

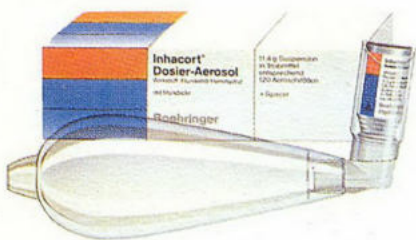
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'95

2012/2



3
1749028



Ингакорт®

ФЛУНИЗОЛИД

**Высокоэффективный кортикостероид
для местной ингаляционной терапии
обструктивных заболеваний
дыхательных путей**

Ингакорт – современная субстанция

- высокая местная активность легких
- наилучшим образом обеспечивает хорошую переносимость длительной терапии
- минимальная системная доступность после ингаляции
- поэтому при соблюдении рекомендуемой дозировки не вызывает расстройств гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции

Ингакорт – хорошая эффективность

- минимальная системная доступность после ингаляции
- подавляет воспаление слизистой бронхов
- снижает гиперреактивность бронхов
- облегчает течение астмы
- значительно снижает частоту приступов

Дозировка

Взрослые:

Обычно рекомендуются 2 дозы аэрозоля 2 раза в день (утром и вечером).

Дети:

Максимальная дневная доза не должна превышать 11.4 г.

Дети старше 6 лет должны принимать 2 дозы аэрозоля.

Более высокая дозировка не проверялась.

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль 11.4 г.

120 отдельных доз по 0.25 мг.

**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве: РФ 123007 Москва, Хорошевский проезд, 3
Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимоссу

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'95

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

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

ас

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРACHEВ А.Г. (Москва), 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. (Таллинн)

Журнал выпускается при поддержке фирмы "BOEHRINGER INGELHEIM" (Австрия)

Адрес редакции:

105077, г.Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61
НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"
т. 465-48-77

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1749028

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Перельман М.И. Торакальная хирургия и ее перспективы. . . 6

К 50-летию Победы

- Клячкин Л.М. Пульмонологические проблемы в медицинском опыте Великой Отечественной войны и их дальнейшее развитие. . . 18
Гембицкий Е.В. Опыт изучения и лечения заболеваний органов дыхания на фронтах Отечественной войны (к 50-летию победы в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.). . . 26

Оригинальные исследования

- Гиллер Б.М., Гиллер Д.Б., Гиллер Г.В., Еловских И.В. Тактика и техника медиастинальной лимфаденэктомии в легочной онкологии. . . 34
Приймак А.А., Шестерина М.В., Малиев Б.М. Лазерная терапия во фтизиопульмонологии. . . 40
Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г., Бессонов А.П. Эндобронхиальная лазерная терапия хронических воспалительных заболеваний легких: морфологическое исследование. . . 44
Малаховский Ю.Е., Манеров Ф.К., Лютина Е.И., Паули Б.А. Современные подходы к лечению внебольничной неосложненной пневмонии у детей. . . 53
Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Каверина К.Г., Курбатова Е.А., Кузьмина Л.А. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. . . 55

Заметки из практики

- Некласов Ю.Ф., Бобров Е.И. Эмболизация двухсторонних множественных артериовенозных фистул легких. . . 61
Годяев М.Я., Мухарлямов Ф.Ю., Григорьянц Р.А., Пашкова Т.Л., Третьяков А.В. Применение длительной оксигенотерапии у больного с дыхательной недостаточностью тяжелой степени. . . 63

Лекции

- Пискунов Г.З. Некоторые вопросы хирургического лечения обструктивного апноэ. . . 65
Литвинов Н.Н., Казачков В.И., Григорьевская З.П., Гасимова З.М., Кусакина И.А. Проблема острых ингаляционных воздействий аммиака при промышленных авариях. . . 68

Обзоры

- Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. I. гладкомышечные клетки. . . 73
Сучкова В.Н., Вязькова М.Г. Респираторные расстройства у недоношенных новорожденных. . . 79

CONTENTS

Editorial column

Editorials

- Perelman M.I. Thoracic surgery and its perspectives

The 50th anniversary of the Victory

- Kliatchkin L.M. Pulmonological problems in medical experience of the Great Patriotic war and their further development
Gembitsky E.V. The experience of study and treatment of pulmonary diseases during the Great Patriotic war (The 50th anniversary of the Victory in the Great Patriotic war, 1941—1945)

