (рН 7,4). После этого легкие выделяли и подвергали бронхоальвеолярному лаважу (БАЛ). Из бронхоальвеолярной жидкости получали сурфактант методом дифференциального центрифугирования [15]. Принимая во внимание тот факт, что *in vivo* в альвеолах легких макрофаги уже контактировали с сурфактантом, а источником альвеолярных макрофагов служит система моноциты крови — интерстициальные макрофаги [3,10], наибольший интерес представляла оценка влияния сурфактанта на макрофаги сразу после попадания в альвеолы. Поэтому изучение влияния сурфактанта производилось на популяции клеток легких, содержащих интерстициальные макрофаги или лимфоциты. Именно такая модель была сочтена наиболее приближенной к интересующему нас событию. Для получения интерстициальных клеток вслед за БАЛ легочную ткань, предварительно освобожденную от крупных бронхов и сосудов, измельчали ножницами, фильтровали через 6 слоев капроновой ткани и центрифугировали. Клеточный осадок использовали для получения макрофагов и лимфоцитов процедурами прилипания [13] или центрифугирования после наслаивания на фиколл-верографиновую смесь [22].

Отмытые лимфоциты суспендировали в среде 199, содержащей 15 ммоль НЕРЕС+100 ЕД/мл пенициллина +100 мкг/мл стрептомицина и культивировали 1 и 6 ч в присутствии сурфактанта или без него. По окончании культивирования ставили реакцию Е-розеткообразования [4,16]. Мазки фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Используя масляную иммерсию, подсчитывали процентное содержание розеткообразующих (Е-РО) клеток на 200 лимфоцитов. За одну розеткообразующую клетку принимали лимфоцит, присоединивший 3 и более эритроцитов.

Для получения среды, содержащей секретируемый макрофагами легких ИЛ-1, клетки суспендировали в среде RPMI 1640 (Difeo, США) без сыворотки с добавкой 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина до концентрации $1 \cdot 10^6$ /мл. 2 мл клеточной суспензии вносили в стеклянные культуральные флаконы. Туда же добавляли суспензию сурфак-

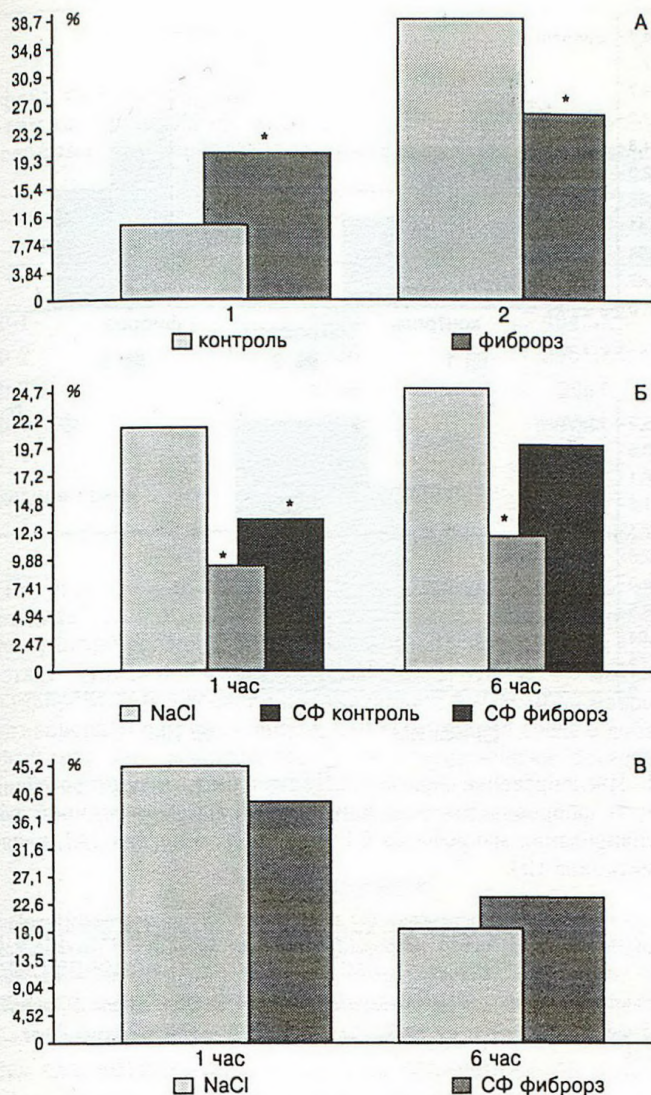


Рис.1. Влияние сурфактанта на Е-РО лимфоцитов легких.

Суспензию лимфоцитов (1.10⁶ клеток/мл) помещали в стеклянные флаконы. Туда же вносили изотонический раствор NaCl (1:10 об/об) или суспензию сурфактанта контрольных животных (конечная концентрация 3,2 мкг липидного фосфора/мл), или суспензию сурфактанта из легких с формирующимся фиброзом (4,8 мкг липидного фосфора/мл). А. Лимфоциты легких контрольных животных (контроль) и с формирующимся пневмофиброзом через 21 день после введения блеомицина (фиброз) в исходном состоянии. "1" — доля розеткообразующих лимфоцитов; "2" — доля лимфоцитов, не образующих комплексы с эритроцитами барана. Б. Влияние сурфактанта из легких контрольных животных (СФ контроль) и с формирующимся фиброзом (СФ фиброз) на лимфоциты контрольных животных. "NaCl" — клетки культивировались без сурфактанта, но в присутствии эквивалентного объема изотонического раствора NaCl. В. Влияние сурфактанта легких на Е-РО лимфоцитов из легких с формирующимся фиброзом. Все данные представлены как $M \pm m$. Каждое значение — результат 5 независимых экспериментов. * — здесь и на последующих рисунках $p < 0,05$ по сравнению с "NaCl".

танта. Конечная концентрация сурфактанта контрольных животных в культуральной среде — 3,2 мкг липидного фосфора/мл, для сурфактанта из легких с формирующимся фиброзом — 4,8 мкг липидного фосфора/мл. В контрольные пробы вместо сурфактанта вносили эквивалентный объем изотонического раствора NaCl. Пробы инкубировали 20 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂, затем центрифугировали (250g — 10 мин). Супернатанты стерилизовали фильтрованием через фильтры *Millipore* (Англия) с размером пор 0,2 мкм. В ряде опытов для подавления примеси липополисахарида к макрофагам добавляли полимиксин Б (1000 ед/мл). Активность ИЛ-1 в среде культивирования

макрофагов легких определяли тимоцитарным тестом с использованием тимоцитов 6—8-недельных мышей линии СЗН [18].

Для оценки влияния системы сурфактант-макрофаги на фибробласты вначале получали среду после культивирования в ней макрофагов легких. К прилипшим на пластиковой поверхности чашек Петри макрофагам (3·10⁶ клеток/чашку) в 2 мл среды Мем-Дульбекко (*Gibco*, США) с 10% эмбриональной сыворотки теленка, глутамином (50 мг/100 мл), пенициллином (100 ЕД/мл) и стрептомицином (100 мкг/мл) добавляли суспензию сурфактанта (концентрацию см. выше) или эквивалентный объем изотонического раствора NaCl. Пробы культивировали 8 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. По окончании культивирования супернатанты стерилизовали фильтрованием и добавляли к фибробластам.

Диплоидные кожно-мышечные фибробласты эмбриона человека, 13 пассаж (Предприятие диагностических и лекарственных препаратов МЗ РБ), вносили в бактериологические пробирки в виде суспензии (3·10⁵ клеток/2 мл) с монослоем на боковой стенке под углом 30°. Клетки культивировали 20 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Спустя этот период времени в состоянии до монослоя культуральную среду сливали, а к прилипшим фибробластам добавляли эквивалентный объем супернатантов, полученных при культивировании макрофагов. В ряде случаев при инкубации использовалась добавка индометацина — 10 мкг/мл. Одновременно вносили метил-³H-тимидин на весь период последующего культивирования фибробластов. По окончании культивирования клетки обрабатывали 10% раствором ТХУ и определяли радиоактивность нерастворимой фракции на мембранных фильтрах в жидкостном сцинтилляционном счетчике СБС-2.

Все результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

Установлено, что через 3 и 7 дней после введения блеомицина в легких крыс развивались отек и острое воспаление. Через 7—14 дней явления отека и воспаления нарастают. Максимально активно процесс формирования фиброзных изменений идет через 3 нед после введения блеомицина. В последующем, через 30—60 дней еще имеет место фиброобразование, хотя процесс явно теряет первоначальную активность.

Сравнение доли Е-РО лимфоцитов легких через 3 нед после введения блеомицина показало значительное превышение контрольного уровня (рис.1,А). Совместное культивирование клеток легких и сурфактанта, выделенных от здоровых животных, уже через 1 ч приводило к уменьшению доли Е-РО лимфоцитов (рис.1,Б). Еще большее снижение, в 2,5 раза, наблюдалось при дальнейшем культивировании. Сурфактант, полученный из фиброзоизмененных легких (через 3 нед после введения блеомицина) оказывал на клетки контрольных животных менее выраженное действие (см.рис.1,Б). В случае же культивирования лимфоцитов с сурфактантом, выделенных из легких с фиброзом, вообще не

наблюдалось существенной разницы с теми клетками, которые инкубировались без сурфактанта (рис.1,В). Такая потеря регуляторного влияния сурфактанта легких сопровождалась прогрессирующим снижением Е-РО лимфоцитов по мере увеличения периода культивирования.

Совместное культивирование сурфактанта легких с макрофагами контрольных животных показало, что он не оказывал влияния на активность секретируемого ИЛ-1, в то время как культивирование макрофагов с сурфактантом, выделенных из легких с фиброзом, сопровождалось повышением активности монокина (рис.2). В опытах с использованием полимиксина Б сурфактант легких индуцировал значительное увеличение активности секретируемого ИЛ-1 (см.рис.2). Особенно ярко такое влияние сурфактанта прослеживалось при культивировании макрофагов из легких контрольных животных. Оно имело место и в случае клеток, выделенных из легких с фиброзом, однако было менее выраженным вследствие высокой активности ИЛ-1 в исходном состоянии, без введения в культуральную среду сурфактанта легких.

В соответствии с имеющимися представлениями логично было роль взаимодействия сурфактанта с макрофагами в формировании фиброза оценивать не только по активности секретируемого ИЛ-1, а по конечному эффекту на пролиферацию фибробластов. Был применен стандартный методический подход для экспериментов подобного рода. Сурфактант культивировали с макрофагами. Затем среда их культивирования добавлялась к растущим фибробластам и оценивалась их пролиферативная способность по включению ^3H -тимидина в ДНК клеток.

Культивирование фибробластов со средой инкубации макрофагов, контактировавших с сурфактантом легких (МФ+СФ), выявило ярко выраженное ингибирование включения ^3H -тимидина в кислотоустойчи-

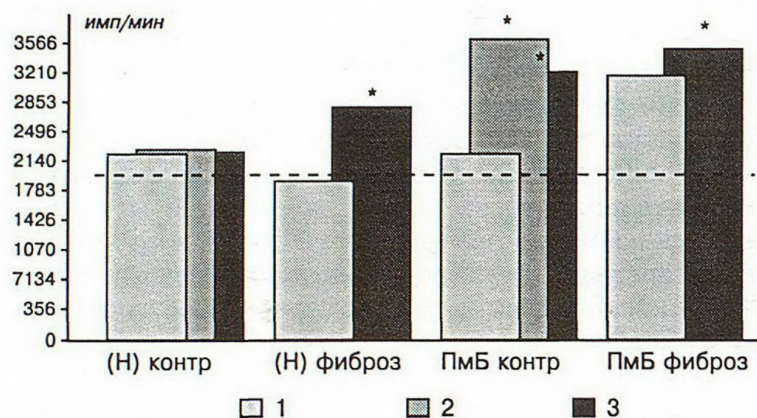


Рис.2. Влияние сурфактанта легких на активность секретируемого ИЛ-1.

Интерстициальные макрофаги культивировали (условия — см. раздел "Методика" с сурфактантом контрольных животных "2" или животных с развивающимся фиброзом "3", или с эквивалентным объемом изотонического раствора NaCl "1". Затем супернатанты использовали для тимощитного теста. (Н) контроль и (Н) фиброз — макрофаги, соответственно, контрольных животных и с пневмофиброзом культивировались без добавки полимиксина Б. "ПмБ контроль" и "ПмБ фиброз" — с добавкой полимиксина Б. Пунктирная линия — включение ^3H -тимидина в тимощиты, которые культивировались с конканавалином А (1 мкг/мл) без добавления супернатантов. Все данные — результат 3 независимых экспериментов (по 5 параллельных проб в каждом).

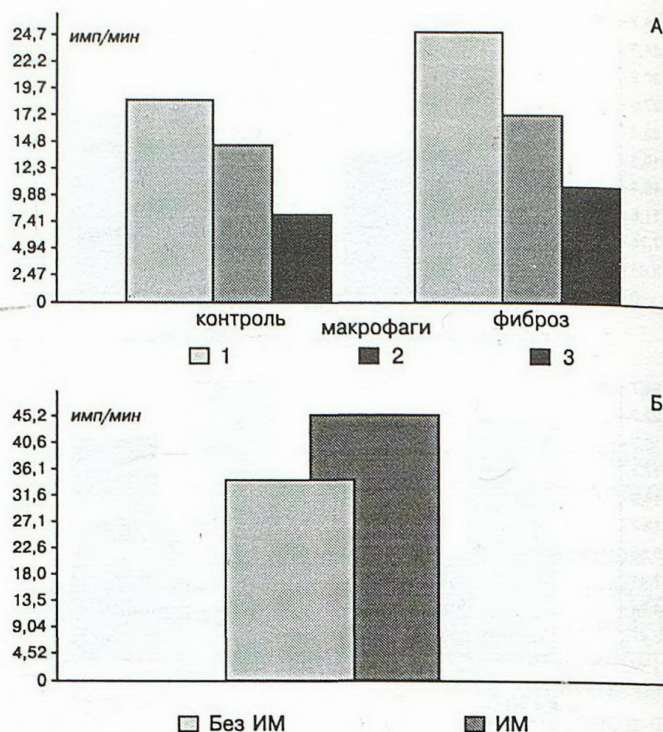


Рис.3. Ингибирование включения ^3H -тимидина в кислотоустойчивую фракцию фибробластов под влиянием среды, полученной после культивирования макрофагов с сурфактантом легких (А), влияние индометацина (Б).

А. "1" — макрофаги инкубировались без сурфактанта; "2" — макрофаги+сурфактант контрольных животных; "3" — макрофаги+сурфактант животных с пневмофиброзом. Каждое значение — результат трех независимых экспериментов. Б. ИМ — макрофаги с сурфактантом из легких с формирующимся фиброзом культивировали в присутствии индометацина; БЕЗ ИМ — то же, но без индометацина. * — $p < 0,05$ по сравнению с "БЕЗ ИМ", $n=5$.

вый материал фибробластов (рис.3,А). Характерно, что супрессивный эффект был выражен однотипно в случаях использования макрофагов, полученных из легких контрольных животных и при фиброзе. Наиболее выраженным влиянием (снижение почти в 2,5 раза) обладал сурфактант из легких с фиброзом.

Ингибирование циклогеназного пути синтеза простагландинов индометацином сопровождалось увеличением включения ^3H -тимидина в ТХУ-устойчивый материал фибробластов по сравнению с пробами без индометацина, когда фибробласты культивировались в среде предварительной инкубации макрофагов с сурфактантом из легких с формирующимся фиброзом (3 недели после введения блеомицина) — рис.3,Б. Для ответа на вопрос, сохраняется ли супрессорное действие сурфактанта в условиях ингибирования синтеза простагландинов, был поставлен опыт, в ходе которого к фибробластам добавлялась среда: а) без предварительного культивирования в ней клеток; б) после культивирования в ней макрофагов с блеомицином-индуцированным фиброзом; в) МФ+СФ из легких животных с формирующимся фиброзом. Во все пробы был внесен индометацин. Из результатов, представленных в таблице, следует, что сурфактант потерял свой ингибирующий эффект. Макрофаги же сохранили ингибиторное влияние на фибробласты, хотя и в менее выраженной степени, чем то, которое наблюдалось без индометацина.

Т а б л и ц а

Эффект культуральной среды на включение ^3H -тимидина в ТХУ-устойчивый материал фибробластов в условиях блокированного синтеза простагландинов

Условия получения среды для фибробластов	Включение ^3H -тимидина в фибробласты (имп/мин)	
МФ 1	6600	464*,**
МФ 2	5926	295*,**
МФ 3	5118	226*
МФ + СФ	6202	746*
СФ	8690	751
Исходная среда	7774	562

П р и м е ч а н и е. Условия культивирования — см. раздел "Методика". МФ 1, МФ+СФ — индометацин вносили в пробы на этапе культивирования макрофагов; МФ 2 — индометацин вносили на этапе культивирования фибробластов; МФ 3 — макрофаги культивировали без добавки индометацина; МФ+СФ — макрофаги культивировали с сурфактантом; СФ — исходная среда с добавкой сурфактанта без макрофагов; * — статистически достоверная разница по сравнению с исходной средой и с СФ; ** — статистически достоверная разница по сравнению с МФ 3.

Обсуждение

Ранее нами было установлено, что уже через 3 дня после введения блеомицина имела тенденция к увеличению количества форфолипидов сурфактанта, которая через 7 дней становилась более выраженной. Наиболее существенное повышение определялось в период с 14 по 21-й день, главным образом за счет фосфатидилхолинов [5,7]. Полученные результаты сочетались с выявленными нами, как и другими исследователями, морфологическими признаками гиперфункции пневмоцитов II типа [5,8]. Наиболее выраженными они были через 3 недели после введения блеомицина, то есть в период интенсивного фиброобразования. В дальнейшем на этом этапе развития патологического процесса анализировалось включение метки (метил- ^3H -холина) после ее внутривенного введения в составе фосфатидилхолинов сурфактанта и альвеолярных макрофагов [6]. Содержание новосинтезированных фосфолипидов сурфактанта через 2 ч после введения метки существенно превышало контрольных уровень. Через 4 ч, когда имел место максимум включения метки в фосфолипиды сурфактанта в контроле, оно уже снижалось и разницы по сравнению с контролем здесь уже не было. Содержание новосинтезированных фосфолипидов возросло также в альвеолярных макрофагах.

Из приведенных сведений следует вывод об ускоренном обороте фосфолипидов сурфактанта в альвеолах легких. Вся совокупность перечисленных данных свидетельствует о том, что в период формирования фиброза, особенно на этапе увеличенного синтеза коллагена, в интерстициальной ткани легких имеет место гиперпродукция сурфактанта. Такое явление не следует расценивать как патогномичное только блеомициновой модели пневмофиброза, поскольку отдельные

признаки гиперфункции пневмоцитов II типа описаны при ряде фиброгенных заболеваний [17,21].

Эксперименты, результаты которых изложены в настоящей работе, показали, что явление гиперпродукции сурфактанта имеет патогенетическое значение, поскольку вследствие его изменяется регулирующее влияние сурфактанта на метаболизм клеток, которые принимают участие в развитии этого заболевания. В качестве тестов, характеризующих состояние клеток, были избраны Е-розеткообразование для лимфоцитов, активность секретируемого ИЛ-1 для макрофагов. Оценивалось также опосредованное через макрофаги влияние сурфактанта легких на синтез ДНК в фибробластах.

Установленное снижение Е-РО лимфоцитов в процессе совместного культивирования клеток с сурфактантом, выделенным из легких контрольных животных, и потеря регуляторного влияния в случае сурфактанта из легких с активным фиброобразованием, по-видимому, отражает значительные изменения иммунореактивности в легких при развитии фиброза. Обусловлено ли оно модификацией клеточной поверхности, рецепторов, взаимодействующих с эритроцитами, или нарушением гуморального звена, индуцирующего эту реакцию, остается предметом дальнейшего изучения. С большой степенью вероятности можно рассматривать реакцию Е-РО в нашем исследовании как отражение иммунорецепции эритроцитов барана на поверхности мембран лимфоцитов из легких крысы. Тогда обнаруженное снижение Е-РО под влиянием сурфактантов для лимфоцитов здоровых животных свидетельствует о модификации функциональных свойств клеточных мембран. Эти результаты дополняют данные относительно иммуносупрессивного действия сурфактанта на лимфоциты [9]. Очевидно, что потеря влияния сурфактанта на Е-РО лимфоцитов при фиброобразовании связана с изменением сурфактанта и самих лимфоцитов.

Как известно, ИЛ-1 является одним из факторов, инициирующих активацию лимфоцитов и поддерживающих эти клетки в активном состоянии [1]. С другой стороны, это один из тех цитокинов, которые регулируют функциональную способность фибробластов, в частности, способность к синтезу коллагена [20]. При пневмофиброзе, как гранулематозной, так и негранулематозной природы, описана секреция альвеолярными макрофагами повышенного количества ИЛ-1 [15,29]. Результаты настоящей работы раскрывают один из механизмов указанного феномена. Культивирование макрофагов с сурфактантом, выделенным из легких с фиброзом, сопровождалось повышением активности секретируемого монокина. Аналогичные опыты, проведенные в присутствии полимиксина В, показывают, что в основе влияния сурфактанта на секрецию ИЛ-1 макрофагами может быть модификация фосфолипидного состава клеточных мембран. Дело в том, что полимиксин В — антибиотик, который изменяет проницаемость биологических мембран, причем тем больше, чем больше в мембранах липидного фосфора [2].

Действие ИЛ-1 на пролиферацию фибробластов неоднозначно. Имеются данные о том, что ИЛ-1 стиму-

лирует продукцию коллагеназы фибробластами и ингибирует синтез коллагена [19]. Поэтому наблюдаемую гиперактивность ИЛ-1 под влиянием сурфактанта при формирующемся фиброзе можно отнести и к фиброиндуцирующей, и направленной на сдерживание развития фиброза. Тем более что фундаментальные исследования *J.A.Elias* к концу 80-х годов привели к представлению, что конечный эффект на фибробласты определяется взаимодействием цитокинов между собой [11]. Включение изотоп-меченного тимидина в ДНК клеток является одним из самых чувствительных тестов, характеризующих их пролиферативные свойства. Поэтому есть все основания рассматривать обнаруженное снижение включения ^3H -тимидина в кислотоустойчивый материал фибробластов при культивировании их в среде предварительной инкубации макрофагов с сурфактантом как показатель супрессивного действия на пролиферацию фибробластов. Наибольшим влиянием обладал сурфактант из легких с развивающимся фиброзом. При ингибировании циклоксигеназного пути синтеза простагландинов индометацином сурфактант терял свое ингибирующее влияние. Значит, индуцированный контактом с сурфактантом эффект макрофагов легких на фибробласты является простагландинзависимым процессом.

Имеется много фактов в пользу того, что простагландины, в частности группы Е, снижают клеточный рост [14]. Считается, что они выступают в качестве вторичных мессенджеров в воздействии макрофагов на пролиферацию фибробластов. Нам представляется таким же механизм обнаруженной индукции сурфактантом легких супрессорного действия макрофагов на фибробласты.

Заключение

Таким образом, сурфактант легких, контактируя с лимфоцитами и макрофагами, оказывает на них заметное влияние. Выраженность последнего зависит как от состава, свойств сурфактанта, так и от изначального функционального состояния клеток. Сурфактант, контактируя с макрофагами в легких, оказывает ингибирующее действие на пролиферацию фибробластов. В легких с активно протекающими процессами фиброобразования сурфактант теряет супрессивное влияние на Е-РО лимфоцитов, повышает секрецию ИЛ-1 макрофагами, обладает более выраженным ингибирующим воздействием на пролиферацию фибробластов через стимуляцию синтеза простагландинов.

Вся совокупность полученных данных дает основание думать о протекторной роли сурфактанта в фиброзообразовании. Она реализуется через влияние на клетки легких — лимфоциты, макрофаги. Не исключено, что действие его распространяется и на другие клеточные структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войтенок Н.Н. Интерлейкин-1 // Успехи соврем. биол.— 1988.— Т.106, вып.1 (4).— С.102—114.
2. Гэйл Э., Кандлиф Э., Рейнолдс П. и др. Молекулярные основы действия антибиотиков: Пер. с англ.— М.: Мир, 1975.
3. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких.— М.: Медицина, 1987.
4. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии.— Минск: Беларусь, 1987.
5. Слука Б.А., Таганович А.Д. Обоснование явления гиперпродукции сурфактанта в легких при развитии блеомycin-индуцированного пневмофиброза // Сурфактантная и антисурфактантная система легких.— Ялта, 1991.— С.103—104.
6. Таганович А.Д., Кухта В.К., Лексина А.К. Метаболизм сурфактанта и его влияние на жидкостные свойства мембран макрофагов из легких крыс с блеомycin-индуцированным фиброзом // Актуальные проблемы современной биохимии.— Минск, 1991.— С.94—95.
7. Abrams M.E. Isolation and quantitative estimation of pulmonary surface active lipoprotein // J. Appl. Physiol.— 1966.— Vol.21, № 2.— P.718—720.
8. Adler K.B., Callahan L.M., Evans J.N. Cellular alterations in the alveolar wall in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. An ultrastructural morphometric study // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.133, № 6.— P.1043—1046.
9. Ansfield M.J., Benson B.J. Identification of the immunosuppressive components of canine pulmonary surface active material // J. Immunol.— 1980.— Vol.125, № 3.— P.1093—1098.
10. Bowden D., Adamson I. Role of monocytes and interstitial cells in the generation of alveolar macrophages. I. Kinetic studies of normal mice // Am. J. Pathol.— 1972.— Vol.68, № 3.— P.521—536.
11. Elias J.A. Tumor necrosis factor interacts with interleukin-1 and interferons to inhibit fibroblast proliferation via fibroblast prostaglandin-dependent and independent mechanisms // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138, № 3.— P.652—658.
12. Hayakawa H., Myrwick Q.N., Clair R.W.S. Pulmonary surfactant inhibits priming of rabbit alveolar macrophages // Ibid.— 1989.— Vol.140, № 5.— P.1390—1397.
13. Holt P.G. Alveolar macrophages. A simple technique for the preparation of high numbers of viable alveolar macrophages from small laboratory animals // J. Immunol. Meth.— 1979.— Vol.27, № 2.— P.189—198.
14. Honda M., Steinberg A.D. Effect of prostaglandin E₂ of responses of T-cell subsets to mitogen and autogenous non-T-cell stimulation // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1984.— Vol.33, № 1.— P.111—122.
15. Hunninghake G.W. Release of interleukin-1 by alveolar macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.129, № 4.— P.569—572.
16. Jondall M., Holm G., Wigzel H. Surface markers of human T and B lymphocytes. 1. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.— 1972.— Vol.136, № 2.— P.207—213.
17. Kissler W. Die alveolarproteinose als krankhafte störung von regelmechanismen der lunge // Prax. Klin. Pneumol.— 1983.— Bd 37.— S.845—846.
18. Larrick J.W., Brindley L., Doyle M.V. An improved assay for the detection of interleukin-1 // J. Immunol. Meth.— 1985.— Vol.79, № 1.— P.39—45.
19. Lefebvre V., Peeters-Joris C., Vaes G. Modulation by interleukin 1 and tumor necrosis factor of production of collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases and collagen types in differentiated and dedifferentiated articular chondrocytes // Biochim. Biophys. Acta.— 1990.— Vol.1052, № 3.— P.366—378.
20. Leibovich S.J., Ross R.A. A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro // Am. J. Pathol.— 1976.— Vol.84, № 4.— P.501—514.
21. Mason R.J. Pulmonary alveolar type II epithelial cells and adult respiratory distress syndrome // West. J. Med.— 1985.— Vol.143, № 11.— P.611—615.
22. Patterson-Delafield J.P., Lehrer R.I. Preparation of rabbit alveolar macrophages in high purity and yield // J. Immunol.— 1980.— Vol.38, № 3—4.— P.291—294.
23. Pozzi E., Salmona M., Masturzo P. et al. Role of alveolar phospholipids in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat // Respiration.— 1987.— Vol.51, Suppl.— P.23—32.
24. Rennard S.I., Bitterman P.B., Crystall R.G. Pathogenesis of granulomatous lung disease. IV. Mechanisms of fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.130, № 3.— P.492—496.

25. Thrall R.S., Barton R.W. A comparison of lymphocyte population in lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid of rats at various times during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis // *Ibid.*— Vol.129, № 2.— P.279—283.
26. van Iwaarden J.F. Surfactant and the pulmonary defense system // *Pulmonary Surfactant from Molecular Biology to Clinical Practice.*— Amsterdam: Elsevier, 1992.— P.215—227.
27. Weatherstone K.B., Wallis R.S., Davis P. et al. Regulation by surfactant of alveolar macrophage and blood monocyte expression of interleukin-1 and tumor necrosis factor // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.137, № 4.— Suppl.— P.278.
28. Wright J.R., McIntosh J.C. Regulation of macrophage function by surfactant protein A (SpA) // *Appl. Cardiopulmon. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5, Suppl.3.— P.136—137.
29. Yamaguchi E., Okazaki N., Tsuneta Y. et al. Interleukins in pulmonary sarcoidosis. Dissociative correlations of lung interleukins 1 and 2 with the intensity of alveolitis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 3.— P.645—651.
30. Yoshida T. Role of lymphokines in the induction and maintenance of the granuloma // *Basic and Chemical Aspects of Granuloma Disease.*— New York: Elsevier, 1980.— P.81—96.

Поступила 16.02.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-002-085.849.19

*Н.Г.Хмелькова, В.Л.Макарова, Е.М.Мелентьева, А.Ф.Абубикиров,
Е.И.Шмелев*

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРА “УЗОР” ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Городская клиническая больница № 11, Москва

THE “UZOR” LASER DEVICE USE DURING PNEUMONIA TREATMENT

N.G.Khmelkova, V.L.Makarova, E.M.Melentieva, A.F.Abubikirov, E.I.Shmeleva

S u m m a r y

The possibilities of low energetic transcutaneous laser exposure use during pneumonia treatment were studied in 71 patients. It was shown, that that laser use in therapy complex results in fastening clinical disease manifestation regression and lysis of pneumonia infiltration, in decreasing residual abnormalities in lungs. It was concluded about antiinflammatory action of laser transcutaneous radiation exposure. The latter is recommended for the practical use.

Р е з ю м е

Изучены возможности применения низкоэнергетического чрескожного лазерного облучения при лечении пневмоний у 71 больного. Результаты исследования показали, что при включении лазерного облучения в комплекс терапии происходит ускорение регрессии клинических проявлений заболевания и рассасывания пневмонической инфильтрации, уменьшение остаточных изменений в легких. Сделан вывод о противовоспалительном действии транскутанного лазерного облучения. Рекомендовано использование его в практике.

При лечении пневмонии широко используются различные немедикаментозные методы. В последние годы получила распространение квантовая терапия, причем наибольшую популярность приобрело использование внутривенного гелий-неонового лазерного излучения. Были показаны его противовоспалительное, иммуностимулирующее действие, нормализующее воздействие на перекисное окисление липидов [1,2].

Транскутанный метод лазерного облучения с использованием аппарата “Узор”, несмотря на простоту применения, не нашел еще широкого распространения, хотя имеющийся небольшой опыт свидетельствует о его эффективности [3,5].

Целью настоящей работы явилось дальнейшее изучение возможностей применения низкоэнергетического чрескожного лазерного излучения при лечении пневмонии.

В исследование был включен 71 больной пневмонией в возрасте 18—75 лет. Основную группу составили 56 больных, которым проводилась лазеротерапия, контрольную группу — 15 больных, которым проводились сеансы УВЧ. Во всех случаях пневмония имела среднетяжелое или тяжелое течение с поражением нескольких долей (14 и 13% в основной и контрольной группах соответственно), развитием плеврита, абсцедирования. Тяжесть состояния больных усугублялась наличием эмфиземы легких, пневмосклероза, сопутствующей ишемической болезнью сердца, развитием дыхательной недостаточности (табл.1).

Всем больным проводилось объективное и рентгенологическое обследование, рутинные лабораторные анализы мокроты, крови, мочи.

Для квантовой терапии использовался полупроводниковый арсенид-галлиевый лазер “Узор” с длиной

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Симптомы и сопутствующие заболевания	Основная группа, %	Контрольная группа, %
Кашель	42	73
Мокрота	71	60
Боли в грудной клетке	24	16
Хрипы в легких	95	87
Плеврит	11	—
Абсцедирование	12	—
Поражение нескольких долей	14	13
Эмфизема	40	28
Пневмосклероз	40	28
Дыхательная недостаточность	42	30
Затяжное течение	29	23
Ишемическая болезнь сердца	40	17

волны 0,89 мкм, выходной мощностью 2 Вт, работающий в красной зоне спектра.

Наружное лазерное воздействие осуществлялось на патологический фокус в легком с трех полей с учетом его рентгенологической проекции [4,5]. Частота следования импульсов составляла 80 Гц, экспозиция 2 мин на поле. При наличии воспалительных изменений в нескольких долях легких лазерное воздействие производилось на максимальный по протяженности патологический фокус. Курс лечения составлял 10 сеансов. Лазерная терапия назначалась после уменьшения симптомов интоксикации, при нормализации или снижении температуры до субфебрильных цифр на фоне проводимой антибактериальной терапии. После окончания курса лазеротерапии в основной группе и физиотерапии в контрольной группе проводились контрольные обследования, которые повторялись также при завершении стационарного лечения.

У всех больных на стационарном этапе лечения достигнута положительная клинико-рентгенологическая динамика. Однако при использовании лазеротерапии редукция клинической симптоматики — уменьшение кашля, прекращение выделения мокроты, купирование болевого синдрома, исчезновение хрипов в легких — произошла у большего числа больных (табл.2).

Необходимо подчеркнуть полное исчезновение болевого синдрома у всех больных, пролеченных с помощью лазера. Это немаловажно, так как в субъективном ощущении боль в грудной клетке является одним из основных признаков заболевания и немало беспокоит пациентов. Купирование болевого синдрома оказывает положительное воздействие на психику пациента, что способствует более быстрому выздоровлению.

В основной группе нормализация таких показателей воспаления, как лейкоцитоз и СОЭ отмечалась у 89 и 85% больных по сравнению с 71 и 55% в контрольной группе. Уменьшение размеров инфильтрации в легочной ткани, по данным рентгенологического исследования,

Таблица 2

Сравнение результатов лечения (% от числа пролеченных)

Признак	Основная группа	Контрольная группа
Редукция кашля	90	80
Прекращение выделения мокроты	61	50
Купирование болевого синдрома	100	70
Исчезновение хрипов в легких	94	82
Нормализация СОЭ	85	55
Нормализация количества лейкоцитов	89	71
Уменьшение размеров инфильтрации в легких	98	68
Наличие остаточных изменений в легких	32	55

после курса лазеротерапии достигнуто практически у всех больных основной группы и у 68% контрольной. Необходимо отметить, что у 12 больных после курса лазеротерапии отмечалось полное рассасывание инфильтративных изменений в легких. Нормализация клинических, рентгенологических и лабораторных показателей воспаления свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии лазерного излучения.

Противовоспалительный эффект лазерного излучения привел к сокращению стационарного этапа больных основной группы до $25 \pm 8,2$ дня по сравнению с $36,6 \pm 6,1$ дня в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализ рентгенологических данных, полученных при исследовании больных перед выпиской из отделения, показал, что в основной группе отмечалось меньшее

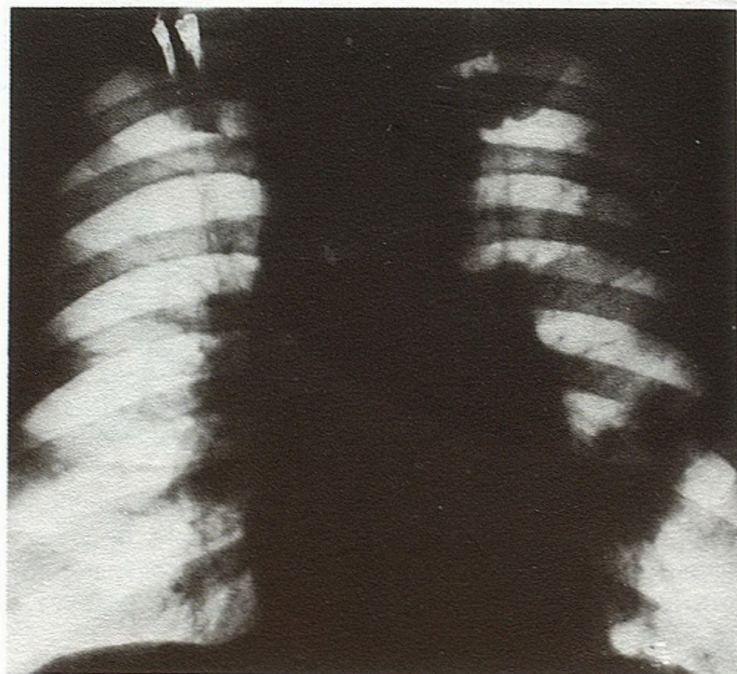


Рис.1. Рентгенограмма больного Н.

Инфильтрация в нижней доле левого легкого с сформированным абсцессом.

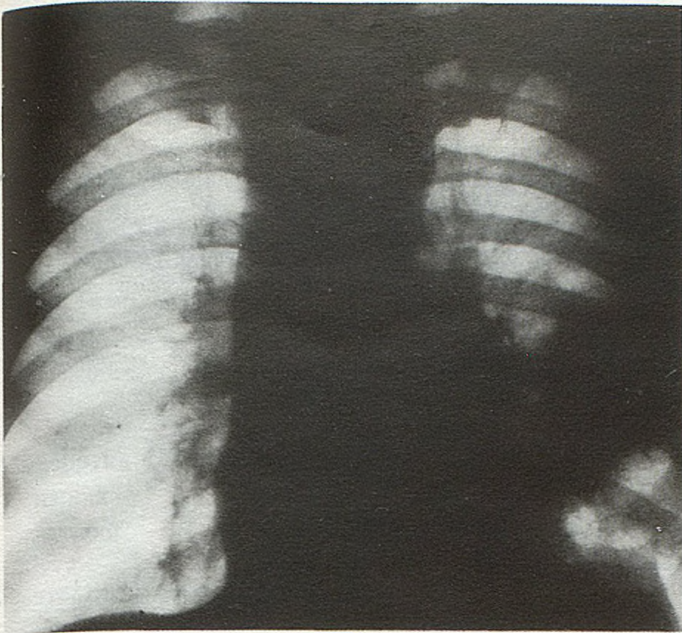


Рис.2. Рентгенограмма того же больного.

Нарастание инфильтрации в нижней доле левого легкого.

количество остаточных изменений после перенесенных пневмоний, чем в контрольной, или же они были менее выражены.

В процессе лечения лазером обострений патологического процесса не отмечалось. В 2 случаях наблюдалась индивидуальная непереносимость лазерного излучения, выражавшаяся в повышении артериального давления. Изменений ЭКГ, усиления бронхообструкции не наблюдалось. В контрольной группе непереносимость физиолечения наблюдалась у 4 больных и выражалась в повышении артериального давления, головных болях, ухудшении ЭКГ.

Таким образом, чрескожное лазерное воздействие низкоэнергетическим лазером "Узор", работающим в красной зоне спектра, обладает выраженным противовоспалительным действием. Применение его способствует более быстрой и полной редукции пневмонических изменений в легких.

Следующий клинический пример является демонстрацией эффективности лазеротерапии у больного пневмонией затянувшегося течения с наличием в анамнезе хронического обструктивного бронхита, эмфиземы легких, пневмосклероза, у которого воздействие лазером было успешно применено после неэффективного лечения другими физиотерапевтическими средствами.

Больной Н. 56 лет, поступил в отделение 10.02. с жалобами на боли в левой половине грудной клетки, повышение температуры до 38,5—39 °С, кашель с небольшим количеством мокроты слизисто-гнойного характера.

В течение многих лет страдает хроническим обструктивным бронхитом. Ухудшение состояния за 5 дней до поступления, когда после переохлаждения поднялась температура и появились вышеперечисленные жалобы. Не лечился.

При обследовании в отделении состояние средней тяжести, в легких слева в нижних отделах выслушиваются среднепузырчатые влажные хрипы, ЧД 22 в мин, ЧСС 112 в мин, АД до 110/70 мм рт. ст. В гемограмме ускорение СОЭ до 55 мм/ч, лейкоцитоз

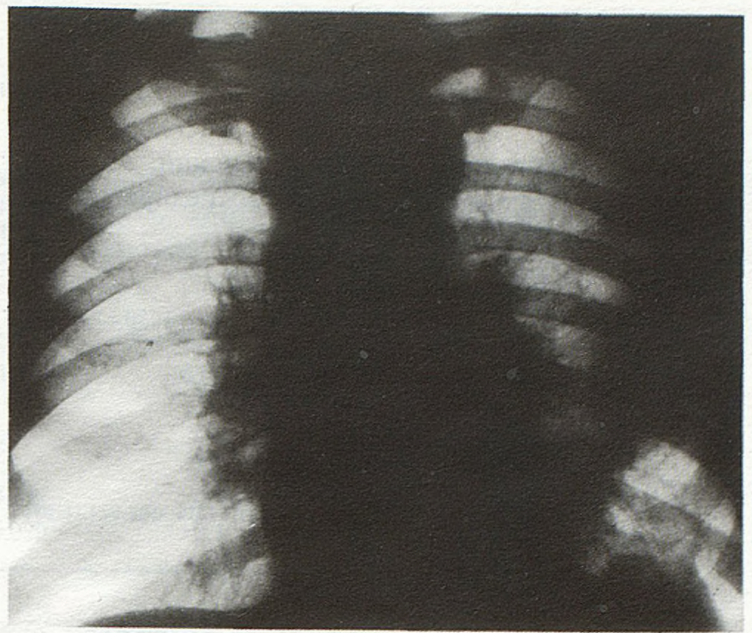


Рис.3. Рентгенограмма того же больного. После курса лазеротерапии. Значительное рассасывание инфильтративных изменений в нижней доле левого легкого.

12×10^9 /л. На рентгенограмме легких определяется участок инфильтрации с полостью распада в нижней доле левого легкого (рис.1). Показатели функций внешнего дыхания (% должн): ЖЕЛ — 32%, ФЖЕЛ — 67%, ОФВ₁ — 42%, МСВ₇₅ — 32%, МСВ₅₀ — 28%, МСВ₂₅ — 41% — выраженное снижение вентиляционной способности легких за счет рестрикции и обструкции.

Клинический диагноз: абсцедирующая пневмония в нижней доле левого легкого, хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, пневмосклероз, ДН II.

Проводилась мощная антибактериальная терапия — ампиокс, оксациллин, цефамизин, кефзол, бисептол, применялись отхаркивающие средства, лидаза, УВЧ, электрофорез на грудную клетку. Лечебная бронхоскопия была невозможна в связи с резкими нарушениями вентиляционной способности легких.

Самочувствие больного улучшилось незначительно, несколько уменьшились симптомы интоксикации, температура снизилась до субфебрильных цифр, в легких сохранялись мелкопузырчатые хрипы, СОЭ 35 мм/ч. При рентгенологическом обследовании от 13.03 отмечалось нарастание инфильтративных изменений в нижней доле левого легкого (рис. 2). На этом этапе была присоединена лазеротерапия на фоне лечения левомицетином и гентамицином в/м. Лазерное воздействие осуществлялось на 5 полей локально. Проведено 10 сеансов. При контрольном обследовании состояние больного улучшилось, температура нормализовалась, кашель и боли в грудной клетке не беспокоили, хрипы в легких не выслушивались, СОЭ 11 мм/ч, на рентгенограмме от 30.03 (рис.3) выраженная положительная динамика в виде значительного рассасывания инфильтративных изменений. Однако при исследовании функции внешнего дыхания сохранялись прежние изменения: ЖЕЛ — 38%, ФЖЕЛ — 69%, ОФВ₁ — 63%, ПСВ — 38%, МСВ₇₅ — 40%, МСВ₅₀ — 44%, МСВ₂₅ — 29%. Таким образом, в данном случае лазер оказал мощное противовоспалительное воздействие, приведшее к быстрому разрешению абсцедирующей пневмонии.

Таким образом, при лечении пневмонии низкоэнергетическим лазером "Узор" с применением чрескожного метода получен отчетливый положительный эффект, выражающийся в более быстрой регрессии клинических проявлений заболевания, в ускорении рассасывания пневмонической инфильтрации, уменьшении остаточных изменений в легких. Следовательно, транскutánное лазерное облучение обладает выраженным противовоспалительным действием.

Положительными сторонами применения лазера являются также практически отсутствие противопока-

заний, возможность применения его в любом возрасте, хорошая переносимость.

Транскутанное лазерное воздействие может быть рекомендовано для использования в практическом здравоохранении для лечения пневмоний, имеющих затяжное течение и осложненных абсцедированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко В.И., Залесский В.И. // Врач. дело. — 1989. — № 10. — С.4—9.

2. Картошина Н.Л., Григорьев Е.Г. // Клин. мед. — 1989. — № 9. — С.35—37.
3. Лутай А.В., Корнилов Л.Я., Ефимова Е.Г. и др. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й. — М., 1994. — С.387.
4. Применение лазерного терапевтического аппарата на арсениде галлия (длина волны 0,89 мкм) "Узор" в медицине: Метод. рекомендации. — М., 1990.
5. Тхоржевская Т.В., Шевелев В.И., Разин А.С. и др. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й. — М., 1994. — С.395.

Поступила 01.08.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248-07:[616-008.924.6+616-008.924.1]-074

А.В.Емельянов, М.А.Петрова, О.В.Лаврова, Л.И.Гулева, С.Э.Шевелев, Г.Б.Федосеев

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИХ КРОВНЫХ РОДСТВЕННИКОВ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета им.акад.И.П.Павлова, Государственный научный центр пульмонологии МЗ и МП России

MAGNESIUM AND CALCIUM CIRCULATION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND THEIR RELATIVES

A.V.Emelianov, M.A.Petrova, O.V.Lavrova, L.I.Guleva, S.E.Shevelev, G.B.Fedoseev

Summary

Calcium and magnesium concentrations in serum, erythrocytes, lymphocytes, expiratory condensate, and daily volume urine were evaluated in 23 patients with preasthma, 31 ones with bronchial asthma, and their 23 first degree relatives (parents and children) by atomic absorbal spectrophotometry (AAC—508, "Hitachi", Japan) and selective ionometry (Microlyte, "Kone", Finland). The magnesium deficit and calcium excess were found in all the examined in blood elements, and diary urinal magnesium excretion decrease was found while parathormone and calcitonine serum concentrations were stable. It was suggested, that cell electrolyte content failures are the initial defect on contrary to endobronchial homeostasis changes of bivalent cations and may be found before clinical manifestation of bronchial asthma.

Резюме

У 23 больных в состоянии преаастмы, 31 — атопической бронхиальной астмой и 23 их практически здоровых кровных родственников I степени родства (родители и дети) методами атомно-абсорбционной спектрофотометрии (AAC—508, "Hitachi", Япония) и селективной ионометрии (Microlyte, "Kone", Финляндия) определены концентрации магния и кальция в сыворотке крови, эритроцитах, лимфоцитах, конденсате влаги выдыхаемого воздуха и суточной моче. У обследованных всех групп установлены дефицит магния и избыток кальция в форменных элементах крови, а также снижение суточной экскреции магния с мочой при отсутствии изменений сывороточных концентраций паратгормона и кальцитонина. Предполагается, что нарушения электролитного состава клеток в отличие от изменений эндобронхиального гомеостаза двухвалентных катионов является первичным дефектом и предшествуют клинической манифестации бронхиальной астмы.