Original studies

- Giller B.M., Giller D.B., Giller G.V., Yelovsky I.V. Mediastinal lymphoectomy technique and approach in pulmonary oncology
Priymack A.A., Shesterina M.V., Maliev B.M. Laser therapy in phthisiopulmonology
Polosukhin V.V., Egunova S.M., Chuvakin S.G., Bessonov A.P. Endobronchial laser therapy of chronic inflammatory pulmonary diseases: the morphologic study
Malakhovsky Y.E., Manerov F.K., Lutina E.I., Pauly B.A. Modern approaches to treatment of community-acquired pneumonias in children
Chuchalin A.G., Osipova G.L., Egorova N.B., Efremova V.N., Kaverina K.G., Kurbatova E.A., Kusmina L.A. Controlled studies of the polycomponent vaccina efficiency during immunotherapy in patients with chronic obstructive pulmonary diseases

Practical notes

- Neklasov Y.F., Bobrov E.I. Bilateral multiple arteriovenal fistulas embolisation in lungs
Godiayev M.J., Mukharliamov F.Y., Grigoriants R.A., Pashkova T.L., Tretiakov A.V. Long durated oxygenotherapy use in patient with severe breathlessness

Lectures

- Piskunov G.Z. Some aspects concerning surgical treatment of obstructive apnea
Litvinov N.N., Kazatchkov V.I., Grigorievskaya Z.P., Gasimova Z.M., Kusakina I.A. The problem of acute inhalational ammonia influence during industrial disasters

Reviews

- Orlov S.N., Baranova I.A., Chuchalin A.G. Intracellular signaling systems and pulmonary pathology. I. Smooth muscle cells
Suchkova V.N., Viaskova M.G. Respiratory supairments in prematurely born infants

Новое о лекарственных препаратах

Ненасева Н.М., Горячкина Л.А. Кромогликат натрия в терапии внелегочных проявлений аллергии. 84

Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога

Некролог

Памяти Александра Григорьевича Дембо. 90

Хроника. Информация

New data on pharmacological products

Nenasheva N.M., Goriatchkina L.A. Sodium chromoglycate in therapy of extrapulmonary manifestation of allergy

Self-estimation for professional fitness for pulmonologist

Obituary

In memory of Alexander Grigorievich Dembo

Current events. Information

НА ОБЛОЖКЕ:

ДОНСКАЯ БОЖИЯ МАТЕРЬ

XIV век, Феофан Грек.

Дерево, паволока, левкас, яичная темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской галереи.

Икона известна как русская святыня. Чудеса заступничества иконы за русский народ описаны неоднократно: защита Москвы от полчищ хана Казы-Гирея в 1591 году; русское войско было на севере, и Москва была беззащитна. Иоанн Грозный брал икону Донской Божьей матери в победоносный поход на Казань. Перед Донской иконой наречен на царство Борис Годунов (факт отражен в трагедии А.С.Пушкина).

По ряду свидетельств икона Донской Божьей матери впервые появилась в день битвы на Куликовом поле, куда ее привезли люди с Дона. После победы над Мамаем Дмитрий Донской поставил икону в Благовещенском соборе Кремля. После Донского сражения было сделано несколько копий. Одна из них оказалась в г.Коломне, другая была поставлена в 1591 году в Донском монастыре в Москве.

Донская Божия мать относится к традиционной византийской композиции "Елеуса" (милостивая), известной на Руси как "Богоматерь Умиление". Донская необычна по живописи, она имеет некоторые детали, свойственные итальянскому Возрождению.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Уважаемые читатели!

Приближающаяся полувековая годовщина исторической Победы нашего народа в Великой Отечественной войне преисполняет нас чувством законной гордости за немеркнущий в веках подвиг наших славных Вооруженных Сил. Особую гордость мы испытываем за вклад, внесенный в Победу нашими предшественниками-врачами на фронтах и в тылу, всем многочисленным отрядом медицинских работников. Возврат в строй более 90% раненых и больных воинов, составивших суммарно более 17 млн. человек, явился основным резервом восполнения потерь личного состава Вооруженных Сил.

Накопление опыта медицинского обеспечения и его разработка нашими ведущими учеными-терапевтами — М.С.Вовси, Н.С.Молчановым, Н.Д.Стражеско, Б.П.Кушелевским, В.А.Бейером и многими другими позволили поставить и решить целый ряд первостепенных научных проблем, значение которых выходило даже за пределы и рамки решения задач, продиктованных войной. Многие из них сохраняют свое значение и сейчас. Достаточно сказать, что были созданы новая научно-медицинская дисциплина — военно-полевая терапия, а также новый раздел клиники внутренних болезней — патология внутренних органов у раненых.