Известно, что нарушения обмена магния и кальция способствуют формированию синдрома гиперреактивности бронхов, определяющего клиническую картину и тяжесть течения бронхиальной астмы (БА) [7,8,15,16]. Причины этих изменений изучены пока недостаточно

[1]. Неизвестно, предшествуют они клинической манифестации БА или являются следствием патофизиологических процессов (сенсibilизация, аллергия и воспаление), лежащих в ее основе. Поэтому целью настоящей работы явилось исследование показателей

Показатели гомеостаза двухвалентных катионов у здоровых кровных родственников, больных бронхиальной астмой и в состоянии предастмы

Показатели ($M \pm m$)	Контрольная группа ($n=25$)	Родственники ($n=23$)	Больные в состоянии ПА ($n=23$)	p_1	Больные АБА ($n=31$)	p_2
КВВВ (кмоль/л)						
магний	11,70 $\pm$ 1,25	9,65 $\pm$ 0,98	5,60 $\pm$ 0,47*	<0,001	6,17 $\pm$ 0,57*	<0,01
кальций	24,13 $\pm$ 2,84	27,91 $\pm$ 1,96 ($n=20$)	16,56 $\pm$ 1,30*	<0,001	16,49 $\pm$ 1,68*	<0,001
Сыворотка крови (ммоль/л)						
магний	0,83 $\pm$ 0,024	0,76 $\pm$ 0,020	0,81 $\pm$ 0,022	>0,1	0,82 $\pm$ 0,022	>0,1
кальций	2,16 $\pm$ 0,048	2,19 $\pm$ 0,024	2,17 $\pm$ 0,029	>0,1	2,19 $\pm$ 0,034	>0,1
Эритроциты (ммоль/10¹³ кл)						
магний	2,19 $\pm$ 0,047	1,70 $\pm$ 0,041*	1,72 $\pm$ 0,072*	>0,1	1,83 $\pm$ 0,056*	>0,05
кальций	0,024 $\pm$ 0,001	0,042 $\pm$ 0,004*	0,037 $\pm$ 0,003*	>0,1	0,039 $\pm$ 0,003*	>0,1
Лимфоциты (ммоль/10⁹ кл)						
магний	11,90 $\pm$ 1,30	9,05 $\pm$ 0,64*	8,25 $\pm$ 0,72*	>0,1	8,78 $\pm$ 0,77*	>0,1
кальций	8,20 $\pm$ 0,80	16,41 $\pm$ 1,46*	14,39 $\pm$ 0,20*	>0,1	14,28 $\pm$ 1,97*	>0,1
Суточная моча (ммоль/сутки)						
магний	5,43 $\pm$ 0,70	2,90 $\pm$ 0,17*	3,43 $\pm$ 0,40*	>0,1	3,34 $\pm$ 0,32*	>0,1
кальций	4,01 $\pm$ 0,68 ($n=15$)	3,88 $\pm$ 0,61 ($n=18$)	3,22 $\pm$ 0,30	>0,1	3,47 $\pm$ 0,34	>0,1

Примечание. Звездочка — показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормальных, p_1 — достоверность различий между показателями у больных в состоянии ПА и здоровых родственников, p_2 — достоверность различий между показателями у больных АБА и здоровых родственников.

гомеостаза двухвалентных катионов на различных этапах болезни: у здоровых кровных родственников больных БА, имеющих наибольший риск ее формирования, пациентов в состоянии предастмы (ПА) и клинически выраженной БА [5]. Особое внимание обращалось на доклинический период развития заболевания.

Под наблюдением находились 23 практически здоровых кровных родственника (10 мужчин и 13 женщин) больных atopической БА (АБА) I степени родства (родители и дети) в возрасте 16—64 лет (средний возраст 34 года). Для их отбора использовались следующие критерии: отсутствие жалоб и физических признаков, характеризующих поражение системы дыхания, профессиональных вредностей, курения и острых респираторных инфекций в течение полугода перед обследованием, благоприятный аллергологический анамнез, нормальные гемограмма и уровень иммуноглобулина Е. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) осуществляли методом общей плетизмографии на боди-плетизмографе "Respiration system-3000" фирмы "Ohio" (США) с расчетом бронхиального сопротивления и удельной проводимости бронхов (SGaw), а также пневмотахографии на аппарате "Pneumoscreen-II" фирмы "Jaeger" (Германия) с регистрацией петли "поток—объем". Для определения степени бронхо-

спазма и обратимости бронхиальной обструкции исследование повторяли через 15 мин после ингаляции беротека. Нарушения ФВД оценивали в соответствии с общепризнанными рекомендациями [2]. При отсутствии изменений вентиляционной способности легких по описанной ранее методике [9] выполняли бронхопровокационный тест с ацетилхолином (АЦХ). Доза АЦХ (в мкг), вызывающая снижение SGaw на 25% от исходной величины, считалась пороговой (ПД₂₅) и использовалась для оценки чувствительности бронхов. Реактивность бронхиального дерева выражали величиной угла "альфа" (град/мкг) — угла наклона кривой "доза—ответ" от ПД₂₅ до конечной дозы, используемой в тесте. Умеренные обструктивные нарушения ФВД за счет скрытого бронхоспазма выявлены у 5 (22%) чел., тест с АЦХ оказался положительным у 14 (61%) обследованных: ПД₂₅=1986,21 $\pm$ 527,41 мкг, угол "альфа"=0,99 $\pm$ 0,33 град/мкг.

В сравнительную группу вошли 23 больных в состоянии ПА и 31 больной АБА (всего 30 мужчин и 24 женщины) в возрасте 15—56 лет (средний возраст 30 лет). Диагностику БА осуществляли по классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969) в модификации Г.Б.Федосеева (1984), состояния ПА — в соответствии с критериями, предложенными Г.Б.Федосеевым и З.Я.Дегтяревой (1984). Обследование больных осуществлялось в фазах

Концентрации различных фракций кальция в сыворотке крови у здоровых кровных родственников, больных бронхиальной астмой и в состоянии предастмы

Показатели ($M \pm m$)	Контрольная группа ($n=17$)	Родственники ($n=23$)	Больные в состоянии ПА ($n=20$)	Больные АБА ($n=23$)
Ca^{2+}	$1,07 \pm 0,021$	$1,05 \pm 0,017$	$1,06 \pm 0,016$	$1,08 \pm 0,016$
% Ca^{2+}	$51,06 \pm 2,55$	$47,82 \pm 1,070$	$49,14 \pm 1,15$	$49,04 \pm 1,02$
$Ca_{связ}$	$1,12 \pm 0,033$	$1,15 \pm 0,034$	$1,11 \pm 0,038$	$1,14 \pm 0,036$

Примечание. Здесь и в табл.3 — достоверность различий между показателями в контрольной группе и у здоровых кровных родственников; достоверность различий между показателями у больных в состоянии ПА и в контрольной группе; достоверность различий между показателями у больных БА и в контрольной группе $p > 0,1$ по всем показателям.

затихающего обострения и ремиссии основного заболевания, причем не менее чем за сутки до исследования пациенты прекращали прием всех лекарственных препаратов. Умеренные, значительные и резкие обструктивные нарушения выявлены у 40 (74%) больных. Гиперреактивность бронхов к АЦХ (угол "альфа" = $2,93 \pm 0,57$ град/мкг, $n=40$), в отличие от чувствительности ($PD_{25} = 1122,07 \pm 230,96$ мкг, $p > 0,1$), у пациентов с БА и в состоянии ПА оказалась достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у кровных родственников. Таким образом, по основным клинико-функциональным признакам 1-я и 2-я группы обследованных существенно различались между собой.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей с благоприятным аллергологическим и наследственным анамнезом, не болевших острыми заболеваниями органов дыхания в течение 6 месяцев перед обследованием. Исследование ФВД и бронхопровокационный тест с АЦХ не выявляли у них нарушений вентиляционной способности легких.

Забор крови у обследованных осуществляли путем пункции локтевой вены в одно и то же время в условиях относительного покоя. После центрифугирования цельной крови осадок эритроцитов дважды отмывали холодным ($t=0-4^\circ C$) изотоническим раствором ($pH 7,4$), содержащим 10 мМ триса и 145 мМ хлорида лития. Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фикол-верографин по методу *Voigt* (1968), после чего клетки отмывали тем же раствором, что и эритроциты. Конденсат влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) собирали с помощью специально сконструированного стеклянного аппарата, охлаждение в котором достигалось с помощью льда. Предварительные исследования

показали, что экспират дыхания адекватно отражает биохимический состав содержимого бронхов различных генераций и альвеол [7].

Концентрация магния и кальция в сыворотке крови, эритроцитах, лимфоцитах, суточной моче и КВВВ определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии (аппарат ААС-508, "Hitachi", Япония) в пламени ацетилен—воздух. Предварительную обработку форменных элементов осуществляли 6% раствором трихлоруксусной кислоты, сыворотку и мочу разводили 2 мМ раствором ЭДТА.

Концентрацию ионизированного кальция (Ca^{2+}) в сыворотке крови измеряли ионселективным электродом на анализаторе "Microlyte" ("Kone", Финляндия). Исходя из величины общего и ионизированного кальция, рассчитывали концентрацию связанной фракции этого катиона ($Ca_{связ}$), а также процентное содержание Ca^{2+} (% Ca^{2+}).

Содержание паратгормона и кальцитонина, являющихся основными регуляторами гомеостаза двухвалентных катионов [3,10], определяли в сыворотке крови иммунорадиометрическим методом с использованием наборов фирмы "Medgenix" (Бельгия). Исследование антигенов системы HLA проводилось с помощью набора антисывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови по методу *Terasaki* [14].

Для статистической обработки результатов исследований использовался t -критерий Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$.

Результаты выполненных исследований представлены в табл.1, 2 и 3. Из табл.1 видно, что у обследованных во всех группах наблюдались избыток кальция и

Концентрации паратгормона и кальцитонина у здоровых кровных родственников, больных АБА и в состоянии ПА

Показатели ($M \pm m$)	Контрольная группа ($n=12$)	Родственники ($n=10$)	Больные в состоянии ПА ($n=12$)	Больные АБА ($n=24$)
Паратгормон, пг/мл	$14,93 \pm 0,65$	$18,37 \pm 1,69$	$14,81 \pm 1,17$	$14,45 \pm 1,16$
Кальцитонин, пг/мл	$5,27 \pm 0,59$	$4,40 \pm 0,18$	$4,68 \pm 0,24$	$5,02 \pm 0,38$

дефицит магния в форменных элементах крови параллельно со снижением содержания последнего в суточной моче. Концентрации двухвалентных катионов в КВВВ у здоровых кровных родственников в отличие от больных АБА и в состоянии ПА оставались нормальными. Содержание различных фракций кальция, паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови оказалось таким же, как и в контрольной группе (см. табл. 2, 3).

Полученные результаты свидетельствуют об односторонних нарушениях гомеостаза двухвалентных катионов на различных этапах развития БА при отсутствии изменений сывороточных концентраций паратгормона и кальцитонина. Низкий уровень магния в эритроцитах и лимфоцитах, а также снижение его экскреции с мочой являются признаками истинного внутриклеточного дефицита этого катиона [11], имеющего место в различных тканях, в том числе и в гладких мышцах бронхов. Последний, наряду с избытком кальция в форменных элементах крови, имеет место уже на доклиническом этапе развития заболевания. Это свидетельствует о возможности первичных, вероятно, генетически детерминированных нарушений электролитного состава клеток, способствующих формированию синдрома гиперреактивности бронхов у больных БА и ПА [8].

Принимая во внимание работы французских исследователей о низком уровне эритроцитарного магния у носителей антигена В35 [12, 13], который присущ больным с тяжелым течением БА [4], мы проанализировали внутриклеточную концентрацию этого катиона у пациентов в зависимости от состава HLA. При сравнении содержания магния в эритроцитах у больных БА, имеющих В35 ($1,80 \pm 0,066$ ммоль/ 10^{13} кл., $n=24$), и у пациентов, являющихся носителями других антигенов ($1,85 \pm 0,064$ ммоль/ 10^{13} , $n=24$), достоверных различий выявлено не было ($p > 0,1$). Полученные данные позволяют предположить, что внутриклеточный дефицит этого катиона у больных БА не определяется антигеном гистосовместимости В35.

В отличие от изменений ионного состава клеток, нарушения эндобронхиальных концентраций двухвалентных катионов, участвующие в формировании неспецифической гиперреактивности бронхов [7], по-видимому, вторичны и возникают на этапах клинической манифестации БА.

Таким образом, результаты выполненных исследований подтверждают гипотезу о биологических дефектах здоровых людей, являющихся факторами риска БА [6]. К их числу, вероятно, можно отнести нарушения внутриклеточного обмена магния и кальция.

В ы в о д ы

1. У больных atopической БА и в состоянии ПА, а также их здоровых кровных родственников обнару-

жены внутриклеточный дефицит магния и избыток кальция, а также снижение суточной экскреции магния с мочой.

2. Наличие нарушений клеточного гомеостаза магния и кальция у здоровых кровных родственников пациентов с БА свидетельствует о том, что они являются первичным дефектом, предшествующим клинической манифестации болезни. Изменения эндобронхиальных концентраций двухвалентных катионов у больных БА, по-видимому, вторичны и возникают на этапах клинических проявлений болезни.

3. Внутриклеточный дефицит магния у пациентов с БА не связан с носительством антигена гистосовместимости В35.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев В.Г., Синопольников А.И., Ефимов А.В. Применение антагонистов кальция в терапии бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.27—31.
2. Канаев Н.Н. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания // Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.— Л., 1980.— С.21—36.
3. Ковалев Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека // Пробл. эндокринол.— 1991.— № 6.— С.61—66.
4. Услонцев Б.М. Иммуногенетические аспекты бронхиальной астмы // Бронхиальная астма.— Л., 1989.— С.34—37.
5. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.— С.11—16.
6. Федосеев Г.Б. Роль биологических дефектов как первого этапа формирования бронхиальной астмы // Бронхиальная астма.— Л., 1989.— С.37—41.
7. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Гончарова В.А. и др. Двухвалентные катионы содержимого бронхов в патогенезе и клинике бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1992.— № 12.— С.58—62.
8. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Нескромный А.Г. и др. Роль нарушений гомеостаза двухвалентных катионов в патогенезе и клинической картине бронхиальной астмы // Там же.— 1994.— № 3.— С.8—12.
9. Щемелинина Т.И. Измененная реактивность бронхов у больных бронхиальной астмой и методы ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1988.
10. Ferment O., Touitou Y. Regulation hormonale et interrelations metaboliques du magnesium // Presse Med.— 1988.— Vol.17, № 12.— P.584—587.
11. Gums I.G. Clinical significance of magnesium. A Review // Drug Inter. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.21, № 3.— P.240—246.
12. Henrotte I.G. The variable of human red cells magnesium level according to HLA groups // Tissue Antigens.— 1980.— Vol.15, № 5.— P.419—430.
13. Henrotte I.G., Pla M., Dansset I. HLA- and H₂-associated variations of intra- and extracellular magnesium content // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1990.— Vol.87, № 5.— P.1894—1898.
14. Terasaki F.L., McClelland I.B. Microdroplet assay of human serum cytotoxins // Nature.— 1964.— Vol.204.— P.998—1000.
15. Triggle D.J. Calcium, the control of smooth muscle function and bronchial hyperreactivity // J. Allergy.— 1983.— Vol.83, № 1.— P.1—9.
16. Rolla G., Bucca G. Hypomagnesemia and bronchial hyperreactivity // Allergy.— 1989.— Vol.44, № 7.— P.519—521.

Поступила 15.05.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК [616.248-02:615.212.4]-085.276

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ АСПИРИНОВАЯ ДЕСЕНСИТИЗАЦИЯ ФОРМИРУЕТ СТОЙКУЮ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К НЕСТЕРОИДНЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ С АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ

В.К.Трескунов, Н.А.Дидковский, Т.В.Захаржевская, Н.В.Решетова

НИИ физико-химической медицины МЗ и МП России, Москва

Специфическим для аспириновой астмы (АА) методом патогенетической терапии является аспириновая десенситизация. При этом снижается реакция больного не только на аспирин, но и на другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие антициклооксигеназным действием (Lee, 1993). В основе аспириновой десенситизации лежит феномен толерантности больного АА к повторному воздействию НПВП в период 24—72 ч после удушья, спровоцированного употреблением медикамента, блокирующего циклооксигеназу. Механизм, объясняющий развитие аспириновой толерантности, не расшифрован. Отсутствуют сведения об отдаленных последствиях длительного приема поддерживающих состояние десенситизации доз аспирина. В лаборатории клинической иммунологии НИИ физико-химической медицины МЗ и МП России аспириновая десенситизация проводится с 1985 г. За прошедшее время нами накоплен большой клинический материал, касающийся длительного наблюдения за больными АА, десенситизированными к НПВП. Из 30 больных АА, успешно завершивших аспириновую десенситизацию, у которых сформировалась рефрактерность к приему 0,5 аспирина, только 3 продолжали поддерживающую состояние толерантности к аспирину терапию более года. 8 человек не смогли продолжать лечение из-за возникновения гастрита или язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В 6 случаях десенситизация была остановлена в связи с рецидивом бронхиальной астмы, не связанным с приемом НПВП. Причины прекращения приема аспирина остальными больными не были обусловлены медицинскими показаниями. Результаты длительной, более года, аспириновой десенситизации оказались неожиданными. Поэтому далее приводятся описания историй болезни трех наблюдаемых нами больных.

Больной О., 51 года. Впервые приступы удушья возникли в 1988 г. после полипотомии носа. В январе 1989 г. обследован в лаборатории клинической иммунологии. Кожные скарификационные пробы с бытовыми, пылевыми, эпидермальными и грибковыми аллергенами отрицательные. Уровень иммуноглобулина Е в сыво-

ротке крови 130 мед/мл (норма до 120 мед/мл). Отмечалось умеренное снижение абсолютного количества Т-клеток и резкое снижение иммунорегуляторного индекса — до 0,96, преимущественно за счет уменьшения количества Т-хелперов. При исследовании фагоцитарных реакций установлено значительное повышение показателя спонтанного НСТ-теста — до 28,6, при норме $6,51 \pm 0,28$. Двойным слепым методом проведена проба с приемом аспирина внутрь по методу, описанному нами ранее (Трескунов В.К. и соавт., 1990). Коэффициент чувствительности к аспирину ($K_{ЧА}$) вычисляли по формуле:

$$K_{ЧА} = \lg \frac{\% \text{ падения ОФВ}_1}{\text{количество аспирина, вызвавшего падение ОФВ}_1 (г)}$$

$K_{ЧА}$ оказался равным 3,2 (соответствует высокой степени чувствительности), что не позволило сразу приступить к аспириновой десенситизации.

Для снижения уровня чувствительности к аспирину была проведена гемосорбция. Через неделю $K_{ЧА}$ снизился до 2,1. Аспириновая десенситизация осуществлялась по методу, описанному И.В.Сулак-велидзе (1987). По окончании десенситизации больной принимал 0,5 аспирина без клинических и спирографических проявлений бронхоспазма. В дальнейшем он продолжал поддерживающую терапию аспирином — по 0,5 через день. Через год промежутки между приемами аспирина были увеличены до 48 ч. Через 3 года после начала аспириновой десенситизации поддерживающая терапия аспирином закончена. Весь период аспириновой десенситизации, а также в течение 2 лет после прекращения приема аспирина состояние больного оставалось стабильным, приступы удушья не рецидивировали. Назначенные до проведения десенситизации бронхорасширяющие и глюкокортикостероидные препараты не применялись. Восстановились нормальные показатели клеточного иммунитета. В конце 1995 г. после нервно-психического перенапряжения возобновились приступы удушья, для купирования которых потребовалась госпитализация больного. После купирования обострения бронхиальной астмы проведен тест с приемом аспирина внутрь. Аспирин в дозе 0,5 не привел к каким-либо изменениям самочувствия и показателей бронхиальной проходимости. Хемилуминесцентная проба *in vitro* на переносимость анальгина (Дидковский Н.А. и др., 1992) оказалась отрицательной. Больной при необходимости принимает болеутоляющие средства, а также противовоспалительные препараты, блокирующие циклооксигеназу, без ухудшения самочувствия или изменения показателей ФВД.

Таким образом, десенситизация НПВП, осуществляемая на протяжении трех лет, вызвала формирование стойкой толерантности к блокаторам циклооксигеназы у больного с АА.

Следующий клинический пример иллюстрирует решение более сложной клинической задачи.

Больной Щ., 54 лет, в 1980 г. после полипотомии носа перенесенной пневмонии был госпитализирован с тяжелыми прис-

тупами удушья. Купирование бронхиальной астмы потребовало назначения глюкокортикостероидных гормонов по короткой схеме приема внутрь с последующим назначением ингаляций бекотида 100 мкг 4 раза в сутки. При аллергологическом обследовании выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам, однако эффект элиминации аллергена в стационаре не наблюдался. Попытка специфической гипосенсибилизации бытовыми аллергенами привела к рецидиву бронхиальной астмы. После стабилизации течения заболевания, на фоне регулярных ингаляций бекотида, была проведена проба с приемом аспирина внутрь, которая выявила высокую степень чувствительности к аспирину: $K\text{Ч}a = 4,3$. После проведения гемосорбции $K\text{Ч}a$ снизился до 1,8, что позволило осуществить десенсибилизацию аспирином. На фоне приема больным 0,5 аспирина через день удалось провести специфическую гипосенсибилизацию аллергенами домашней пыли. Через год регулярного приема поддерживающих доз аспирина (0,5 через день) больной был переведен на другую схему поддерживающей терапии: 0,5 через три дня. В течение одного года интермиттирующей поддерживающей терапии аспирином приступы бронхиальной астмы не рецидивировали, больной прекратил прием бекотида и бронходилатирующих средств. После отмены терапии, поддерживающей состояние десенсибилизации к НПВП отмечалась ремиссия бронхиальной астмы в течение 10 лет. За это время в связи с пояснично-крестцовым радикулитом больной периодически (3—4 раза в год) применял НПВП, ему назначались инъекции реопирона, после которых обострения бронхиальной астмы не отмечались, отсутствовали рецидивы полипоза носа. Хемилюминесцентный тест *in vitro* на переносимость НПВП также оказался отрицательным.

Больной Р. 28 лет. В 1983 г. у него диагностирована АА с высокой степенью чувствительности к аспирину ($K\text{Ч}a = 3,8$). С помощью ингаляций бекотида в дозе 400 мкг в сутки удалось стабилизировать течение заболевания. Проведена аспиринная десенсибилизация. В течение года больной нерегулярно принимал поддерживающие состояние толерантности к НПВП дозы аспирина, а через год прекратил лечение в связи с ремиссией АА. В 1987 г., через 4 года после аспиринной десенсибилизации, проба с аспирином выявила наличие умеренной чувствительности к аспирину: $K\text{Ч}a = 2,4$.

Таким образом, у двух из описанных больных АА длительная поддерживающая состояние десенсибилизации к НПВП терапия аспирином улучшила течение заболевания, позволила полностью ликвидировать аспиринную гиперчувствительность, при необходимости (больной Щ.) провести гипосенсибилизацию бытовыми аллергенами. В третьем наблюдении (больной Р.) отмечено лишь снижение выраженности гиперчувствительности к НПВП, что, по-видимому, обусловлено меньшей длительностью поддерживающей терапии.

Конкретный механизм, лежащий в основе описанного феномена исчезновения гиперчувствительности к НПВП у больных АА, нуждается в уточнении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дидковский Н.А., Решетова Н.В., Трескунов В.К., Шерстнев М.П. Диагностика непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов хемилюминесцентным методом: Метод. рекомендации. — М., 1992. — С.5—8.
2. Сулаквелидзе И.В. Изучение клинко-патогенетических особенностей и терапии аспиринной бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — С.9—10.
3. Трескунов В.К., Дидковский Н.А., Захаржевская Т.В., Евсеев Н.Г. Бронхоконстрикторное и бронходилатирующее действие аспирина у больных бронхиальной астмой // Клин. мед. — 1990. — № 6. — С.71—74.
4. Lee T.N. Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma (Ed) // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol.148, № 6. — Pt I. — P.1442—1443.

Поступила 14.02.96.

Дискуссии

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233/24-053.2-036

КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ¹

В ноябре 1995 г. на базе НИИ педиатрии Российской академии медицинских наук состоялся симпозиум педиатров-пульмонологов России совместно с Проблемной комиссией по детской пульмонологии и наследственно-детерминированным болезням легких секции пульмонологии ученого медицинского совета Минздравмедпрома РФ, посвященный совершенствованию существующей классификации неспецифических болезней органов дыхания.

В симпозиуме приняли участие представители ряда научно-исследовательских и высших учебных заведений (НИИ педиатрии РАМН, Москва; НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравмедпрома РФ, Москва; Государственный научный центр пульмонологии, Санкт-Петербург; Российский государственный медицинский университет, Москва; Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; медицинский факультет Университета дружбы народов, Москва; Казанский государствен-

¹ Опубликовано в журнале "Российский вестник перинатологии и педиатрии" № 2, 1996 г. (принята в Москве на симпозиуме по совершенствованию классификации неспецифических болезней легких у детей).

ный медицинский университет; Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург; Ивановская государственная медицинская академия; Новосибирский медицинский институт; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей; медицинский факультет Чувашского государственного университета, Чебоксары; Пензенский государственный институт усовершенствования врачей), изучающие проблемы пульмонологии детского возраста.

На симпозиуме было отмечено, что предыдущая классификация, принятая в нашей стране ("Педиатрия". — 1981, № 1. С.1—9), внесла значительный вклад в развитие детской пульмонологии. В классификации были представлены рубрики наиболее часто встречающихся форм бронхолегочных заболеваний неспецифической этиологии, их определения и основные критерии диагностики, в которых отмечены наиболее характерные признаки заболеваний. Особенностью классификации было четкое определение нозологических форм, что значительно облегчало их диагностику, а также создавало возможность дальнейшей детализации клинических вариантов заболеваний.

За прошедший период эта классификация подтвердила свою практическую ценность. Она способствовала совершенствованию помощи детям с бронхолегочной патологией и повышению знаний педиатров в этой области. Тем не менее, прогресс в понимании сущности заболеваний бронхов и легких требует уточнения ряда положений классификации, чем и было обусловлено проведение данного симпозиума.

Ниже приводятся результаты обсуждения, выразившиеся в согласованных положениях консенсуса.

Бронхиты

Бронхит — воспалительное заболевание бронхов различной этиологии (инфекционной, аллергической, физико-химической и т.д.)

Критерии диагностики: кашель, сухие и разнокалиберные влажные хрипы, рентгенологически — отсутствие инфильтративных или очаговых изменений в легочной ткани; может наблюдаться двустороннее усиление легочного рисунка и корней легких.

Выделяют следующие формы бронхитов.

Острый бронхит (простой): бронхит, протекающий без признаков бронхиальной обструкции.

Острый обструктивный бронхит, бронхиолит: острый бронхит, протекающий с синдромом бронхиальной недостаточности и обилие мелкопузырчатых хрипов; для обструктивного бронхита — свистящие хрипы.

Острый облитерирующий бронхит — тяжелое заболевание вирусной или иммунопатологической природы, приводящее к облитерации бронхиол и артериол.

Рецидивирующий бронхит: бронхит без явлений обструкции, эпизоды которого повторяются 2—3 раза в течение 1—2 лет на фоне острых респираторных вирусных инфекций. Эпизоды бронхита характеризуются длительностью клинических проявлений (2 нед и более).

Рецидивирующий обструктивный бронхит: обструктивный бронхит, эпизоды которого повторяются у детей раннего возраста на фоне острых респираторных вирусных инфекций. В отличие от бронхиальной астмы обструкция не имеет приступообразного характера и не связана с воздействием неинфекционных аллергенов.

Иногда повторные эпизоды обструкции связаны с хронической аспирацией пищи. У части детей рецидивирующий обструктивный бронхит является дебютом бронхиальной астмы (группы риска: дети с признаками аллергии в личном или семейном анамнезе, а также с 3 и более эпизодами обструкции).

Хронический бронхит: в детском возрасте является обычно проявлением других хронических болезней легких. Как самостоятельное заболевание хронических бронхит (представляющий собой хроническое распространенное воспалительное поражение бронхов, протекающее с повторными обострениями) диагностируется при исключении хронической пневмонии, легочной и смешанной форм муковисцидоза, синдрома цилиарной дискинезии и других хронических заболеваний легких.

Критерии диагностики: продуктивный кашель, постоянные разнокалиберные влажные хрипы в легких (в течение нескольких месяцев) при наличии 2—3 обострений заболеваний в год на протяжении 2 лет.

Хронический бронхиолит (с облитерацией)

Заболевание, являющееся последствием острого облитерирующего бронхиолита, морфологическим субстратом которого является облитерация бронхиол и артериол одного или нескольких участков легких, приводящая к нарушению легочного кровотока и развитию эмфиземы. Синдром одностороннего свертываемого легкого (синдром Маклеода) представляет собой частный случай данного заболевания.

Клинически проявляется одышкой и другими признаками дыхательной недостаточности разной степени выраженности, наличием стойкой крепитации и мелкопузырчатых хрипов.

Критерии диагностики: характерные клинические данные при наличии рентгенологических признаков повышенной прозрачности легочной ткани и скитиграфически — резкого снижения легочного кровотока в пораженных отделах легких.

Пневмония

Пневмония — острое воспалительное заболевание легких. Пневмония может быть вызвана бактериальными, вирусными, риккетсиозными, хламидийными, микоплазменными, паразитарными возбудителями, некоторыми химическими воздействиями, а также аллергическими факторами.

Пневмония может возникать как первичное заболевание или вторично, осложняя другие болезни.

Критерии диагностики: нарушение общего состояния, повышение температуры тела, кашель, одышка, различной степени выраженности и характерные физикальные изменения. Рентгенологическое подтвер-

Таблица 1

Этиологические факторы пневмонии

Внебольничная	Внутрибольничная	При перинатальном инфицировании	У больных с иммунодефицитом
пневмококк	стафилококк	хламидии	различные бактерии
<i>H. influenzae</i>	<i>E. coli</i>	пневмоцисты	пневмоцисты
стафилококк	<i>H. influenzae</i>	уреаплазма	грибы
стрептококк	псевдомонады	цитомегаловирус	цитомегаловирус
микоплазма	протей	<i>Branchamella</i>	микобактерии
<i>Chl. pneumon</i>	<i>Branchamella</i>	вирусы	вирусы
легионелла	серрация		
вирусы	вирусы		

ждение базируется на выявлении очаговых или инфильтративных изменений на рентгенограмме.

По морфологическим формам различают очаговую, сегментарную, очагово-сливную, крупозную и интерстициальную пневмонию. Интерстициальная пневмония является редкой формой при пневмоцистозе, сепсисе и некоторых других болезнях.

Выделение морфологических форм имеет определенное прогностическое значение и может влиять на выбор стартовой терапии.

Характер возбудителя и, часто, его лекарственная чувствительность во многом зависят от условий, в которых произошло инфицирование. Это делает целесообразным выделение следующих основных групп пневмоний (в каждой группе указаны наиболее вероятные возбудители):

Течение пневмонии может быть острым или затяжным. **Затяжная пневмония** диагностируется при отсутствии разрешения пневмонического процесса в сроки от 6 нед до 8 мес от начала болезни; это должно стать поводом для поиска возможных причин такого течения.

При **рецидивировании пневмонии** (при исключении ре- и суперинфекции) необходимо обследовать ребенка на наличие муковисцидоза, иммунодефицитного состояния, хронической аспирации пищи и т.д.

Пневмония может быть неосложненной и осложненной. Основными осложнениями являются:

Тяжесть пневмонии обусловлена выраженностью клинических проявлений и/или осложнений.

Формулировка полного диагноза должна включать, наряду с указанными параметрами, данные о локализации пневмонического процесса (легкое, доля, сегмент, диффузная), о сроках от начала болезни и об уточненной (при возможности) или предполагаемой этиологии.

Хроническая пневмония

Определение: хроническая пневмония представляет собой хронический воспалительный неспецифический процесс, имеющий в своей основе необратимые морфологические изменения в виде деформации бронхов и пневмосклероза в одном или нескольких сегментах и сопровождающийся рецидивами воспаления в бронхах

Таблица 2

Осложнения пневмонии

Легочные	Внелегочные
синпневмонический плеврит	инфекционно-токсический шок
метапневмонический плеврит	ДВС-синдром
легочная деструкция	сердечно-сосудистая недостаточность
абсцесс легкого	респираторный дистресс-синдром взрослого типа
пневмоторакс	
пиопневмоторакс	

и легочной ткани. Хроническая пневмония чаще всего развивается как результат неполного излечения острой пневмонии, ателектазов различного происхождения, вследствие инородного тела бронха.

Термин "хроническая пневмония" принят в отечественной педиатрии. В зарубежной литературе указанная форма обозначается как "бронхоэктазия (бронхоэктазы)", "хроническое бронхолегочное воспаление", "средне- или нижнедолевой синдром", "хронический бронхит" и др.

Критерии диагностики: наличие характерных клинических симптомов различной выраженности, кашель с мокротой, стабильные локализованные хрипы в легких, периодически возникающие обострения. Рентгенологически определяются признаки ограниченного пневмосклероза, бронхографически — деформации и расширения бронхов.

Клинико-рентгенологическая характеристика включает:

1. Объем и локализацию бронхолегочного поражения
2. Характеристику поражения бронхов:
 - деформация бронхов без их существенного расширения
 - бронхоэктазы
 - стеноз
 - вид и локализация эндобронхита
3. Период заболевания:
 - обострение
 - ремиссия

Тяжесть заболевания определяется характером перечисленных изменений.

Пороки развития трахеи, бронхов, легких и легочных сосудов

Эта группа заболеваний включает в себя пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур: агенезия, аплазия, гипоплазия легких; пороки развития стенки трахеи и бронхов как распространенные, так и ограниченные, кисты легких, секвестрации легких, пороки развития легочных вен, артерий и лимфатический сосудов.

Критерии диагностики: характерные клинические, рентгенологические, бронхологические и ангиографические симптомы у детей с различной выраженностью респираторных расстройств. Многие пороки развития

являются причиной рецидивирования бронхолегочного воспаления и составляют основу для вторичного формирования хронического воспалительного процесса.

Бронхолегочная дисплазия

Хроническое заболевание, развивающееся вследствие поражения легких при проведении жестких режимов искусственной вентиляции легких с высокими концентрациями кислорода, главным образом у новорожденных детей.

В основе заболевания лежит нарушение архитектуры легочной ткани и, часто, бронхиальная гиперреактивность.

Клинически проявляется дыхательной недостаточностью, симптомами бронхиальной обструкции; рентгенологически выявляются обычно грубые изменения в виде легочного фиброза, кист, изменений прозрачности легочной ткани, деформации бронхов.

Группа альвеолитов

Экзогенный аллергический альвеолит

Определение: экзогенный аллергический альвеолит представляет собой заболевание иммунопатологического характера, вызванное вдыханием органической пыли, содержащей различные антигены, и проявляющееся диффузным поражением альвеолярной и интерстициальной ткани легкого с последующим развитием пневмофиброза.

Критерии диагностики: острое, подострое или хроническое заболевание легких, сопровождающееся кашлем, диффузными крепитирующими и мелкопузырчатыми хрипами, одышкой, рестриктивными и obstructивными нарушениями вентиляции при наличии указаний на контакт с причинно-значимым аллергеном. Рентгенологически характеризуется диффузными инфильтративными и интерстициальными изменениями.

Токсический фиброзирующий альвеолит

Определение: альвеолит, обусловленный токсическим влиянием химических веществ, а также некоторых лекарственных препаратов на легочную ткань.

Критерии диагностики: те же, что и для аллергического альвеолита при наличии указаний на контакт с соответствующим химическим агентом или лекарственным препаратом.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит

Определение: идиопатический фиброзирующий альвеолит является первично-хроническим заболеванием неизвестной этиологии с локализацией основного патологического процесса в интерстиции легкого. Процесс, прогрессируя, приводит к диффузному легочному фиброзу.

Критерии диагностики: неуклонно прогрессирующее заболевание, сопровождающееся одышкой, кашлем, рестриктивными нарушениями вентиляции, развитием легочного сердца в отсутствие указаний на этиологические факторы, характерные для других видов альвеолитов.

Критерии тяжести течения бронхиальной астмы*

Клинические симптомы	Легочная функция (МПВ**)
Нетяжелая астма	
Короткие, нерегулярные приступы, реже 1—2 раз в неделю	МПВ > 80% от исходного значения
Симптомы астмы развиваются в ночное время реже 2 раз в месяц	Колебания МПВ < 20%
Между обострениями симптомы не выявляются	На фоне приема бронходилататоров МПВ нормализуется
Умеренная астма	
Обострения чаще 1—2 раз в неделю	МПВ 60—80% от исходного уровня
Симптомы астмы развиваются в ночное время чаще 2 раз в месяц	Колебания МПВ 20—30%
Требуется почти ежедневное введение ингаляционных β_2 -агонистов	МПВ нормализуется после приема бронходилататоров
Тяжелая астма	
Частые обострения	МПВ < 60% от исходного уровня
Симптоматика выявляется постоянно	Колебания МПВ > 30%
Частые проявления ночью	МПВ ниже нормы, несмотря на оптимальную терапию
Ограничение физической активности	
Госпитализация по поводу астмы	
Опасное для жизни обострение	

Примечание. * — Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Бетесда, Мериленд 20892 Публикация № 92—3091, март 1992.

** — Максимальный поток выдоха (пиковая скорость выдоха, измеренная флоуметром).

Характеристики, приведенные в таблице, носят общий характер, они могут совпадать лишь частично, поскольку проявления астмы очень многообразны. Более того, классификация даже для отдельного индивидуума может со временем изменяться. Может быть один или более признаков, по которым можно судить о тяжести заболевания. Индивидуум должен быть отнесен к наиболее тяжелой группе, даже если у него выявляется только один признак, характерный для этой группы. После того, как определен минимум медикаментозной терапии, который обеспечит контроль астмы, по этому минимуму можно устанавливать тяжесть состояния.

Указания в анамнезе на состояния, определяющие тяжесть заболевания (например, предшествующие обострения, представляющие опасность для жизни, или госпитализация по поводу астмы в предшествующем году), а также настоящий статус больного должны приниматься во внимание во всех случаях.

Аналогичный подход к определению степени тяжести бронхиальной астмы (легкое, среднетяжелое, тяжелое заболевание) нашел свое отражение в консенсусе по бронхиальной астме, принятом на 5-м национальном конгрессе по болезням органов дыхания, состоявшемся в марте 1995 г. в Москве (Медицинская газета 1995, № 41).

Плевриты

Определение: плеврит — воспалительное заболевание плевры бактериальной, вирусной или аллергической природы. Различают сухой (фибринозный) и выпотной (серозный, серозно-фибринозный, гнойный и геморрагический) плевриты.

Критерии диагностики: характерные клинические и рентгенологические симптомы наличия выпота в плевральной полости.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма представляет собой заболевание, проявляющееся обратимой (полностью или частично) обструкцией бронхов, патогенетическую основу которого составляет аллергическое воспаление дыхательных путей и, в большинстве случаев, гиперреактивность бронхов. Оно характеризуется в типичных случаях периодическим возникновением приступов — нарушением проходимости бронхов в результате их спазма, отека слизистой оболочки и гиперсекреции слизи.

Бронхиальная астма может протекать также в виде астматического бронхита без типичных приступов, спастического кашля (в том числе ночного), астмы физического напряжения.

Критерии диагностики: приступы удушья, астматический статус, астматический бронхит, приступы спастического кашля, сопровождающиеся острым вздутием легких и затруднением выдоха. Рентгенологически во время приступа типично вздутие легких, на фоне которого нередко выявляется усиление бронхососудистого рисунка.

Выделяют atopическую и неatopическую формы бронхиальной астмы. В детском возрасте преобладает atopическая форма заболевания.

Периоды болезни: обострение, ремиссия. Провоцируют обострение, наряду с причинно-значимыми аллергенами, такие неспецифические факторы, как

респираторно-вирусная инфекция, загрязнение атмосферы и воздуха жилых помещений, физическая нагрузка, некоторые лекарственные средства, химические вещества (например, ацетилсалициловая кислота).

По тяжести бронхиальная астма делится на легкую, среднетяжелую и тяжелую. При оценке тяжести, наряду с критериями международного консенсуса (см. приложение), следует также учитывать состояние больного во внеприступном периоде, наличие функциональных изменений со стороны аппарата внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Осложнения: ателектаз легкого, пневмоторакс, подкожная и медиастинальная эмфизема, легочное сердце², эмфизема легких².

В классификацию не включены такие формы патологии, как ателектаз, пневмоторакс, абсцесс и гангрена легкого, инфаркт легкого, отек легких, эмфизема и некоторые другие, обычно представляющие собой осложнения или проявления других заболеваний. Не рассматриваются также поражения легких при ряде системных и наследственных заболеваний, таких, как синдром Кортанагенера, цилиарная дискинезия, иммунодефицитные состояния, муковисцидоз, поражения легких при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, опухолях легких и плевры и др.

В рамках этой классификации, как любой другой, по мере накопления новых данных возможна дальнейшая углубленная характеристика клинических форм болезней легких у детей.

Материалы для публикации подготовлены проф. С. В. Рачинским, проф. В. К. Таточенко, проф. С. Ю. Кагановым (Москва)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-091

А. Л. Черняев, Л. М. Михалева, Е. В. Никонова

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, городская клиническая больница № 31, Москва

К настоящему времени сформировалось учение о профессиональных врачебных ошибках — врачебная эрология. Врачебные ошибки — это издержки, промахи, недочеты, упущения в организации медицинской помощи, в постановке и проведении лечебно-диагностического процесса [3, 6]. Единственно полноценным методом определения и изучения врачебных ошибок является клиничко-анатомический анализ, в котором патологи-

ческой анатомии принадлежит место. При оценке врачебных ошибок в патологической анатомии принято выделять объективные и субъективные причины неправильной диагностики, причем частота субъективных причин может достигать 94,7% [2]. К объективным причинам относят: тяжесть состояния больных, кратковременность пребывания в стационаре, ограниченные возможности медицины, редкость нозологи-

² При наличии данных осложнений необходимо исключить другие хронические обструктивные заболевания легких, являющиеся более частой причиной этих осложнений.

Таблица 1

Частота встречаемости патологии легких как основного заболевания

Нозологическая форма	Общее число аутопсий	Число расхождений диагнозов	% расхождений диагнозов
Плевропневмония	10	4	40,0
Хронический бронхит	8	1	12,5
Очагово-сливная пневмония	7	—	—
Опухоли легкого	7	—	—
Туберкулез легких	4	2	50,0
Бронхиальная астма	1	—	—
Грипп	1	—	—
Всего ...	38	7	18,4

ческих единиц, атипичное течение болезни. Среди субъективных причин принято выделять: отсутствие динамичного наблюдения за больными, снижение интереса клиницистов к больным старше 60 лет, недостаточное обследование пациентов, недоучет или переоценка данных анамнеза, рентгенологического и лабораторного исследования, мнения консультанта, а также небрежность, спешка и отсутствие системы в обследовании, неправильная трактовка клинической картины заболевания, неправильное построение заключительного клинического диагноза, недостаточная компетентность (полузнание) врача.

Известно, что патология легких в структуре заболеваемости и смертности выходит на 3—4-е место. При этом клиническая диагностика заболеваний легких все еще остается на достаточно низком уровне. Данные литературы о частоте и причинах неправильной диагностики патологии легких обрывочны и противоречивы. Так, частота неправильной диагностики пневмонии колеблется от 25 [1] до 49,4% [5], а тромбоэмболии легочной артерии — от 5,6 до 9,5% [4]. Данных о врачебных ошибках при диагностике сопутствующей патологии легких в литературе крайне мало [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение врачебных ошибок в диагностике патологии легких

Таблица 2

Частота встречаемости легочных осложнений

Осложнения	Число больных	Недиагностированные	
		абс.	%
Пневмонии	95	29	30,5
ТЭЛА	46	24	52,2
Легочное сердце	9	6	66,7
Плеврит	7	3	42,9
Ателектаз легкого	5	5	100
Прочие	4	4	100
Всего ...	166	71	42,8

Таблица 3

Легочные осложнения при различных нозологических формах

Осложнения	Общее число аутопсий	Гипердиагностика	Гиподиагностика
Новообразования	46	20	25
Органов пищеварения	32	31	16
Органов дыхания	31	6	3
Органов кровообращения	29	16	12
Прочие	28	7	15
Всего ...	166	80	71

как основного, сопутствующего заболевания или осложнения. Анализ проводили по данным аутопсий, выполненных в патологоанатомическом отделении городской клинической больницы № 31 за 1993 г.

Были изучены материалы 327 аутопсий, проведенных в 1993 г.; из них в терапевтических отделениях — 108, в хирургических — 210, в остальных — 9. Патология легких как основное заболевание выявлена в 38 наблюдениях, что составило 11,6% (табл.1). Из них плевропневмония выявлена на аутопсии в 10 (26,4%) наблюдениях, а клинически этот диагноз не был установлен в 4 (40%) случаях. В 8 (21%) наблюдениях основным заболеванием был хронический диффузный бронхит. Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов по этому заболеванию составили 12,5%. Кроме того, в двух из четырех наблюдениях не был установлен клинический диагноз туберкулеза легких. Таким образом, легочная патология в качестве основного заболевания не была выявлена в 7 наблюдениях, что составило 18,4%.

Причинами расхождения диагнозов в 5 (71,4%) случаях явились кратковременность пребывания в стационаре и тяжесть состояния, то есть объективные трудности диагностики. В двух наблюдениях (28,6%) причиной неправильной диагностики явилась переоценка клиницистами рентгенологической картины.

Патология легких как осложнение основного заболевания была выявлена в 166 наблюдениях из 327, что

Таблица 4

Время пребывания больного в стационаре при гипердиагностике легочных осложнений

Койко-дни	Хирургические отделения	%	Терапевтические отделения	%	Итого	%
До суток	4	11,1	2	4,5	6	7,5
1—3 сут	9	25,0	10	22,8	19	23,8
3,1—10 сут	9	25,0	6	13,6	15	18,7
Более 10 сут	14	38,9	26	59,1	40	50,0
Всего ...	36	100	44	100	80	100

Таблица 5

Время пребывания больного в стационаре при гиподиагностике легочных осложнений

Койко-дни	Хирургические отделения	%	Терапевтические отделения	%	Итого	%
До суток	0	0	1	4	1	1,4
1—3 сут	13	28,3	5	20	18	25,4
3,1—10 сут	15	32,6	7	28	22	31,0
Более 10 сут	18	39,1	12	48	30	42,2
Всего ...	46	100	25	100	71	100

составило 50,6%. Женщин было 64 (средний возраст $73,2 \pm 1,2$ года), мужчин — 102 (средний возраст $65,2 \pm 1,0$ года). Частота встречаемости легочных осложнений приведена в табл.2. Патология легких не выявлена в 71 наблюдении, или в 42,8% случаев. При этом частота встречаемости невыявленных легочных осложнений колебалась от 30,5 (пневмонии) до 100% (ателектаз легких). Вызывает тревогу высокий процент отсутствия правильной диагностики при пневмониях, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и легочном сердце, так как эти осложнения являются для больных чаще всего смертельными.

Гипердиагностика легочных осложнений наблюдалась в 80 историях болезни и составила 24,5% случаев. При этом чаще всего встречалась гипердиагностика пневмоний (в 44 наблюдениях, 55%), ТЭЛА (34, т.е. 42,5%) и плеврита (2, т.е. 2,5%). В клинических диагнозах, как правило, не был описан характер, вид, этиология, локализация и фаза пневмонии. В лучшем случае фигурировал диагноз "Гипостатическая пневмония". Практически во всех 44 наблюдениях диагноз пневмонии появлялся лишь в посмертном эпикризе, таким образом и антибактериальная терапия не назначалась. Диагноз ТЭЛА был установлен ошибочно преиму-

щественно в тех наблюдениях, когда на аутопсии обнаруживали ишемию или инфаркт миокарда и пневмонию. Причиной гипердиагностики ТЭЛА была переоценка результатов ЭКГ и/или рентгенологической картины.

Частота встречаемости гипо- и гипердиагностики легочных осложнений при различных нозологических формах представлены в табл.3. Важное значение при анализе показателей гипо- и гипердиагностики легочных осложнений приобретает установление времени пребывания больного в стационаре до момента смерти. Эти данные по терапевтическим и хирургическим отделениям приведены в табл.4 и 5. Вызывает беспокойство высокая частота гипо- и гипердиагностики легочных осложнений в хирургических и терапевтических отделениях при пребывании больного в стационаре более 10 сут. Причем в терапевтических отделениях этот процент выше, чем в хирургических.

При анализе диагностических ошибок (табл.6) было выявлено, что при гипо- и гипердиагностике легочных осложнений преобладают субъективные причины. Среди них наибольшая доля приходится на недооценку и переоценку рентгенологической картины. Следует также отметить достаточно высокую частоту гиподиагностики, связанную с недостаточным обследованием больных в стационаре.

При оценке диагностики заболеваний легких как сопутствующей патологии обращает внимание высокий процент гиподиагностики хронических бронхов, а также гипердиагностики пневмосклероза и эмфиземы легких (табл.7). Анализ показал, что диагноз пневмосклероза и эмфиземы часто не имеет ни клинического, ни рентгенологического подтверждения.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что неправильная диагностика двух самых грозных легочных осложнений, таких как пневмонии и ТЭЛА, существенно не отличается от данных, приведенных в литературе [4,5,7—9]. Доля неправильной диагностики легочных осложнений для стационаров общего профиля все еще остается на достаточно высоком уровне.

Таблица 6

Причины отсутствия правильной диагностики (в %)

Причины	Гиподиагностика	Гипердиагностика
Объективные	43,6	48,7
Кратковременность пребывания	21,1	16,2
Тяжесть состояния	22,5	32,5
Субъективные	56,4	51,3
Переоценка данных рентгенографии	12,7	22,5
Недооценка данных рентгенографии	15,5	0
Недообследование больного	18,3	15,0
Неправильная трактовка клинической картины, лабораторных данных	9,9	13,8

Таблица 7

Ошибки в клинической диагностике сопутствующей патологии легких

Диагноз поставлен	ХБ	Пн+Э	ПтП	Всего
Клинически	98	114	7	219 (67%)
Патологоанатомически	114	63	9	186 (57%)
Гиподиагностика	16	—	2	18 (9,7%)
Гипердиагностика	—	51	—	51 (23,3%)

Примечание. ХБ — хронический бронхит, Пн — пневмосклероз, Э — эмфизема легких, ПтП — посттуберкулезный пневмосклероз.

Приведенное исследование выявило высокий процент ошибок в диагностике патологии легких, явившейся основным, сопутствующим заболеванием или осложнением при туберкулезе, хроническом бронхите, пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии и легочном сердце. Обращает на себя внимание, что частота гипо- и гипердиагностики таких грозных смертельных осложнений, как пневмония и тромбоэмболия легочной артерии, остается высокой и колеблется в диапазоне от 30,5 до 55%. Среди причин неправильной диагностики преобладают субъективные, из которых особенно выделяются недостаточное обследование больного, переоценка или недооценка данных рентгенографии легких. Следует отметить, что частота ошибок в диагностике патологии легких возрастает по мере увеличения времени пребывания в стационаре.

1. Айзенштейн Ф.А., Корженевский Т.В. // Арх. пат.— 1992.— № 10.— С.40—45.
2. Бабайцев А.А. // Там же.— 1991.— № 6.— С.49—52.
3. Бойко Ю.Г., Силыева Н.Ф. // Клинико-анатомический анализ врачебных ошибок.— Минск, 1994.— С.10.
4. Волков В.А. // Арх. пат.— 1985.— № 12.— С.51—54.
5. Глуховец Б.И., Кулябко И.Б., Левин Н.Ф. // Там же.— 1991.— № 11.— С.68—70.
6. Давыдовский И.В. // Сов. мед.— 1941.— № 3.— С.3—10.
7. Казанцева И.А., Канарейцева Т.Д., Свищев А.В., Бельская О.Б. // Арх. пат.— 1992.— № 4.— С.31—33.
8. Черняев А.Л., Михалева Л.М. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 784.
9. Черняев А.Л., Осадчая В.В., Никонова Е.В. // Там же.— № 785.

Поступила 14.02.96.

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.

№ 52

Какой патогенный эффект оказывает табачный дым на систему местной защиты легких?

- А. Угнетение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов
- Б. Уменьшение сульфгидрильных SH-групп в бронхиальном секрете
- В. Угнетение антипротеазной защиты
- Г. Угнетение активности арилсульфатазы в лимфоцитах БАЛЖ
- Д. Повышение содержания IgA в БАЛЖ

№ 53

60-летний больной, курильщик, длительно страдающий хроническим обструктивным бронхитом, обратился с жалобами на усиление кашля, увеличение количества отделяемой мокроты зеленовато-желтого цвета, повышение температуры до 37,5°C, слабость. Клинико-рентгенологических данных за пневмонию не выявлено. Отмечено снижение показателей ОФВ₁ (70% от должного), увеличение СОЭ до 37 мм/ч. Проведение бактериоскопического и микробиологического исследований мокроты не представляется возможным. При выборе антимикробного препарата в комплексном лечении больного наиболее оправдано назначение:

- А. Бензилпенициллина
- Б. Эритромицина
- В. Доксициклина
- Г. Цефаклора
- Д. Ципрофлоксацина

№ 54

Кто из французских ученых конца XVIII — первой половины XIX века описал эмфизему легких как самостоятельную форму среди легочных заболеваний?

- А. Ж.Корвизар
- Б. Р.Лаэннек
- В. А.Труссо
- Г. Ж.Шарко
- Д. А.Шоффар

№ 55

Основной этиологический фактор обострений бронхолегочной инфекции у больных муковисцидозом?

- А. *Str.pneumoniae*
- Б. *Mycoplasma pneumoniae*
- В. *Proteus vulgaris*
- Г. *Pseudomonas aeruginosa*
- Д. *E.coli*

№ 56.

Какое утверждение относительно развития туберкулеза в позднем возрасте правильно?

- А. Является результатом реактивации ранее перенесенной инфекции из первичных очагов.
- Б. Туберкулиновые кожные пробы при активном процессе всегда положительны
- В. Патологический процесс всегда локализуется в легочной ткани
- Г. При поражении легких часто имеется плевральный выпот
- Д. Не сочетается с периферическим раком легкого.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.248-085.217.22

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО β_2 -СИМПАТОМИМЕТИКА САЛЬМЕТЕРОЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Г.Чучалин, А.С.Соколов, Т.Л.Пашкова, И.Д.Апульцина, А.В.Черняк

Институт пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

Селективные β_2 -агонисты адренергических рецепторов являются важным компонентом комплексной терапии бронхиальной астмы (БА) [1,2]. Эта группа препаратов обладает выраженным бронхолитическим эффектом и при правильном применении практически не вызывает серьезных побочных эффектов. Одним из основных клинических недостатков большинства β_2 -агонистов при применении у больных БА является недостаточная продолжительность их действия (4—6 часов) [4].

Препарат сальметерол принадлежит к новой генерации ингаляционных β_2 -агонистов, продолжительность действия которого составляет около 12 часов [4,5,11]. Пролонгированный эффект сальметерола объясняют его специфической структурой: наличием длинной алифатической цепочки, которая обуславливает липофильность молекулы, прочное связывание с клеточными мембранами и последующее постепенное высвобождение препарата [8].

Длительное применение сальметерола улучшает качество жизни больных БА, улучшает функцию легких, смягчает симптомы болезни (особенно ночные) и уменьшает потребность в β_2 -агонистах короткого действия [6,10].

Существенным отличием сальметерола является его благоприятное влияние на качество сна, впервые выявленное при использовании его в терапии ночной астмы: он сокращает время поверхностного сна и удлиняет время глубокого сна. У больных БА уменьшена фаза медленного сна и увеличено время бессонницы и поверхностного сна по сравнению со здоровыми субъектами. Ни один из известных бронхолитиков, вызвавший редукцию ночного бронхоспазма, не продемонстрировал такого свойства [7].

Изучение дозозависимого бронходилатирующего эффекта сальметерола у больных астмой доказало, что сальметерол в дозах 25, 50, 100 мкг вызывает значительно более длительную бронходилатацию, чем салбутамол, сохранявшуюся выше базального уровня на 20% в течение 12 часов. При этом существенного изменения ЧСС и тремора не выявлено. При сравнительной оценке бронходилатации сальметерол в дозе

50 мкг 2 раза в день эквивалентен салбутамолу в дозе 200 мкг 4 раза в день [6].

В НИИ пульмонологии МЗиМП РФ на базе аллергологического и пульмонологического отделений ГКБ № 57 изучена клиническая эффективность сальметерола у больных БА. Полученные нами данные, их анализ и обсуждение представлены ниже.

Материал и методы

Обследовано 20 пациентов (15 женщин и 5 мужчин) с БА различного генеза и степени тяжести (7 человек страдали атопической, 10 пациентов — БА смешанной формы и 3 — аспириновой БА) с обратимой обструкцией. В исследование включались лица только с легкой и средней степенью тяжести БА в стадии затихающего обострения. На момент начала лечения сальметеролом все больные использовали от 2 до 5 ингаляций симпатомиметиков короткого действия, как в дневные, так и в ночные часы. Средний возраст группы $33,15 \pm 2,42$ года (от 19 до 60 лет), средняя длительность заболевания $7,4 \pm 2,05$ лет (от 6 мес до 30 лет). Средний вес — $70,6 \pm 4,7$ кг, средний рост — $164,85 \pm 2,05$ см.

Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа получала сальметерол в виде монотерапии и 2-я группа — пациенты, получавшие базисную терапию (мембраностабилизаторы и/или ингаляционные глюкокортикостероиды).

1-я группа — 10 человек, с легким течением БА, получавших монотерапию сальметеролом в дозе 50 мкг 2 раза в день: 9 женщин и 1 мужчина в возрасте от 21 года до 44 лет (средний возраст $29,9 \pm 2,26$ лет) с продолжительностью заболевания от 1 года до 15 лет (в среднем $5,7 \pm 1,54$ года), из них 5 человек атопической, 4 со смешанной и 1 аспириновой БА.

2-я группа — 10 пациентов, БА средней степени тяжести, получавших сальметерол в той же дозе, что и 1-я группа, в сочетании с ингаляционными кортикостероидами и мембраностабилизаторами. В эту группу вошли 6 женщин и 4 мужчин в возрасте 19—40 лет (средний возраст $36,6 \pm 4,2$ лет) с продолжительностью

Таблица 1

Параметры ФВД до начала приема, через 20 мин и через 1 ч после ингаляции 50 мкг сальметерола

Параметры ФВД	Исход	20 мин	КБ	1 ч	КБ
FEV ₁ , %	68,35±3,18	84,35±3,4	23,4	89,5±2,94	30,9
PEF, %	58,35±3,27	71,70±2,75	22,8	75,0±3,2	28,5
FVC, %	93,9±4,24	101,8±3,46	8,4	105,7±4,21	12,0
FEF ₂₅₋₇₅ , %	33,0±3,0	51,55±4,27	56,2	61,45±5,0	86,2
FEF ₂₅ , %	49,8±4,18	67,18±3,57	34,8	72,6±3,73	45,8
FEF ₅₀ , %	37,3±3,35	58,0±4,47	55,4	64,9±5,36	73,9
FEF ₇₅ , %	26,6±2,66	37,26±2,6	28,6	50,55±6,18	90,0

заболевания от 6 мес до 30 лет (средняя 8,3±2,99 лет), из них 3 человека с атопической, 5 со смешанной и 2 с аспириновой астмой.

Эффективность бронхолитической терапии сальметеролом определяли, оценивая динамику показателей функции внешнего дыхания (ФВД); форсированной жизненной емкости легких (FVC), форсированного объема выдоха за 1 с (FEV₁), среднего экспираторного выдоха (FEF₂₅₋₇₅), скоростных показателей форсированного выдоха (AUM 25, 50, 75%), пикового экспираторного потока (PEF). Показатели ФВД определяли на приборе кардиореспираторной системы "Sensor-Medics", установка 6200 и пикфлоуметрии. Базовое исследование проводилось в одно и то же время суток (10,30) у больных с обратимой обструкцией. КБД по FEV₁ составил от 14 до 57%, за 12 ч до исследования все бронхолитические препараты были отменены.

Состояние сердечно-сосудистой системы контролировалось по ЧСС до и после ингаляции препарата, измерению АД, ЭКГ через 2 и 4 нед лечения. Оценку показателей центральной гемодинамики проводили с помощью УЗИ ("Алока" 630). Рассчитывали УО (ударный объем), ФВ (фракцию выброса), S, Vcf (относительное изменение малой оси левого желудочка в период систолы, среднюю скорость кругового укорочения волокон миокарда соответственно). Исследование проводилось исходно и через 2 и 4 нед терапии.

Для определения клинической эффективности препарата использовали также шкалу оценки дневных и ночных симптомов и потребность в дополнительном использовании симпатомиметиков.

Шкала оценки дневных симптомов:

- 0 – отсутствие симптомов в течение дня
 1 – один короткий период с симптомами в течение дня
 2 – два и более коротких периода с симптомами в течение дня
 3 – наличие симптомов в течение большей части дня, которые, однако, не влияют на обычную дневную активность больного
 4 – наличие симптомов в течение дня, которые влияют на обычную дневную активность

Таблица 2

ФВД у больных 1-й группы до начала, через 14 и 28 дней применения ингаляций сальметерола

Параметры ФВД	Исход	2 нед	КБ	4 нед	КБ
FEV ₁ , %	72,2±2,3	84,2±3,8	16,7	86,9±2,1	20,4
PEF, %	63,2±3,3	74,6±5,1	18,0	80,0±3,5	26,6
FVC, %	67,2±4,8	103,1±6,4	53,4	104,2±5,5	55,0
FEF ₂₅₋₇₅ , %	35,3±3,0	50,1±4,6	41,9	60,3±5,1	70,8
FEF ₂₅ , %	57,1±4,1	72,3±3,9	26,6	81,7±3,9	43,1
FEF ₅₀ , %	40,4±3,4	57,0±4,3	41,1	65,3±4,7	61,6
FEF ₇₅ , %	26,6±2,7	40,1±4,9	50,8	39,6±3,5	48,9

5 – наличие таких тяжелых симптомов, что больной не может ходить на работу или выполнять обычную дневную работу

Шкала оценки ночных симптомов:

- 0 – отсутствие ночных симптомов
 1 – симптомы, заставляющие больного просыпаться один раз ночью или просыпаться рано утром
 2 – симптомы, приводящие к пробуждению больного два и более раз за ночь
 3 – симптомы мешающие больному спать большую часть ночи
 4 – симптомы такие тяжелые, что больной не может заснуть всю ночь

Результаты

В начале исследования нами была определена бронхолитическая активность сальметерола через 20 мин и 1 ч после ингаляции 50 мкг препарата. Данные представлены в табл.1.

Данные представленные в табл.1. свидетельствуют о том, что клинически значимый бронхолитический эффект наблюдается уже через 20 мин после ингаляции 50 мкг сальметерола. Коэффициент бронходилатации (КБ) по форсированному объему выдоха за 1 с (FEV₁) составил 23,4%, а через 1 ч — 30,94%. Значительный

Таблица 3

ФВД у больных 1-й группы до начала, через 14 и 28 дней применения ингаляций сальметерола

Параметры ФВД	Исход	КБ	2 нед	КБ	4 нед
FEV ₁ , %	64,5±5,8	85,3±8,3	32,2	90,5±5,4	40,3
PEF, %	53,2±5,3	80,0±7,8	50,4	81,8±6,5	53,8
FVC, %	74,1±9,4	104,5±8,6	41,0	106,0±5,3	43,0
FEF ₂₅₋₇₅ , %	30,7±5,3	55,6±11,6	81,1	54,5±10,0	77,5
FEF ₂₅ , %	42,5±6,7	74,4±10,6	75,1	73,6±8,0	73,2
FEF ₅₀ , %	34,2±6,1	61,0±11,7	78,4	62,7±8,9	83,3
FEF ₇₅ , %	25,6±4,8	42,5±9,7	66,0	37,4±6,1	46,1

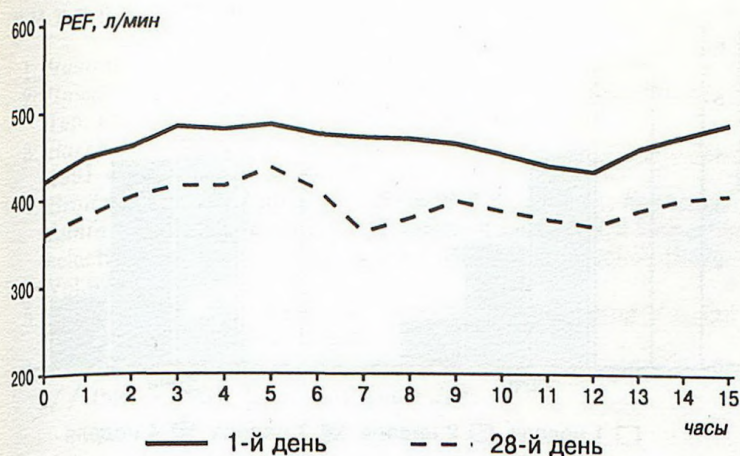


Рис. 1. Изменение PEF на фоне лечения сальметеролом

прирост показателей отмечен по показателям скорости прохождения воздуха по крупным, средним и мелким бронхам через 20 мин — 34,8, 55,4, 28,6% через 1 ч — 45,5, 73,9 и 90,0% соответственно.

Сравнительная оценка бронхолитической эффективности применения сальметерола в 1-й и 2-й группах, находившихся на монотерапии и на сальметероле в сочетании с ингаляционными кортикостероидами и мембраностабилизаторами соответственно представлена в табл. 2 и 3.

Данные, представленные в таблицах, свидетельствуют о том, что при курсовом применении сальметерола наблюдается стойкое, выраженное улучшение бронхиальной проходимости на всех уровнях. Стабилизация показателей ФВД достигается быстрее при сочетании с глюкокортикоидами и мембраностабилизаторами. При этом существенного различия к концу 4-й недели лечения между показателями ФВД в первой и второй группах больных не наблюдается.

С целью оценки длительности бронхолитического действия препарата во времени проводилась пикфлоуметрия. Измерение PEF начиналось в 8.00 ч утра, повторялась через каждый час до 23.00 ч. Обнаружено, что после ингаляции 50 мкг сальметерола бронхолитический эффект отмечается через 20 мин (КБД — 8,9%) достигает максимума к 3-м часам и сохраняется в течение 12 ч (рис. 1).

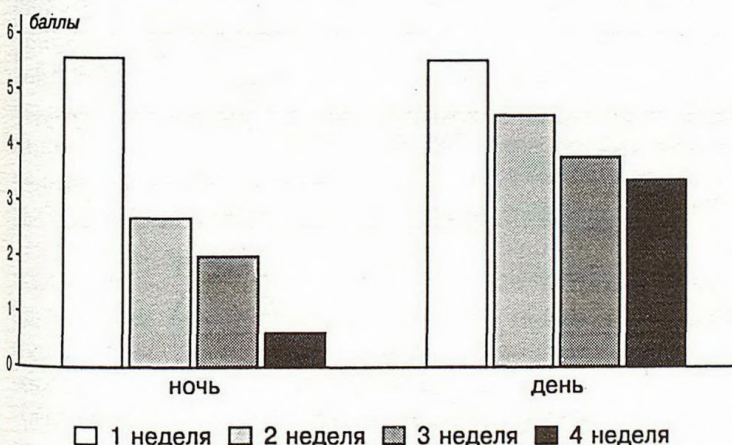


Рис. 2, а. Динамика клинических симптомов. 1 группа (в баллах).

Анализ влияния сальметерола на бронхиальную проходимость в течение 4 нед терапии показал, что курсовое лечение сальметеролом контролирует бронхиальную проходимость, что подтверждается повышением КБД по PEF на 18% на 28-й день лечения. В первый день применения сальметерола наблюдаются выраженные колебания показателей PEF, а в конце курсового применения резких колебаний PEF не наблюдается, что еще раз подтверждает стабилизацию процесса.

Динамика изменения дневных и ночных симптомов курсового применения сальметерола и изменений в потребности дополнительного использования салбутамола по группам приведены на рис. 2, 3, 4, 5.

Как видно из рисунков на фоне ежедневных ингаляций сальметерола значительно уменьшалось количество приступов удушья, особенно в ночные часы.

Потребность в дополнительных ингаляциях салбутамола короткого действия у больных 1-й группы в ночные часы во время лечения снизилась с $5,5 \pm 0,82$, $3,9 \pm 1,9$, $2,2 \pm 1,06$ до $0,8 \pm 0,46$ ингаляций на 1, 2, 3, и 4-й неделе соответственно. Количество ингаляций салбутамола во 2-й группе за ночь во время 1, 2, 3 и 4-й недели снизилось с $4,2 \pm 0,82$ до $2,1 \pm 0,94$, с $1,6 \pm 0,71$ до $0,5 \pm 0,4$ ингаляций соответственно. Отмечено, что у 7 пациентов уже на 3-й день прекращались ночные приступы удушья.

За день количество ингалируемого салбутамола при курсовом лечении сальметеролом в 1-й группе снизилось к 4-й недели с $4,8 \pm 0,57$ до $1,2 \pm 0,46$. Во 2-й группе соответственно: с $4,5 \pm 0,82$ до $1,8 \pm 0,77$.

Шести пациентам на фоне применения сальметерола удалось уменьшить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов.

Влияние сальметерола на бронхиальную восприимчивость изучена у 4 больных БА. Все больные мужчины, средний возраст которых $26,25 \pm 3,47$ лет, рост $174,5 \pm 5,33$ см.

Бронхиальную гиперреактивность определяли в гистаминовом провокационном тесте по методу непрерывного нормального дыхания (2-минутное вдыхание аэрозоля) исходно и после ингаляции 50 мкг сальметерола через 1, 3 и 6 ч. Оценивали провокационную концентрацию гистамина, приводящую к 20% снижению FEV₁ (ПК₂₀). Через 1, 3 и 6 ч. отмечено увеличение FEV₁ на $17,25 \pm 5,96$, $16,0 \pm 7,88$, $10,25 \pm 6,25\%$ и достоверное увеличение

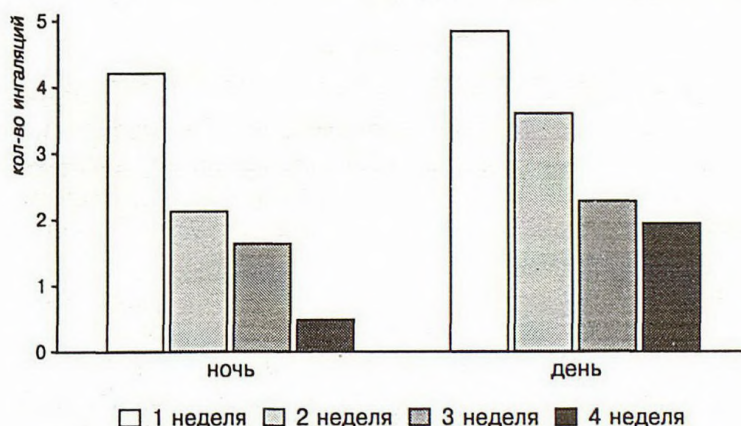


Рис. 2, б. Потребность в симпатомиметиках. 1 группа (в ингаляциях).

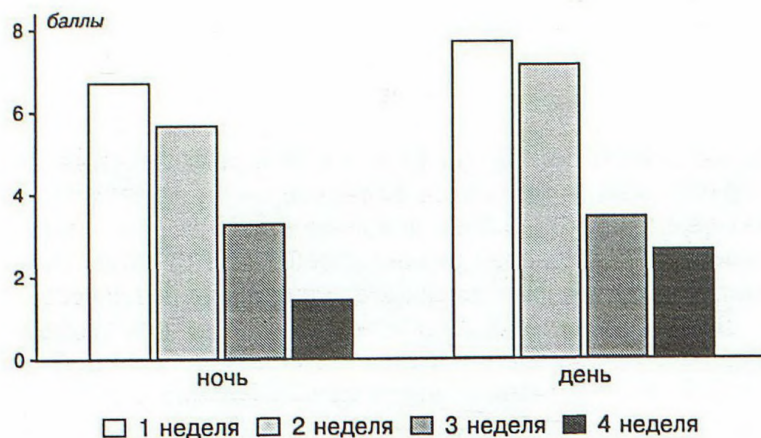


Рис.3, а. Динамика клинических симптомов. 2-я группа (в баллах).

ПК₂₀ к гистамину по сравнению с исходной дозой $0,75 \pm 0,41$ мг/мл через 1 и 3 часа до $1,77 \pm 0,53$ и $1,44 \pm 0,44$ мг/мл. Через 6 часов ПК₂₀ достоверно не отличается от исходного уровня и составила $0,81 \pm 0,22$ мг/мл.

Полученные данные подтверждают, что в гистаминовом тесте сальметерол обладает протективным действием на бронхолитическую восприимчивость.

Влияние сальметерола на функцию сердечно-сосудистой системы приведены в табл.4.

Как видно из табл.4 ЧСС, АД и данные УЗИ через час после ингаляции 50 мкг сальметерола и на фоне курсового лечения в течение 4 нед в суточной дозе 50 мкг не изменились. При оценке состояния больных у 3 пациентов до ингаляции сальметерола отмечалось повышение АД, однако через час после ингаляции АД снизилось, что скорее всего связано с улучшением бронхиальной проходимости.

По данным ЭКГ до ингаляции сальметерола у 2 больных зарегистрирована синусовая аритмия, которая у 1 больного после ингаляции препарата исчезла. Других нарушений ритма не было. Анализ клинических данных выявил, что даже ингаляция салбутамола короткого действия за 1 или 2 ч до применения сальметерола не вызывала каких-либо отрицательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Побочные эффекты при тщательном наблюдении за пациентами обнаружены не были. В анализах крови до и после лечения изменений не было.

Обсуждение

Таким образом, в результате исследования нами показано, что сальметерол, примененный в дозе 50 мкг 2 раза в сутки, обладает высокой бронхолитической активностью как в остром тесте, так и при длительном систематическом курсовом лечении, хорошо переносятся пациентами.

Бронхолитический эффект начинается уже через 20 мин после ингаляции, достигает максимума через 3 ч и продолжается в течение 12 ч.

В процессе курсового лечения уже в первые дни значительно улучшалось самочувствие больных, уменьшалось количество приступов удушья, потребность в симпатомиметиках короткого действия. Ночные приступы

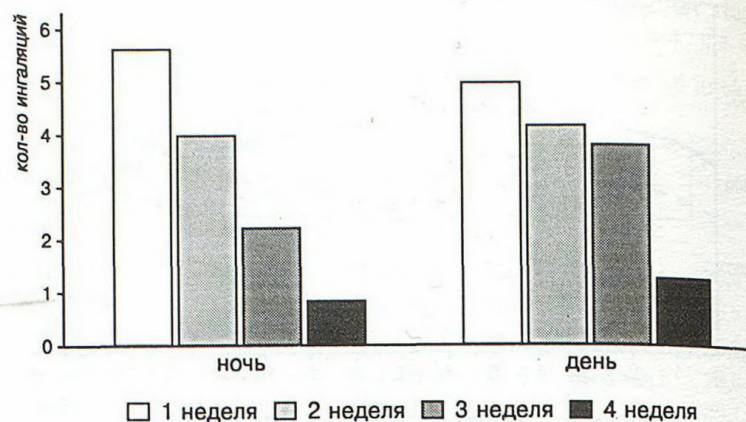


Рис.3, б. Потребность в симпатомиметиках. 2-я группа (в ингаляциях).

прекращались у большинства больных на первой неделе курсового лечения. Шестерым больным удалось снизить дозу ингаляционных глюкокортикоидов.

Кроме бронхолитической активности сальметерол в гистаминовом тесте обладает протективным эффектом на бронхиальную восприимчивость, что согласуется с результатами, полученными *R.Pauwels* и *E.Derom* [9].

Приведенные данные убедительно свидетельствуют, что сальметерол, применяемый по вышеуказанной схеме, практически не влияет на функцию сердечно-сосудистой системы, не вызывает каких-либо неблагоприятных явлений и, следовательно, является одним из наиболее безопасных препаратов из группы β_2 -агонистов адренергического действия.

Таким образом, проведенные исследования β_2 -агониста сальметерола убедительно показали, что данная лекарственная форма обладает выраженной бронхолитической активностью, хорошим протективным эффектом в гистаминовом тесте, длительность действия препарата при курсовом лечении по 50 мкг 2 раза в день позволяет надежно контролировать бронхиальную проходимость у лиц с БА легкой и средней степени тяжести, особенно страдающим ночной астмой. Сальметерол хорошо сочетается с лекарственными препаратами различных фармакологических групп и позволяет снизить поддерживающую дозу ингаляционных глюкокортикоидов у больных со средней степенью тяжести БА и может значительно повысить их качество жизни.

Таблица 4

Влияние ингаляции сальметерола на сердечно-сосудистую систему (по данным УЗИ, ЧСС, АД)

Параметры	Исход	Через час	14 дней	28 дней
ЧСС	72,9±3,4	76,8±4,3	74,5±1,9	68,9±1,7
АД _{сист.}	122,5±2,5	123,0±3,1	120,2±3,2	123,9±2,9
АД _{диаст.}	78,3±2,1	79,2±3,5	80,0±2,4	79,0±2,5
УО	64,11±2,43	66,11±2,40		65,45±2,27
ФВ, %	63,16±1,08	64,00±0,87		63,90±0,67
S, %	33,94±0,89	34,55±0,65		34,00±0,53
VCE	0,92±0,03	0,97±0,03		0,97±0,02

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М., 1985.
2. Чучалин А.Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. арх. — 1987. — N 10. — С.111—116.
3. Barnes P.J. Milestones in asthma treatment // Eur.Respir.Rev. — 1991. — Vol.1. — P.247—250.
4. Bradshaw J., Brittain R.T., Coleman R.A., Jack D., Kennedy I., Lunta L.H.C., Skidmore I.F. The design of salmeterol, a long-acting selective β_2 -adrenoceptor agonist // Br. J. Pharmacol. — 1987. — Vol.92. — P.590.
5. Brittain R.T. Salmeterol: a rationally designed drug // Eur. Respir. Rev. — 1991. — Vol.1. — P.251—252.
6. Britton M. Salmeterol and salbutamol: large multicentre studies // Ibid. — 1991, Vol.1. — P.288—292.
7. Fitzpatrick M.F., Mackay T., Driver H., Doudlas N.J. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled β_2 -agonist // Br. Med. J. — 1990. — Vol.301. — P.1365—1368.
8. Johnson M. The preclinical pharmacology of salmeterol: bronchodilator effects // Eur. Respir. Rev. — 1991. — Vol.1. — P.257—260.
9. Pauwels R., Derom E. Salmeterol's early clinical development and challenge studies // Ibid. — P.261—264.
10. Turner-Warwick M. Nocturnal asthma: a study in general practice // J. Roy.Coll. Gen. Pract. — 1989. — Vol.39. — P.239—243.
11. Ullman A., Svedmyr N. Salmeterol, a new long-acting inhaled β_2 -adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in adult asthmatic patient // Thorax. — 1988. — Vol.43. — P.674—678.

Поступила 31.05.96.

© НОВИКОВ Ю.К., 1996

УДК [616.23-002-022:579]-085.33

Ю.К.Новиков

ЭРИТРОМИЦИН И КЛАЦИД (КЛАРИТРОМИЦИН) В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ и МП РФ, Москва

Пневмония и бронхит относятся к наиболее распространенным заболеваниям нижних дыхательных путей [2]. Если исключить вирусное поражение, то наиболее часто возбудителями в этих случаях выступают бактерии, относящиеся к "пневмотропным возбудителям", когда реально проведение этиотропной терапии [1]. А успех будет зависеть от возможностей по определению возбудителя и подбора антибактериального препарата, к которому сохранена чувствительность выделенного микроорганизма [4].

Появление резистентных форм у стафилококков, стрептококков, гемофильной палочки и др., а также распространение атипичных возбудителей (легионелла, микоплазма и хламидия) создают трудности в подборе антибактериальных препаратов при пневмонии и бактериальном обострении хронического бронхита. Закономерное желание врача добиться быстрого успеха часто приводит к необоснованному назначению антибиотиков широкого спектра из последних генераций, что усугубляет ситуацию с ростом резистентных форм микроорганизмов. Как показывают исследования, макролиды, несмотря на давность применения, остаются высокоэффективными антибиотиками при лечении воспаления в дыхательных путях [5,6]. Целью данной работы было проведение сравнительного исследования эритромицина и современного макролида (klaritromicina) при лечении пневмоний и бактериального обострения хронического бронхита.

Всего было обследовано 60 больных: 32 больных с пневмонией и 28 с хроническим бронхитом в фазе обострения. Мужчин было 34, женщин — 26 человек,

возраст от 18 до 63 лет. Все пациенты находились на лечении в Институте пульмонологии.

В программу обследования больных пневмонией включались общеклинические, инструментальные и лабораторные методы, позволяющие достоверно поставить диагноз пневмонии и оценить эффективность проводимой терапии. Этиологический диагноз основывался на данных микробиологического обследования — посев мокроты с количественным определением колонийобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) и данных серологического исследования — определение антител к пневмотропным и атипичным (легионелла и микоплазма, хламидия) возбудителям. В программу обследования больных с хроническим бронхитом включались в дополнение к перечисленным методам: бронхологическое и функциональное исследования. Эффективность klaritromicina (клацид) сравнивалась с эф-

Т а б л и ц а 1

Оценка эффективности (%) клацида и эритромицина при лечении пневмоний

Эффект	Клацид	Эритромицин
Клинический успех + эрадикация возбудителя	84	68
Клинический успех + снижение титров КОЕ/мл	9	14
Отсутствие эффекта	7	18

фективностью эритромицина. Препараты назначались в средних терапевтических дозировках: Клацид — по 250 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки, эритромицин по 500 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными возбудителями пневмонии были:

- *Streptococcus pneumoniae* — 52,3%
- *H. Influenzae* — 18,5%
- *Staphylococcus aureus* — 6,3%
- *Mycoplasma pn.* — 3,2%
- *Legionella pn.* — 1,7%
- Возбудитель не выявлен — 18,0%.

Сравнительную эффективность клацида и эритромицина проводили, основываясь на динамике клинических (температура, интоксикация, кашель, хрипы и т.д.), рентгенологических (инфильтрация, усиление легочного рисунка) и лабораторных (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ, определение КОЕ/мл в мокроте) данных. Были выделены две группы больных, сравнимых между собой по полу, возрасту, клинической картине заболевания. 1-я группа — 17 больных, получавших клацид, 2-я группа — 15 больных, получавших эритромицин.

Нормализация состояния больных, рентгенологических и лабораторных показателей отмечалась к 7—10-му дню заболевания, при этом клацид был эффективен в 93%, а эритромицин — 82% (табл.1).

Анализируя полученные данные, можно сделать заключение о сохраняющейся высокой эффективности антибиотиков группы макролидов у больных с очаговой пневмонией легкого и среднетяжелого течения.

Основные возбудители при обострении хронического бронхита:

- *Streptococcus pneumoniae* — 31,7%
- *H. influenzae* — 20,9%
- *Streptococcus haemolit.* — 10,6%
- *Staphylococcus aureus* — 13,4%
- *Pseudomonas aeruginosae* — 5,2%
- *Mycoplasma pn.* — 4,3%
- Возбудитель не выявлен — 13,9%.

Сравнительную эффективность клацида и эритромицина проводили, основываясь на клинических (кашель, одышка, хрипы, количество мокроты и т.д.), инструментальных (эндоскопическая картина воспаления, степень обструкции на спирограмме) и лабораторных (в основном по общему анализу мокроты и определению КОЕ/мл мокроты) данных.

Также, как и при исследовании больных с пневмониями, были выделены две группы больных с хроническим бронхитом в фазе обострения. Группы были сравнимы между собой по полу, возрасту и клиническим характеристикам заболевания. В 1-ю группу вошли 14 больных, получавших клацид, во 2-ю группу 14

Т а б л и ц а 2

Оценка эффективности (%) клацида и эритромицина при лечении хронического бронхита

Эффект	Клацид	Эритромицин
Клинический успех + эрадикация возбудителя	81	3
Клинический успех + снижение титров кое/мл	8	7
Отсутствие эффекта	11	20

больных, получавших эритромицин. Нормализация клинической картины, лабораторных и инструментальных показателей отмечалась к 5—7-му дню, при этом клацид был эффективен в 89%, а эритромицин, в 80% (табл.2).

Лечение клацидом хорошо переносилось пациентами, только у 1 пациента возникла диарея, прошедшая самостоятельно после отмены препарата. При лечении эритромицином в 3 случаях отмечалась диарея и диспепсические расстройства.

Заключение

Антибиотики группы макролидов эффективны при лечении пневмоний и хронического бронхита в фазе обострения. К ним чувствительны большинство пневмотропных и атипичных (легионелла, микоплазма, хламидия) возбудителей. Клацид может рассматриваться как антибиотик выбора в лечении первичных пневмоний легкого и среднетяжелого течения и обострения хронического бронхита. Преимуществом клацида является умеренная доза (250 мг 2 раза в сутки) при высокой терапевтической эффективности и при минимальных побочных действиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания: Руководство. Т.2. М.: Медицина, 1989.
2. Сильвестров В.П., Федотов П.И. Пневмония.— М.: Медицина, 1987.
3. Чучалин А.Г., Ноников В.Е. Вопросы этиологии, иммунной патологии и терапии острой пневмонии // Клин. мед.— 1991.— № 1.— С.71—74.
4. Aldons P.M. A comparison of claritromycin with ampicillin in the treatment of outpatients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis // J. Antimicrob. Chemother.— 1991.— Vol.27, Suppl.A.— P.101—108.
5. Anderson G., Esmonde T.S., Coles S., Macklin J., Carnegie C. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and erythromycin stearate in community-acquired pneumonia // Ibid.— P.117—124.
6. Mandel G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. [Ed.] Principles and Practice of Infectious Diseases. 3-rd Ed.— New York, 1990.

Поступила 23.04.96.

А.Н.Цой

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

Структурная модификация глюкокортикостероидов (ГК). По химической структуре ГК типа кортизона и гидрокортизона являются производными прегнана с кетонowymi группами у 3-го и 20-го и гидроксильной группой у 21-го атомов углерода, и ненасыщенной связью между 4-м и 5-м атомами. При образовании двойной связи между 1-м и 2-м атомами углерода (преднизон или преднизолон), присоединении альфа-метильной группы в 6-м положении (6-альфа-метил-преднизолон), введении фтора у 16-альфа- и ацетатной группы в 17-альфа-положение (триамсинолон) или при той же модификации в альфа- или бета- положения (дексаметазон и бетаметазон), наряду с уменьшением минералокортикоидной активности, не только усиливается их ГК активность (ГКА), но также значительно замедляется метаболизм ГК. Дальнейшая структурная модификация ГК с введением хлора в 9-альфа-положение (беклометазон дипропионат), фтора у С6 (флунизол) и дополнительно фтора у С9, и пропионатной группы в 17-альфа-положение (флютиказон пропионат) или же асимметричное введение ацетатной группы в 16-альфа- и 17-альфа-положения (будесонид) привела к синтезу ГК, у которых при экспериментальных исследованиях было найдено уникальное соотношение

местной и системной ГКА, позволяющее при использовании их у больных достичь максимальной местной ГКА (первоначально они были синтезированы для местного кожного применения) [1,2]. Кроме того, галогенизация ГК способствовала изменению их фармакокинетических свойств: большая полярность, уменьшение абсорбции с клеточных мембран, изменение их метаболизма (высокий пресистемный метаболизм с минимальной биодоступностью проглатываемой части ингалируемого препарата) и предотвращение быстрой инактивации при ингаляционном введении [1] (табл.1).

Таким образом, ингаляционные ГК (ИГК) обладают высоким соотношением местной и системной активности и при ингаляционном применении у больных бронхиальной астмой оказывают выраженную противовоспалительную активность (ПВА). Тем не менее, при использовании высоких доз не исключается системное их влияние, однако, по сравнению с таковым при использовании системных ГК, они минимальны и не представляют риска для больного [2].

Механизм действия

Противовоспалительный механизм действия ГК связывают с ингибированием высвобождения арахидоновой кислоты и фактора активации тромбоцитов (ФАТ) из фосфолипидных мембран клеток, хотя до сих пор он точно не установлен [2]. Доказано, что молекулы ГК диффундируют через клеточные мембраны в цитозоль и связываются со специфическими глюкокортикоидными рецепторами (ГКР) [2,3], входящими в состав сложного белка, и активируют их. Затем происходит диссоциация образованного комплекса с высвобождением белка и связанного ГК + ГКР. Последний проникает в ядро, связывается с ДНК и взаимодействует с механизмами транскрипции ключевых ферментов, рецепторов и/или сложных белков, и препятствует стимуляции или образованию новых белков [2]. Таким образом ГК активируют или подавляют синтез специфических м-РНК для белков, участвующих в ГК-реакции. Ингибируя синтез цитокининов и нарушая взаимодействие клеток, участвующих в воспалении, ГК действуют на пролиферацию и миграцию клеток, участвующих в

Т а б л и ц а 1

Сравнительная биодоступность ГК

Глюкокортикостероид	% биодоступности
Кортизол	>80
Преднизолон	>80
Дексаметазон	>80
Клобетазол пропионат	50
Беклометазон дипропионат	20?
Флунизол	20
Будесонид	11
Флютиказон пропионат	<1

П р и м е ч а н и е. ? — отсутствуют точные данные.

Т а б л и ц а 2

Сравнительная характеристика ГК в зависимости от перорального (ПО) и ингаляционного приема

Характеристика	ПОГК	ИГК
Всасываются из желудочно-кишечного тракта	Хорошо	Плохо
Биодоступность	80%	<20%
"С" на уровне рецепторов	+	>10 раз
Большие дозы	опасны	не опасны
С _{тах}	3 ч	0,5—1 ч
Пик бронхолитического эффекта*	6—10 ч	6—10 ч (4—8)

Примечание. * — ГК действуют путем синтеза белка липокортина-1, ингибирующего фермент фосфолипазу А₂, поэтому имеется отставание пика бронхолитического эффекта от пика концентрации ГК в плазме крови.

воспалительной реакции, и оказывают воздействие на секрецию медиаторов [2]. Несмотря на то, что ПВ-действие ГК в большей степени связано с регрессией "цитокиновых" генов, однако огромное значение имеет активация и других генов, например, "липокортиновых", так как под влиянием ГК увеличивается синтез липокортина-1 [4], который оказывает ингибиторный эффект на фосфолипазу А₂ [5] и соответственно ингибирует продукцию медиаторов липидного происхождения, таких как лейкотриены, простагландины Е₂α и ФАТ [6,7]. ИГК не оказывают влияния на образование антител, комплексов антиген-антител и выброс гистамина при иммунном повреждении тканей, однако они подавляют воспалительную реакцию на эти факторы. К числу белков, синтез которых активируется ГК, относятся бета-адренорецепторы [8,9] и участвующие в деградации сосудосуживающих пептидов ферменты брадикинин и тикикинин, способные воздействовать на регуляцию процессов воспаления [10].

Фармакодинамика. ИГК в отличие от перорально принимаемых ГК оказывают преимущественно местное ПВ-действие на дыхательные пути в связи с высокой концентрацией препаратов на уровне ГКР в дыхательных путях (табл.2) и соответственно обладают минимальными проявлениями системных эффектов.

Выявлены различия в средстве ИГК к ГКР и степени побледнения кожи [11,12]. Обычно местную ГКА оценивают по тесту сужения кожных сосудов [13] (табл.3).

У больных бронхиальной астмой ПВ-действие ИГК в основном связывают с их влиянием на клетки и медиаторы воспаления [2]. При длительном лечении ИГК уменьшается количество тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов и клеточных эозинофилов [2,14,15,16]. Они эффективно ингибируют активацию Т-лимфоцитов, блокируют высвобождение цитокинов и медиаторов холинергической нервной системы (субстанция Р) [2], снижают IgE-зависимый выход гистамина из лейкоцитов и выход плазмы в трахеобронхиальное дерево, снижают проницаемость эпителия дыхательных

путей [17] и реакцию дыхательных путей на гистамин и метахолин [18], приводя в конечном этапе к снижению и/или нормализации реактивности дыхательных путей [19—22]; ИГК уменьшают секрецию слизи в дыхательных путях, нормализуют соотношение слизистых и бокаловидных желез, восстанавливают пораженный эпителий дыхательных путей [9] и уменьшают плотность базальной мембраны [23]. ИГК повышают активность эндопептидазы, фермента, разрушающего медиаторы воспаления. ИГК оказывают действие на тимусзависимые лимфоциты и существенно изменяют клеточный иммунитет, уменьшая Т-клетки, вплоть до их разрушения при применении больших доз, способны подавить реакции гиперчувствительности замедленного типа без изменения выработки антител В-клетками. Кроме того, они улучшают функцию β₂-адренорецепторов (β₂АР) как путем синтеза новых β₂АР, так и повышением их чувствительности, они увеличивают связь β₂АР с их функциональными частями, увеличивают синтез катехоламинов, восстанавливают дисфункцию β₂АР, вызванную чрезмерным применением β₂АС [2,8,9]. Поэтому ИГК потенцируют эффекты, обусловленные β₂АС, такие как бронхорасширяющий, ингибция медиаторов тучных клеток, стимуляция эпителиальных клеток с увеличением секреции ионов водорода в дыхательные пути и увеличение мукоцилиарного клиренса, а также снижение бронхиальной реактивности. Установлено, что ИГК эффективно контролируют симптомы астмы и снижают частоту обострения заболевания вне зависимости от возраста больных [24,25]. Они признаны средством первого выбора для постоянного профилактического лечения больных, страдающих бронхиальной астмой, если потребность в β₂АС составляет более одного раза в сутки [24,25]. Эффективная доза ИГК устанавливается в зависимости от тяжести состояния больного и может колебаться в широких пределах от 400 мкг/сут до 1000—1500 мкг/сут и даже до 2000 мкг/сут. Как правило, большие дозы ИГК рекомен-

Т а б л и ц а 3

Соотношение средства ИГК к ГКР легких человека и местной силы побледнения кожи человека

Препарат	Средство к ГКР	Сила побледнения
Дексаметазон	1,0	1
Беклометазон		
дипропионат	0,4	600
монопропионат	13,5	450
Будесонид	9,4	980
флунизолид	1,8	330
Триамсинолон ацетонид	3,6	330
Флютиказон пропионат	18,0 (жировая ткань)	1200

Примечание. Нет сомнения, что данные накожных исследований нельзя полностью интерполировать в клинику больных с поражением дыхательных путей.

дуются для лечения более тяжелых больных [26—29], а также больных астмой и с ГК-зависимостью для снижения дозы пероральных ГК [30,31], хотя имеются данные об отсутствии разницы эффекта на снижение дозы, принимаемых системных ГК, при назначении дозы ИГК 300 мкг/сут или 1500 мкг/сут беклометазона дипропионата [32].

Что касается различий в эффективности между отдельными ИГК, несмотря на вышеуказанные данные о различиях в сродстве ИГК к ГКР, в настоящее время отсутствуют достоверные результаты сравнительных исследований с применением разных ИГК у одних и тех же больных [2]. Большинство сравнительных исследований касается беклометазона дипропионата и будесонида, свидетельствующие об отсутствии различий в эффективности при сравнении доз препаратов по 400 мкг/сут в двух группах ГК-зависимых больных [30] или же доз 1500 мкг/сут и 1600 мкг/сут соответственно у тяжелых больных бронхиальной астмой [33]. При сравнении эффективности и безопасности высоких доз флютиказона (1000 мкг/сут) и беклометазона дипропионата (2000 мкг/сут) у больных с тяжелым течением астмы [34] и одинаковой дозы препаратов — 1500 мкг/сут, назначенных больным с астмой средней тяжести течения на протяжении одного года [35], выявлено преимущество как в эффективности, так и в безопасности флютиказона, так как в первом случае доза 1000 мкг флютиказона была эквивалентна дозе 2000 мкг беклометазона в контроле за симптомами тяжело протекающей астмы, а во втором случае, несмотря на положительный эффект в обеих группах, в группе больных, получавших флютиказон, быстрее стабилизировалось состояние больных и больше увеличивались значения пикфлоуметрии.

О влиянии ИГК на функцию коры надпочечников имеется мало достоверных сведений. Беклометазон и будесонид при длительном применении или в дозах, превышающих 500 мкг/день, оказывают подавляющее действие на функцию коры надпочечников [36,37,38]. Беклометазон снижал уровень кортизола в плазме на 20%, аналогичный эффект на фоне будесонида отмечался при использовании доз, превышающих на 50—70% дозу беклометазона. Обычно рекомендуемая доза 400 мкг/день беклометазона дипропионата эквивалентна 5—7, 5—10 мг преднизолона и поэтому у части больных эта доза способна непродолжительно угнетать функцию коры надпочечников, так как после однократного применения уровень концентрации кортизола в плазме был снижен в течение 48 час, а большие дозы способны вызывать более длительное ее угнетение [38]. Ухудшение состояния больных на поддерживающей дозе ИГК и отсутствие эффекта на увеличенную дозу ИГК (более 1500 мкг/сут) означает, что больному необходимо назначать на короткие сроки преднизолон перорально. В то же время больные, получающие перорально преднизолон в дозе менее 15 мг, часто могут полностью контролироваться ИГК.

Фармакокинетика. ИГК не растворимы в воде и при их приеме только 10—20% вдыхаемого препарата достигает легочной ткани (зависит от правильности

техники ингаляции), а остальное количество проглатывается и превращается в основном в неактивные метаболиты в печени (так как активность метаболитов в 100 раз меньше, чем у применяемого препарата). Будесонид в 2—4 раза быстрее, чем беклометазон, инактивируется в печени; после применения одинаковых ингаляционных доз препаратов в крови обнаруживается через 30 мин 50% дозы беклометазона и 20% дозы будесонида (39). То есть, в отличие от перорально принимаемых КС, ИГК в значительной мере подвергаются первому эффекту прохождения через печень и потому биодоступность их низкая [40].

Триамсинолон ацетонид в дозированных аэрозолях при местном применении обладает высокой ПВ-активностью с минимальным проявлением системных эффектов. Препарат проявляет большую ПВ-активность на моделях животных, приблизительно в 2 раза активнее преднизолона и в 8 раз преднизона [41]. После его в/в и перорального введения $T_{1/2}$ составляет 88 мин, объем распределения 99,5 л и клиренс — 75 л/мин/1,73 м², при этом $T_{1/2}$ ГК не коррелируется с его биологическим $T_{1/2}$, то есть с $T_{1/2}$ ГКА (42). Препарат метаболизируется в печени с образованием трех метаболитов — 6-β-триокситриамсинолон ацетонида, 21-карбокситриамсинолон ацетонида и 21-карбокси-6-β-гидрокситриамсинолон ацетонида. При наличии у метаболитов 21-гидроксильной группировки может быть проявление слабой фармакологической (противовоспалительной) активности, последняя снижается при гидроксилировании в положении 6 и значительно увеличивается водорастворимость, что предполагает быстрое выведение. Препарат выводится преимущественно с желчью, хотя наблюдается быстрая почечная экскреция радиометки у некоторых видов животных.

Беклометазон дипропионат (в дозированных аэрозолях и в виде сухого порошка для ингаляции — бекодиск, ингалируемого с помощью дискхайлера), являясь сложным эфиром, быстро подвергается действию эстераз в легких. До или во время абсорбции препарата в легких он быстро превращается в беклометазон монопропионат с $T_{1/2}$ 10 мин [39,42]; обе формы хорошо абсорбируются через легочные мембраны и потому представляет собой про-лекарство, так как для проявления его активности требуется гидролиз в области C21. Очевидно, что отщепление C21 сложного эфира происходит неполностью и потому в течение 30 мин после ингаляции 75% препарата, минуя легкие, попадает в печеночный кровоток, где 13—40% превращается в активный метаболит беклометазон монопропионат, а остальное количество находится в виде неизмененного препарата (соотношение сродства к рецепторам препарат/активный метаболит составляет 80:1022), то есть несмотря на наличие достаточного количества препарата у рецептора в легких, действие будет выражено в значительно меньшей степени из-за преимущественного внелегочного метаболизма препарата, происходящего во многих тканях, включая и легкие [39]. Ингалированная часть препарата быстро абсорбируется и $T_{1/2}$ абсорбции составляет 5—10 мин. После в/в введения вначале в крови опре-

деляется радиоактивная метка в виде неизмененного препарата, а после 5 ч — в виде метаболита. $C_{\max}$ радиоактивной метки составляет 10—20 нг/мг через 5 мин после ингаляционной дозы 50—100 мкг, которая имеет вид двухфазной кривой. Период полувыведения беклометазона монопропионата составляет 15 ч [40]. Проглатываемая часть беклометазона дипропионата медленно абсорбируется из ЖКТ, а большая часть которого разрушается в печени (до 80% после перорального приема), что подтверждается экскрецией его полярных метаболитов преимущественно желчью и за 96 ч в кале обнаружено 67% радиоактивной метки (а в моче 36%) после приема 4 мг внутрь [39].

Таким образом, медленная абсорбция беклометазона с быстрой деградацией абсорбированной фракции предохраняет увеличение уровня концентрации препарата в крови и, соответственно, подавление функции коры надпочечников.

Будесонид (в виде дозированных аэрозолей и сухого порошка, ингалируемого с помощью турбухалера) представляет собой смесь двух его изомеров — право- и левовращающего (22R, 22S) в соотношении 1:1 и сродством к ГКС в 7 раз большей, чем дексаметазон [11]. После ингаляции 500 мкг препарата с помощью спейсера пик концентрации достигается в интервале 15—45 мин, который удерживается в течение первого часа с $T_{1/2}$ 2 ч. $T_{1/2}$ после внутривенного введения составляет 2,8 ч (500 мкг) и 2,5 ч (100 мкг) [43]. У детей, больных бронхиальной астмой, $T_{1/2}$ укорачивается до 1,5 ч, а клиренс увеличивается на 50% [43]. Системная биодоступность будесонида после перорального применения составляет 10,7%. Обнаружено, что 73% ингалируемой дозы, попадающей в легкие, полностью достигает системного кровотока. Это предполагает минимальный метаболизм препарата или почти его отсутствие в легких, а при приеме внутрь только 10% препарата достигает системного кровотока из-за выраженного первичного эффекта прохождения через печень. Поэтому будесонид не имеет риска потери ГКА в легких, а с другой стороны при поступлении в печень он быстро инактивируется. Будесонид метаболизируется в 2—3 и 4 раза быстрее по сравнению с триамсинолом ацетонидом и беклометазоном [41,39]. После в/в введения он связывается с белками плазмы на 88%. У изомера 22S несколько выше системная биодоступность и ниже плазменный клиренс. Несмотря на то, что пути метаболизма изомеров отличаются, однако оба они образуют 6-β-будесонид, а 16-α-преднизолон (важный метаболит для различных ИГКС, например, тримсинолона и ингакорта) образует только 22R [39]. Оба главных метаболита, обнаруженных у человека, обладают слабой фармакологической активностью, составляющей 1/100 активности будесонида [11].

Флунизолид (С-6-фторпроизводный синтетический ГК), при в/в его введении достигается ПВА и тимолептический эффект в 200—300 раз превышающий таковой эффект гидрокортизона. После дозированной ингаляции аэрозолей флунизолида без спейсера пик концентрации в плазме появляется в течение первого часа и $T_{1/2}$ 1,6 ч и почти идентична в/в, что пред-

полагает отсутствие метаболизма препарата в легких [44]. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется с $C_{\max}$ 1—5 нг/мл через 60 мин. При всех способах на пике концентрации в большей части определяются метаболиты флунизолида. Его системная биодоступность составляет 13—60%, в среднем 20%, что предполагает высокий первичный эффект прохождения через печень. $T_{1/2}$ после перорального приема составляет 1,3—2,2 ч и после в/в — 1,8—2,6 ч. Клинренс препарата составляет 0,96 л/мин/1,73 м³. Главный метаболит 6-β-гидроксифлунизолид, который по активности в 3 раза превосходит активность гидрокортизона, имеет $T_{1/2}$ равное 4 ч [44]. За 96 ч после в/в и перорального введения 50% метки флунизолида обнаруживаются в моче, из них 60—80% в виде метаболита и 40% в кале в неизмененном виде, и в форме неконъюгированных и конъюгированных метаболитов.

Флютиказон пропионат (17-α-пропионат в виде дозированных аэрозолей с содержанием в одной дозе 50, 125 и 250 мкг и ротадииск, в дисках в виде сухого порошка с содержанием в одной ячейке 50, 125, 250 и 500 мкг) относится к новой генерации ИГКС. Структурная модификация придала флютиказону пропионату наибольшую ПВ-активность при минимуме минералокортикоидной активности и увеличении липофильности (из-за наличия гидроксильной группы, как у беклометазона 17,21-дипропионата) [39]. Липофильность обеспечивает лучшее проникновение препарата через кожу, чем можно объяснить высокую вазоконстрикторную силу флютиказона при проведении сравнительных исследований ИГКС у здоровых добровольцев [11] (табл.4) с помощью нетравматичного кожного вазоконстрикторного теста [13].

После в/в введения флютиказона пропионата плазменный $T_{1/2}$ составляет 3 ч, а плазменный клиренс препарата очень высокий — 874 мл/мин, что практически равен печеночному кровотоку (800 мл/мин), то есть препарат полностью подвергается первичному эффекту прохождения через печень. В то же время почечный клиренс минимален и равен 0,1 мл/мин.

Т а б л и ц а 4

Сравнение вазоконстрикторной силы воздействия ИГКС у здоровых добровольцев

Стероид	Вазоконстрикторная сила *
Триамсинолон ацетонид	75
Флуоцинолон ацетонид	100**
Бетаметазон валериат	360
Беклометазон дипропионат	500
Флютиказон пропионат	945
Будесонид	220

П р и м е ч а н и е. * — не следует эти данные полностью интерполировать в клинику, ** — дается сравнение препаратов с флуоцинолоном ацетонидом, вазоконстрикторная сила которого принята за 100.

Препарат быстро инактивируется в печени с образованием одного частично активного метаболита — 17 β -карбоксихильной кислоты, составляющего 1% ГК-активности по отношению к флутиказону пропионату. После применения дозы 16 мг внутрь в плазме не обнаруживается активный препарат, в то время как значения метаболитов, определенных с помощью радиоактивной метки, были высокими [40]. Таким образом, биодоступность после его перорального приема ничтожная, так как препарат подвергается почти полному первичному эффекту и потому даже после назначения высоких доз также не определяется плазменная концентрация препарата, а кроме того он плохо всасывается из кишечника. После в/в введения менее 5% дозы выводится с мочой в виде метаболитов, а после перорального назначения с желчью выводится 95% метаболитов за 48 ч, из них в зависимости от перорально принятой дозы (1 или 16 мг) до 20% или 64% в виде неизмененного препарата, а остальное количество — в виде метаболита [40].

Побочные действия ИГК. Побочные эффекты ИГК редки и в большей части не представляют опасности. Системные побочные эффекты обычно могут появиться при дозе ИГК свыше 800 мкг/сут [2]. К ним в первую очередь относятся повышение восприимчивости к инфекциям дыхательных путей, в больших дозах (1500—2000 мкг/сут ИГКС) — снижение уровня кортизола в плазме, остеопороз и катаракта (чаще в детской практике) [37,45,46]. Из местных побочных эффектов наиболее частыми являются кандидозы полости рта, глотки и гортани [47,48], а редко и пищевода [48], раздражение слизистой оболочки ротовой полости и, возможно, повреждение эпителия дыхательных путей и дисфония [48]. При выявлении кандидоза дозы ИГК должны быть уменьшены до 100—200 мкг/день и необходимо назначение противогрибковых препаратов — амфотерицина, нистатина. Для профилактики кандидоза обязательным условием является полоскание горла теплой водой после каждой ингаляции ГК и использование различных приставок или спейсеров к дозированным ингаляторам, а при ингаляции сухих порошков — соответствующих приспособлений [48—50]. Появление дисфонии в большей мере зависит от назначения больших доз ИГК, но не от их частоты в течение суток [48]. Иногда применение ИГК вызывает аллергию кожи век и носа, появление “розовых угрей”. Эти явления можно предотвратить умыванием после ингаляции. При длительном применении могут появиться или обостриться гастриты и язвенная болезнь.

Показание: бронхиальная астма (для постоянного профилактического лечения и для замещения дозы пероральных кортикостероидов с учетом литературных сведений, что суточная ингаляционная доза беклометазона дипропионата 400—600 мкг эквивалентна примерно 5—10 мг преднизолона). Больные, нуждающиеся в приеме менее 15 мг преднизолона, могут быть полностью переведены на прием ИГК (последние неэффективны при выраженном бронхоспазме, астматическом статусе). Ухудшение состояния больных на поддерживающих дозах ИГК, принимаемых ежедневно,

может означать, что имеется необходимость перевода больных на кратковременное оральное введение преднизолона. При переводе больных с орального преднизолона на ИГК снижение дозы преднизолона начинают проводить не ранее чем через неделю после присоединения последних.

Противопоказания к назначению ИГК: туберкулез, грибковые и вирусные инфекции дыхательных путей; повышенная чувствительность к препарату.

Взаимодействие:

1. Дифенин, эфедрин, фенобарбитал, примидон, рифампицин укорачивают $T_{1/2}$ ГК, возможно, из-за индукции микросомальных ферментов печени
2. Тролеандомицин ингибирует клиренс метилпреднизолона
3. ГК потенцируют бронхорасширяющий эффект β_2 АС и теofilлина

Контроль за эффективностью и безопасностью применения ИГК. Оценка эффективности ИГК проводится по динамике клинических симптомов заболевания, по улучшению параметров ФВД, по качеству жизни больных; у больных с ГК-зависимостью и по снижению дозы пероральных ГК.

Безопасность ИГК контролируется по выявлению известных побочных эффектов ГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johansson S.A., Andersson K.A., Brattsand R. et al. Topical and systemic glucocorticoid potences of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man // Eur. Respir. J.—1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.74—82.
2. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and Safety of inhaled corticosteroids in asthma // Am. Rev. Respir. Dis.—1993.— Vol.148.— P.S1—S26.
3. Wikstrom A.C., Bakke O., Bronnegard M., Gustafsson J.A. Intracellular localisation of the glucocorticoid receptor; evidence for cytoplasmic and nuclear localization // Endocrinology.—1987.— Vol.120.— P.1232—1242.
4. Londgren J.D., Hirata F. et al. Dexamethasone inhibits respiratory glucocorticoid secretion from airways in vitro by the induction of lipocortin (lipomodulin) synthesis // Am. Rev. Respir. Dis.—1988.— Vol.137.— P.353—357.
5. Davidson F.F., Dennis E.A. Biological relevance of lipocortins and related proteins as inhibitors of phospholipase A2 // Biochem. Pharmacol.—1989.— Vol.38.— P.3645—3651.
6. Flower R.J. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids // Br. J. Pharmacol.—1988.— Vol.94.— P.987—1015.
7. Goudling N.J., Godolphin J.L. et al. Anti-inflammatory lipocortin-1 production by peripheral leucocytes in response to hydrocortisone // Lancet.—1990.— Vol.335.— P.1416—1418.
8. Mac J.C.W., Adcock I., Barnes P.J. Dexamethasone increases beta-2-adrenoceptor gene expression in human lung (abstract) // Am. Rev. Respir. Dis.—1992.— Vol.145.— P.A834.
9. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T.A. A comparative study of effects of an inhaled corticosteroid budesonide and of a β_2 -agonists terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma // J. Allergy Clin. Immunol.—1992.— Vol.90.— P.32—42.
10. Boschetto P., Rogers D.F., Fabbri L.M., Barnes P.J. Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage // Am. Rev. Respir. Dis.—1991.— Vol.145.— P.605—609.
11. Dahlberg E., Thalen A., Brattsand R. et al. Correlation between chemical structure, receptor binding and biological of some novel highly active 16a, 17a-acetate-substituted glucocorticoids // Mol. Pharmacol.—1984.— Vol.25.— P.70—78.
12. Phillips G.H. Structure-activity relationship of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate // Respir. Med.—1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.19—23.

13. *Mc Kenzie A.W., Stroughton R.B.* Method for comparing percutaneous absorption of steroids // *Arch. Dermatol.*— 1962.— Vol.86.— P.608—610.
14. *Baigelman W., Chodosh S., Pzzuto D., Cupples L.A.* Sputum and blood eosinophils during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma // *Am. J. Med.*— 1983.— Vol.75.— P.929—936.
15. *Evans P.M., O'Connor B.J., Fuller R.W., Barnes P.J., Chung K.F.* Effect of inhaled corticosteroids of peripheral eosinophil counts and density profiles in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1992.— Vol.91.— P.643—649.
16. *Martinel N., Vaillant P., Charles I. et al.* Dexamethasone modulation of tumor necrosis factor activated normal human alveolar macrophages // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.67—72.
17. *Van de Graaf E.A., Out T.A., Loos S.M., Jansen H.M.* Respiratory membrane permeability and bronchial hyperreactivity in patients with stable asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.362—368.
18. *Bel E.N., Timers M.C., Zwinderman A.H. et al.* The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine // *Ibid.*— 1991.— Vol.143.— P.109—113.
19. *Barnes P.J.* Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness // *Ibid.*— 1990.— Vol.141, Suppl.— P.S70—S76.
20. *Molema J., van Herwaarden C.L.A., Folgering H.T.M.* Effect of long-term treatment with inhaled cromoglycate and budesonide on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic asthma // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2.— P.308—316.
21. *Groot C.A.A.R., Lamers J.W.J., Molema J. et al.* Effect of inhaled beclomethasone and nedocromil sodium on bronchial hyperresponsiveness to histamine and distilled water // *Ibid.*— 1992.— Vol.5.— P.1075—1082.
22. *Barnes P.J.* Antiinflammatory therapy of asthma // *Annu Rev. Med.*— 1993.— Vol.44.— P.229—249.
23. *Bettery P.K., Goldfrey R.W., Adelroth E. et al.* Effect of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.145.— P.890—899.
24. *British Thoracic society and others.* Guidelines for management of asthma in adults: I-Chronic persistent asthma // *Br. Med. J.*— 1990.— Vol.301.— P.651—653.
25. *International Consensus Report on diagnosis and management of asthma.* National Institute of health publication No. 92—3091 // *Eur. Respir. J.*— 1992.— Vol.5.— P.601—641.
26. *Smith M.J., Hodson M.E.* High dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma // *Lancet.*— 1983.— Vol.1.— P.265—269.
27. *Toogood J.H.* High dose inhaled steroid therapy for asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83.— P.528—536.
28. *Svendsen U.G., Frolund L., Heinig J.H. et al.* High dose inhaled steroids in the management of asthma: a comparison of the effects of budesonide and beclomethasone dipropionate on pulmonary function, symptoms, bronchial responsiveness and adrenal function // *Allergy.*— 1992.— Vol.47.— P.174—180.
29. *Salmeron S., Guerin J.C., Godard P. et al.* High doses of inhaled corticosteroids in instable chronic asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol.140.— P.167—171.
30. *Rafferty P., Tucker L.G., Frame M.H. et al.* Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate in patients with severe chronic asthma: assesment of relative prednisolone-sparing effects // *Br. J. Dis. Chest.*— 1985.— Vol.79.— P.244—250.
31. *Laursen L.C., Taudort E., Weeke B.* High dose inhaled budesonide in treatment of severe steroid-dependent asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Vol.68.— P.19—28.
32. *Hummel S., Lehtonen L.* Comparison of oral steroid-sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992;340:1483—7
33. *Ebden P., Jenkins A., Houston G., Davies B.N.* Comparison of two high-dose corticosteroid aerosol treatments: beclomethasone dipropionate (1500 mq/day) and budesonide (1600 mq/day) for chronic asthma. *Thorax* 1986;41:869—74
34. *Barnes NC, Marone G, Di Maria GU et al.* A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993;6:877—84
35. *Fabbri L, Burge PS, Croonenborg L et al.* Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993;48:817—23
36. *Smith M.J., Hodson M.E.* Effects of long-term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function // *Thorax.*— 1983.— Vol.38.— P.76—81.
37. *Stiksa G., Nemcek K., Glennow C.* Adrenal function in asthmatics treated with high-dose budesonide // *Respiration.*— 1985.— Vol.48.— P.91—93.
38. *Teelucksingh S., Padfield P.I., Dicker I. et al.* A double-blind placebo controlled crossover study of effects upon the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of beclomethasone dipropionate metered dose inhaler at 100, 350 and 500 mq four times daily in healthy adults (abstract) // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143.— P.A626.
39. *Andersson P., Ryrfeldt A.* Biotransformation of the topical glucocorticoids budesonide and beclomethasone 17a, 21dipropionate in human liver and lung homogenate // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1984.— Vol.36.— P.763—765.
40. *Harding S.M.* The human pharmacology of fluticasone dipropionate // *Respir. Med.*— 1990.— Vol.84, Suppl.A.— P.25—29.
41. *Mollman H., Rohdewald P., Schmidt E.W. et al.* Pharmacokinetics of trimcinolone acetone and its phosphate ester // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1985.— Vol.29.— P.85—89.
42. *Ryrfeldt A., Andersson P., Edsbacker S. et al.* Pharmacokinetics and metabolism of budesonide - a selective glucocorticoid // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl. 122.— P.86—95.
43. *Pesersson S., Steffensson G., Ekman I. et al.* Pharmacokinetics of budesonide in children with asthma // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.31.— P.579—582.
44. *Chaplin M.D., Rooks W., Svenson E.W. et al.* Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1980.— Vol.27.— P.402—413.
45. *Allen M.B., Ray S.G., Dhillon B. et al.* Steroid aerosols and cataract formation // *Br. Med. J.*— 1989.— Vol.299.— P.432—433.
46. *Toogood J.H., Crilly R.G., Jones G. et al.* Effect of high dose inhaled budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138.— P.57—61.
47. *Toogood J.H., Jennings B., Greenway R.W., Chung L.* Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1980.— Vol.65.— P.145—153.
48. *Salsman G.A., Mszczynski D.R.* Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone delivered by metered — dose inhaler alone and with aerochamber // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.81.— P.424—428.
49. *Siewert W., Holmes P., King R.W.F.* Oesophageal candidosis in patients on high-dose inhaler steroids // *Lancet.*— 1992.— Vol.339.— P.1551—1552.

Поступила 23.05.96

Т.Н.Суковатых

ОБУЧЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ В СИСТЕМЕ ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, СТРАДАЮЩИМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Белорусский институт усовершенствования врачей, Минск

Бронхиальная астма — важная проблема педиатрии во всем мире [1,9,11,13,16]. Значимость болезни определяется ее высокой распространенностью у детей, отсутствием тенденции к уменьшению ее частоты и тяжести, возможностью летальных исходов, нередко недостаточной эффективностью лечения [3,4,15]. Эпидемиологические исследования по распространенности бронхиальной астмы у детей в странах СНГ свидетельствуют о несоответствии данных официальной статистики истинной частоте болезни и значительном недоучете (в 2 и более раз) больных астмой в детских поликлиниках [2—4]. Различными авторами и нашими исследованиями установлено достоверное преобладание частоты болезни в промышленных районах с высокой степенью загрязнения воздуха по сравнению с более благоприятными экологическими зонами [2,5,14,16]. Анализ историй развития болезни детей с бронхиальной астмой показал, что легкая астма часто не диагностируется и при течении болезни без четко очерченных приступов удушья, при связи обострений болезни с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) ставятся ошибочные диагнозы ОРЗ и бронхитов. Сложилась порочная практика диагностировать бронхиальную астму только после консультации аллерголога и подтверждения этиологического диагноза с помощью аллергологических тестов. Практические врачи не всегда учитывают ведущие критерии диагностики астмы у детей: классические признаки атопии (наследственное предрасположение, сопутствующие атопические болезни у ребенка), характерные для астмы клинические симптомы. Недооцениваются наличие важнейшего механизма развития бронхиальной астмы — гиперчувствительности бронхов и роль неаллергических причин в обострениях болезни.

К сожалению, педиатры практически не информированы о современных подходах к диагностике и лечению бронхиальной астмы, о рекомендациях Международного консенсуса, что выясняется в процессе педагогической работы на циклах усовершенствования врачей.

В то же время первой и важнейшей задачей программы действий для успешного лечения астмы Междуна-

родный консенсус предусматривает просвещение и обучение пациентов и родителей больных детей по различным вопросам астмы. К настоящему времени накоплен опыт этой работы во многих странах и функционируют астма-школы в ряде городов СНГ [6,7,10,12]. В рамках решения задачи обучения с 1995 г. в Минске работает астма-школа для родителей, дети которых страдают бронхиальной астмой. В своей работе астма-школы используют программы, отражающие общие тенденции, но различные по длительности курсы обучения и варианты тематики занятий. Нами составлена педиатрическая программа, рассчитанная на 10 занятий, которые проводятся в вечерние часы, удобные для родителей. За истекшее время в школе обучились 76 родителей, большинство которых прошли полный курс занятий, некоторые по различным причинам имели пропуски или не закончили полный курс учебы.

На первом занятии уточнялись данные о больных детях, соответственно составленной анкете проводился краткий опрос родителей для выяснения их базовых знаний об астме. Все занятия строились в форме бесед с ответами на вопросы, интересующие родителей. На каждом занятии более подробно освещалась определенная тема, по возможности с иллюстрациями, проводилось обучение пользованию ингаляторами, пикфлоуметром. Отрабатывались первичные навыки массажа, правильного дыхания, дыхательной гимнастики. В процессе образовательного курса родители заполняли более подробные анкеты, анализ которых выявил их низкий уровень знаний, а также значительные дефекты в диагностике и лечении больных детей. При легком течении бронхиальной астмы ни у одного ребенка диагноз не был поставлен на начальной стадии болезни, до постановки диагноза обычно проходил срок от 1 года до 3 лет, а иногда и более. Детям с бронхиальной астмой без достаточных показаний (и без эффекта) назначались повторные курсы лечения антибиотиками и сульфаниламидами. Родители, как правило, не получали информации о характерных симптомах астмы, отличиях болезни от респираторных заболеваний и бронхитов. Диспансерное наблюдение

осуществлялось недостаточно и некачественно. Менее одной трети больных однократно проходили спирографическое исследование, а о возможности контроля функции внешнего дыхания с помощью пикфлоуметра родители не имели представления. Плохо проводится работа с родителями по необходимости соблюдения гипоаллергенного быта, обязательности занятий лечебной и общей физкультурой. Только 15,2% детей регулярно занимались гимнастикой, еще меньше (13,9%) — спортом. У 30% больных физическая нагрузка вызывала симптомы астмы, что, к сожалению, побуждало не только родителей, но и врачей освобождать детей от физкультуры и уменьшать физическую нагрузку. При реакциях на холодный воздух родители уменьшали и даже прекращали прогулки, переводили детей на домашний режим, что лишь усугубляло тяжесть болезни. О возможности предупреждения обострения астмы от воздействия аллергена или неспецифического раздражителя никому не было известно. Почти все дети из-за обострений болезни до 2—3 мес в году и больше пропускали школу и не посещали детские учреждения. По данным анкетирования, в 74% случаев астма мешает учебе, в 60,9% затрудняет общение больных детей со сверстниками, в 59,2% ограничивает контакты семьи. Более половины родителей считают, что лекарства плохо лечат астму их детей, испытывают страх при приступах удушья, почти все тревожатся о будущем ребенка. 89% матерей опасаются лечения глюкокортикоидными препаратами и крайне отрицательно относятся к возможности их назначения. Только 10,8% родителей были удовлетворены своим участковым врачом. Все обучающиеся хотели как можно больше знать об астме и аллергии, выражали удовлетворение курсом обучения и отмечали, что занятия позволили им оптимизировать санитарно-гигиенический режим, снизить психологическую напряженность, правильно оценивать и проводить назначенное лечение. Не вызывает сомнения, что участковые педиатры должны осуществлять своевременную первичную диагностику бронхиальной астмы и проводить рациональное лечение и качественное диспансерное наблюдение за больными согласно современным положениям и рекомендациям. Это возможно лишь при достаточном объеме знаний врача. В то же время от врачей в некоторых случаях родители получают неправильную информацию. Консультативно-методическая помощь детских аллергологов не может обеспечить должный уровень реабилитации детей, страдающих бронхиальной астмой. Поэтому имеется насущная необходимость совершенствования знаний педиатров по вопросам астмы и аллергии.

Нами организован детский реабилитационный центр "Астма и аллергия", в составе которого будет осуществляться работа астма-школы. Разработана программа для обучения самих больных детей. Важным дополнением обучающих программ является выпуск материалов в помощь усвоению знаний, их распространение и использование больными и семьей. С этой целью составлены учебные материалы "Уроки для родителей" и "Полезные советы". В реабилитационном

центре родители смогут овладеть навыками физических методов лечения, контролю за болезнью и состоянием функции внешнего дыхания.

При реабилитационном центре планируется проведение тематических циклов и семинаров для усовершенствования знаний практических врачей по астме и аллергии. Практические занятия с педиатрами по реабилитации детей с бронхиальной астмой позволят решать дискуссионные вопросы, наглядно видеть ошибки в проведении лечения и диспансеризации, убедиться в эффективности современных методов лекарственной и немедикаментозной терапии.

Педиатрические астма-школы целесообразно организовывать на всех этапах диспансеризации детей с бронхиальной астмой, прежде всего амбулаторно-поликлиническом, а также стационарном и в отделениях матери и ребенка санаторных учреждений.

Работа астма-школ будет способствовать повышению эффективности лечения детей при минимальном объеме лекарств и снижении числа госпитализаций, уменьшит тяжесть течения болезни и улучшит долгосрочный прогноз. Кроме того, занятия с родителями позволят улучшить социальную адаптацию больных детей, их эмоциональный тонус, психологическую обстановку в семье, обеспечить активный образ жизни детей, привить им необходимые санитарно-гигиенические навыки.

Широкое внедрение в практическое здравоохранение обучающих программ для родителей детей, страдающих бронхиальной астмой, а также для врачей послужит осуществлению главной цели образования — развитию партнерства врач-больной-семья.

Для обеспечения высокого уровня образовательной работы необходимо тесное взаимодействие и сотрудничество органов здравоохранения, научных, профессиональных, государственных и свободных организаций, которые должны быть заинтересованы в уменьшении заболеваемости детей астмой и аллергией, уменьшении тяжести их течения, повышении эффективности лечения, а значит, улучшении здоровья нации в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста // Педиатрия. — 1992. — № 3. — С.7—13.
2. Войтова Е.В. Распространенность и удельный вес основных аллергических заболеваний у детей г. Минска и Минского района и их связь с экологическими факторами: Автореф. дис. ... канд. — Минск, 1994.
3. Воронцов И.М., Цинзерлинг А.В., Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Анализ летальности при бронхиальной астме у детей // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й Сборник резюме. — М., 1995. — № 1495.
4. Неретина А.Ф. Организация диспансерного наблюдения, новые этапы лечения и медико-социальной реабилитации детей с хронической бронхолегочной патологией: Науч. доклад д-ра мед. наук. — Воронеж, 1994.
5. Петрова Т.И., Гервасиева В.Б., Даутов Ф.Ф. Зависимость распространенности бронхиальной астмы у детей от загрязненности атмосферного воздуха // Улучшение качества жизни при астме и аллергии. — СПб., 1995. — С.30.
6. Ревякина В.А., Балаболкин И.И., Намазова Л.С. и др. Опыт работы "астма-школы" в педиатрической практике // Нац

нальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме. — М., 1995. — № 848.

7. Чайковская М.В., Лехнович В.М., Волкова В.К. и др. Особенности образовательных программ для детей, страдающих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями // Там же. — № 851.
8. Dekker C. Childhood asthma and the indoor environment // Chest. — 1991. — Vol.100. — P.922—926.
9. Ringsberg K.C., Wilklund L. Education of adult patients at an "asthma-school": effects on quality of life, knowledge, and need for nursing // Eur. Respir. J. — 1990. — Vol.3. — P.33—37.
10. Taggart V.S. You can control asthma: evaluation of an asthma education program for hospitalized inner-city children // Patient. Educ. Couns. — 1991. — Vol.17. — P.35—47.

11. Taylor W.R., Newachek P.W. Impact of childhood Asthma in Health // Pediatrics. — 1992. — Vol.90, № 5. — P.657—662.
12. Van Asperen P.P., Kemp A.S., Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood // J. Allergy Clin. Immunol. — 1990. — Vol.85. — P.790—795.
13. Wardlaw A.J. The role of air pollution in asthma // Clin. Exp. Allergy. — 1993. — Vol.23. — P.81—96.
14. Weiss K.B., Gergen P.J., Wagener D.K. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality // Am. Rev. Publ. Health. — 1993. — Vol.14. — P.491—513.
15. Weitzman M., Gortmaker S., Sobol A. Racial, social and environmental risks for childhood asthma // Am. J. Dis. Child. — 1995. — Vol.144. — P.1189—1194.

Поступила 16.02.96.

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ (220-е ЗАСЕДАНИЕ) ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ И СЕКЦИИ ГРУДНОЙ ХИРУРГИИ МОСКОВСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ФТИЗИАТОРОВ ОТ 23.05.95

Председатель — акад.РАМН М.И.Перельман, Референт проф. Н.С.Королева

Доклады

1. В. И. Казакевич (МНИОИ им.П.А.Герцена). Роль эхографии при раке легкого и опухолях средостения.

Комплексное УЗИ проведено 205 больным раком легкого (центральный — 133, периферическим — 72) на аппаратах "Тошиба-90", "АЛОКА" (Япония), конвексными датчиками 3,5 МГц и линейными 5 и 7,5 МГц. Основные задачи УЗИ: 1) исследование печени, почек, надпочечников, забрюшинного пространства; 2) исследование надключичных областей для выявления поражения лимфатических узлов; 3) исследование переднего средостения для выявления поражения внутригрудных лимфатических узлов по методике K. Werneke et al.; 4) выявление жидкости в плевральных полостях; 5) определение врастания периферического рака в грудную стенку по следующим признакам: подвижность узла при дыхании, инфильтрация мягких тканей, деструкция ребер опухолью. При рентгенологическом исследовании выявляют инвазию грудной стенки реже, чем при эхографии — соответственно в 21,7 и 91,3%; 6) при центральном раке с ателектазом переднего сегмента верхней доли легкого возможна визуализация первичной опухоли и определение характера вовлечения магистральных сосудов корня легкого (сдавление, прорастание, опухолевый тромбоз) по разработанной методике. Возможны измерения расстояния от места прорастания легочной артерии до легочного ствола с выявлением вовлечения последнего; измерение расстояния от края опухолевого тромба в легочных венах до левого предсердия; выявление тромба в сердечных камерах, инфильтрации перикарда и миокарда. Данные исследований (33 пациента) совпадали с операционными находками; 7) в случаях центрального и периферического рака исследование средостения пищеводным датчиком на аппарате АКУСОН 128 ХР для выявления поражения паразофагеальных и бифуркационных лимфатических узлов, их врастания в магистральные сосуды, перикард и сердце; 8) проведение прицельной диагностической пункции под контролем УЗИ для морфологической верификации выявленного очага; 9) выявление внутригрудного рецидива после пневмонэктомии. Таким образом, УЗИ — необходимый этап обследования для определения распространенности опухолевого процесса, показаний к хирургическому

лечению и планирования объема оперативного вмешательства при раке легкого, а также для динамического наблюдения.

При опухолях средостения (123 больных) УЗИ позволяет определить 1) связь опухоли с щитовидной железой; 2) жидкость в плевральных полостях и в полости перикарда; 3) соотношение опухоли с перикардом, сердцем, аортой и ее ветвями, легкими, сосудами корня легкого и грудной стенкой; 4) эффект консервативного противоопухолевого лечения. Остаточные изменения, имитирующие опухоль, могут оставаться длительное время, являясь нередко морфологически узлами фиброза или некротизированной ткани. Рецидив выглядит как узел, сходный по эхогенности с первичной опухолью. В целом УЗИ отвечает почти на все вопросы диагностики. У 28 больных с опухолями средостения на разных этапах лечения данные УЗИ подтверждены во время хирургического вмешательства.

Ответы на вопросы

Сегодня нельзя четко сказать — имеется гиперплазия лимфатического узла или метастатическое поражение. Минимальный размер выявляемой опухоли равен 1 см, для пункции под контролем УЗИ размер опухоли должен быть не менее 2 см. Транспищеводный датчик вводят до входа в желудок. При центральном раке транспищеводное исследование производится в положении больного на левом боку. Распространенность рака по бронху и плевре увидеть нельзя. УЗИ дает больше информации о вовлечении в процесс сосудов, чем компьютерная томография.

2. В. Н. Наумов, А. Э. Эргешов (ЦНИИТ РАМН). Эхография в комплексной диагностике туберкулеза легких и плевры.

Применение УЗИ у больных туберкулезом органов дыхания позволяет получить дополнительную информацию для выявления и дифференциальной диагностики субплеврально расположенных округлых образований, определить наличие жидкости в плевральной полости при туберкулезных плевритах, обеспечить контроль за формированием фиброторакса после пульмонэктомии у больных туберкулезом. УЗИ позволяет оценить форму, величину, контур, эхогенность, эхоструктуру, наличие или отсутствие капсулы при туберкулемах и округлых инфильтратах. Эхография в 1,8 раза чаще,

чем рентгенологическое исследование (24,3 и 13,5% соответственно), выявляла распад и колликацию при инфильтративном туберкулезе и в 1,7 раза (34,2 и 23,5% соответственно) при туберкулемах.

Ультразвуковой метод в 7,5 раза чаще, чем рентгенологический (100 и 13,3 % соответственно), позволяет выявить жидкость при ограниченных синусовых, в 3,7 раза (88,5 и 24,1% соответственно) — при базальных, междолевых, осумкованных и в 2,7 раза (100 и 44,2% соответственно) — при плащевидных плевритах. В связи с этим эхографию необходимо использовать в качестве основного диагностического метода при решении вопроса о наличии жидкости в плевральной полости.

УЗИ полости гемоторакса после пульмонэктомии у больных туберкулезом позволяет получать объективную информацию о динамике процессов, происходящих в оперированном гемотораксе, контролировать формирование фибротракса — организацию выпота во всех деталях. Время и характер появления на эхограмме различных включений, темпы их увеличения позволяют судить о неосложненном или осложненном течении послеоперационного периода, а также выявлять на самых ранних этапах развитие эмпиемы остаточной полости. Неосложненный вариант формирования фибротракса имел место у 67,7% больных преимущественно с исходным относительно стабильным течением далеко зашедшего туберкулеза легких. Осложненный эмпиемой вариант течения процесса наблюдался у 32,3 % больных, главным образом с прогрессирующим течением туберкулеза до операции. Для неосложненного варианта свойственно постепенное нарастание эхогенности от 1—3 усл. ед. вначале до 18—19 усл. ед. при полном образовании фибротракса (от 1,5 до 5 мес). При осложнении эмпиемой у больных наблюдаются характерные изменения эхоструктуры и повышение эхогенности. Определение с помощью УЗИ начала возникновения эмпиемы позволило своевременно назначить оптимальное лечение и добиться у большинства больных выздоровления путем формирования фибротракса.

Таким образом, проведенное исследование показало, что эхография может служить важным методом характеристики и дифференциальной диагностики округлых, субплеврально расположенных образований легких. Этот метод может быть также с большим успехом использован для выявления жидкости в плевральной полости, в первую очередь при ее небольшом объеме и при осумкованных плевритах. И наконец, эхографическое исследование дает ценную информацию при изучении состояния гемоторакса у больных, подвергнутых оперативному вмешательству на легких по поводу тубер-

кулеза, — позволяет осуществлять контроль за формированием фибротракса и выявлять ранние признаки эмпиемы.

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.

Ответы на вопросы

УЗИ позволяет провести дифференциальный диагноз доброкачественных и злокачественных округлых образований легких. По степени эхогенности можно судить о характере экссудата в плевре — серозный, гнойный и т.д.

Прения

В. Н. Наумов. Ультразвуковой метод имеет большие перспективы.

В. А. Сандриков. Доклады посвящены актуальной теме, они интересны и полезны. Важно, чтобы специалист четко представлял себе анатомическую структуру органа.

И. Е. Рыкунов. При подозрении на опухоль средостения целесообразно применять интрапищеводную эхографию.

А. Х. Трахтенберг. УЗИ позволяет определить до операции прорастание опухоли перикарда и легочных сосудов. Это очень важно. Никакой другой метод подобной информации не дает. Таким образом, этот метод конкурирует с методом компьютерной томографии.

В. В. Борисов. УЗИ открывает возможности послеоперационного мониторинга при патологии легких. У этого метода большое будущее. Он должен не конкурировать с методом компьютерной томографии, а дополнять его.

В. И. Казакевич (заключительное слово докладчика).

При использовании внутривидео датчика можно дать точную информацию о состоянии лимфатических узлов области бифуркации трахеи.

М. И. Перельман (заключительное слово председателя).

Ультразвуковая диагностика имеет существенное значение в торакальной хирургии. Значение ее в настоящее время иногда принижается: действует догма, что легкие содержат воздух, поэтому недоступны для УЗИ. Впервые для диагностики заболеваний легких и плевры УЗИ применили терапевты. Контроль за количеством жидкости в плевральной полости может быть осуществлен с помощью УЗИ. Есть и другие показания. Доклады показали, что этим методом нужно пользоваться для диагностики рецидива рака в грудной стенке и культе бронха.

ЗАСЕДАНИЕ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 16 АПРЕЛЯ 1996 г.

Проф. Е. И. Шмелев. Современные представления об интерстициальных болезнях легких.

В докладе представлены современные данные по классификации интерстициальных болезней легких (ИБЛ), их эпидемиологии, диагностике, клинике и лечению. Особое внимание уделено освещению современных представлений об иммунопатогенезе ИБЛ, в частности, роли различных цитокинов и адгезивных молекул. Приведен современный алгоритм постановки диагноза, обсуждены разрешающие возможности клинических, рентгенологических, бронхологических и иммунологических методов. Представлена современная концепция базисной терапии основных форм ИБЛ и критерии оценки ее эффективности.

Ответы на вопросы

Проф. С. И. Овчаренко — Показания к плазмаферезу при ИБЛ?

О т в е т : Активный альвеолит при отсутствии "сотового" легкого.

В заключительном слове проф. Л. М. Клячкин дал высокую оценку заслушанному докладу. Он подчеркнул большую научную и практическую значимость доклада и высказал пожелание о целесообразности опубликования материалов доклада в журнале "Пульмонология".

№ 52

В. Одним из основных патогенных факторов табачного дыма, влияющих на систему местной защиты легких, является нарушение равновесия в системе протеазы-антипротеазы в пользу протеаз. Это происходит вследствие угнетения антипротеазной активности, с одной стороны, с одновременным усилением протеолиза за счет активации нейтрофилов и альвеолярных макрофагов (высвобождение эластазы) — с другой. Табачный дым не оказывает существенного влияния на SH-группы бронхиального секрета и активность арилсульфатазы лимфоцитов в БАЛЖ. Под влиянием табачного дыма происходит снижение Ig A в сыворотке крови и БАЛЖ.

№ 53

Г. Наиболее частыми этиологическими факторами бронхолегочной инфекции при хронических бронхитах являются *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis* в изолированном виде или в ассоциациях друг с другом. С учетом этого антимикробная терапия должна включать препараты широкого спектра действия, максимально перекрывающие указанные виды возбудителей. Таким препаратом следует считать цефаклор (верцеф, цеклор), относящийся к оральным цефалоспорином 2-го поколения наряду с цефуроксимом и цефтибуеном. Эффективность указанных препаратов составляет 80—90%, причем они высокоэффективны по отношению к возбудителям, вырабатывающим бета-лактамазу. Бензилпенициллин и эритромицин не влияют на *H.influenzae*. Тетрациклиновые антибиотики в настоящее время не являются препаратами первого ряда в лечении бронхолегочных инфекций с учетом их бактериостатического действия и высокой частоты устойчивых штаммов. Фторхинолоновые препараты, в частности ципрофлоксацин, могут использоваться у больных с обострением хронического бронхита, однако они недостаточно эффективны в отношении *Str.pneumoniae*, остающегося одним из основных инфекционных агентов у данной категории пациентов.

№ 54

В. Рене Лаэннек (1781—1826), один из основоположников клинической медицины и патологической анатомии. Пользуясь лупой, он описал морфологическую картину ряда заболеваний легких и предложил патологоанатомическую классификацию болезней легких, бронхов и плевры. Выделил в отдельную форму и дал описание эмфиземы легких (1819), что явилось важным этапом в развитии пульмонологии, хотя только спустя полтора столетия

были открыты патогенетические механизмы развития эмфиземы (нарушение протеазно-антипротеазного баланса)

Жан Ковизар (1755—1821), один из основателей внутренней медицины как клинической дисциплины, учитель Р.Лаэннека, лейб-медика Наполеона Бонапарта. Внес большой вклад в разработку физических методов исследования (ввел в клиническую практику перкуссию), описал перикардит, клапанные пороки сердца, предложил дифференциально-диагностические признаки лево- и правожелудочковой сердечной недостаточности.

Армон Труссо (1801—1867) — представитель клинико-описательного направления, один из основоположников учения об инфекционных болезнях. Вклад Труссо в развитие семиотики и диагностики отражен в многочисленных эпонимических названиях симптомов и синдромов. Уточнил показания к пункции полости плевры и перикарда.

Жан Шарко (1825—1893), будучи невропатологом, в ранний период деятельности изучал туберкулез, пневмонию, эмболию, ревматизм. Описал рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, спинную сухотку. Принимал участие в лечении И.С.Тургенева.

Анатоль Шоффар (1855—1932) опубликовал первое сообщение о пигментном циррозе печени (гемохроматоз), описал клинические проявления рака тела и хвоста поджелудочной железы, в том числе опоясывающие боли в верхней половине живота (форма Шоффара—Лериша), прогрессирующий полиартрит в сочетании с увеличением лимфоузлов, селезенки; обнаружил антитела в сыворотке больных приобретенной гемолитической анемией. Вслед за Минковским выделил в самостоятельное заболевание микросфероцитарную гемолитическую анемию, обратив внимание на снижение осмотической резистентности эритроцитов.

№ 55

Г. *Ps.aeruginosa* наряду с *Staph.aureus* наиболее часто выделяются из мокроты и БАЛЖ больных муковисцидозом. Высеваемость *Ps.aeruginosa* достигает по некоторым данным 80%. Колонизации респираторного тракта *Ps.aeruginosa* у данной категории пациентов способствуют вязкий бронхиальный секрет, препятствующий фагоцитозу микроорганизмов, вторичные нарушения гуморального и клеточного иммунитета и ряд факторов, секретируемых самим микроорганизмом. Хронической колонизации (постоянное выделение микроорганизма более 6 мес) может предшествовать непостоянное носительство. Основным источником инфицирования больных муковисцидозом могут быть инфицированные больные, медицинская аппаратура (аппараты для исследования

ФВД), оборудование ингаляторов, эндоскопическая аппаратура и др.).

№ 56.

А. Основным патогенетическим фактором развития туберкулеза у пожилых является реактивация ранее перенесенной туберкулезной инфекции из различных первичных очагов (туберкулезный бронхаденит, старые легочные или внелегочные туберкулезные очаги). Значительно реже возможно первичное инфицирование пожилых, например в интернатах. Приблизительно у 20% больных активным туберкулезом туберкулиновые пробы могут быть отри-

цательными вследствие имеющегося иммунодефицитного состояния (тяжелые соматические заболевания, нарушения питания и т.д.), главным образом дефицита в системе Т-клеточного звена иммунитета. Поражение легких является наиболее частой локализацией туберкулезной инфекции у пожилых, однако встречается и внелегочная локализация (лимфоузлы, серозные оболочки). Плевральный выпот не характерен для легочного туберкулеза у пожилых, хотя в редких случаях при субплевральном расположении очага он может иметь место. Возможно сочетание туберкулеза с периферическим раком легкого. "Туберкулез — хорошая подушка для рака легкого" (А.Е.Рабухин).

Свидетельство о регистрации № 75

Редактор И. В. Яшина
Корректор Т. Д. Малышева

Компьютерная верстка А. С. Василейский
Художественный редактор П. П. Ефремов

Подписано в печать 29.07.96. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 2000. Заказ 155.

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано АО «Рекламфильм»

БЕКТИД ВЕНТОЛИН

БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИНАТ

САЛЬБУТАМОЛ

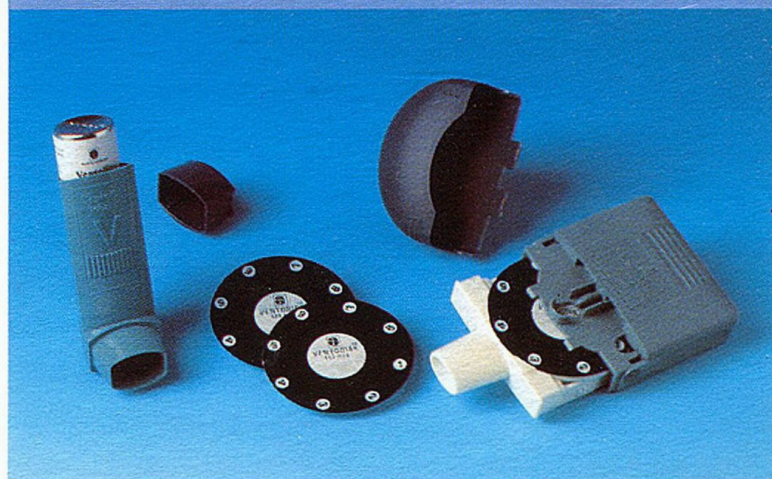
■ **УБЕДИТЕСЬ В
РАЗНИЦЕ МЕЖДУ
ПАЦИЕНТАМИ,
СТРАДАЮЩИМИ
БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ...**

...И ЖИВУЩИМИ С НЕЙ

- **ОПТИМАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АСТМЫ**
- **ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**
- **НОРМАЛЬНАЯ ЕЖЕДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ—
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ**



**КОМБИНИРОВАННОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ
ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**



GlaxoWellcome

117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61.
Тел.: (095) 128-9461/9469/8441/9372
Факс: (095) 120-0123

СЕРЕВЕНТ

САЛЬМЕТЕРОЛ

Подписной индекс - 733
135 85

Уникальный механизм действия

Самая высокая селективность

в отношении

β_2 -адренорецепторов бронхов

Пролонгированный

бронхолитический эффект

Ингаляционный путь введения

- Наилучший контроль симптомов бронхиальной астмы
- Уменьшение частоты приступов бронхиальной астмы
- Устранение симптомов ночной астмы и улучшение качества сна
- Снижение потребности в других препаратах
- Удобство применения (1 раз в день)
- Улучшение качества жизни



12-часовой контроль астмы

**НОВОЕ ДОСТИЖЕНИЕ
В ТЕРАПИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ОПРЕДЕЛЯЕТ УСПЕХ
ЛЕЧЕНИЯ**



GlaxoWellcome

117418, Москва, Новочерёмушкинская ул., 61 Тел.: (095) 128-9461, 128-9469, 128-8441, 128-9372 Факс: (095) 120-0123