Был разработан и ряд пульмонологических проблем, которые выдвинула война, в том числе проблема острой легочно-сердечной недостаточности как следствие декомпенсации хронических заболеваний легких под влиянием физических и нервно-психических напряжений в боевой обстановке, острого бронхообструктивного синдрома на почве ознобления легких и бронхоолита, острого отека легких при травматическом шоке, впоследствии идентифицированного как респираторный дистресс-синдром взрослых, острой эмфиземы легких, возникающей вследствие их баротравмы взрывной (ударной) волной при контузии. Главное же — были досконально изучены пневмонии у раненых как наиболее частое и тяжелое проявление раневой болезни и разработана их классификация, действующая и поныне (Н.С.Молчанов).

Развитие методов исследования и средств лечения обогатило военно-полевую терапию новыми фактами и представлениями. Сформировалось учение об ожоговой болезни как совокупности патологии внутренних органов, обусловленной ожоговой травмой (Л.М.Клячкин), разработана современная классификация патологических изменений внутренних органов у раненых (Е.В.Гембицкий и др.), при составлении которой были использованы классификационные принципы рубрификации пневмоний у раненых. Изучение опыта медицинского обеспечения продолжающихся военных конфликтов также дало много нового. Современные виды оружия привели к возникновению новых разновидностей травматической болезни, климатогеографические условия новых театров военных действий — к возникновению новых видов фоновой, экологически обусловленной патологии. Тем не менее основные концепции великих предшественников и учителей не только полностью подтвердились, но и явились основой дальнейшего развития взглядов.

Накопленный опыт оказался весьма полезным при ликвидации последствий стихийных и технологических катастроф, что в свою очередь пополнило представления о многообразной висцеральной (В.Т.Ивашкин), в том числе и бронхолегочной, патологии (А.Г.Чучалин), возникающей при внешних экстремальных воздействиях. Необходимость преодоления последствий как военных конфликтов, так и катастроф вызвала к жизни появление и развитие этапной системы медицинской реабилитации пострадавших, которая явилась законной наследницей сложившейся во время Великой Отечественной войны системы восстановительного лечения раненых и больных.

Мир переживает "травматическую пандемию" (Ф.И.Комаров), значение травматической патологии в структуре заболеваемости и смертности населения неуклонно растет. Поэтому столь необходимо изучение медицинского опыта обеспечения военных действий и ликвидации последствий катастроф, а также дальнейшее накопление этого опыта.

Редакция поздравляет читателей с приближающимся праздником 50-летия Победы и выражает надежду, что опубликованные в этом номере материалы вызовут интерес к проблеме посттравматической патологии легких.

*Участник Великой Отечественной войны
профессор Л.М.Клячкин*

М.И.Перельман

ТОРАКАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ И ЕЕ ПЕРСПЕКТИВЫ¹

Москва

После окончания второй мировой войны торакальная и, в частности, легочная хирургия была одним из наиболее бурно развивающихся разделов хирургической специальности. С начала шестидесятых годов она уступила свое передовое место хирургии сердца.

Основными показаниями для операций на легких в конце сороковых—пятидесятых годах были туберкулез и различные гнойные заболевания легких и плевры, в том числе последствия огнестрельных ранений груди. Затем ситуация начала меняться в связи со значительным увеличением числа больных раком легкого. В 1990 г. в России с населением около 150 млн. человек было сделано 34,6 тыс. торакальных операций: по поводу туберкулеза легких — 12 тыс., рака легких — 11 тыс., гнойных заболеваний — 10 тыс., заболеваний средостения — 1,6 тыс.

С 1992 г. в России общеизвестные политические, экономические, социальные факторы создали предпосылки для ухудшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу. Показатель заболеваемости населения туберкулезом в 1992 г. составил 35,8 на 100 тыс. населения и, по сравнению с 1991 г., возрос на 5%, показатель заболеваемости детей — на 13%, показатель смертности — на 14,8%; в 1992 г. на одного умершего больного приходилось лишь 2,6 клинически излеченных от туберкулеза больных (Шилова М.В.,

1993). Увеличилось также число больных с гнойными осложнениями пневмонии и бронхоэктазиями, требующими хирургического лечения.

Заболеваемость раком легкого в России превышает 45 на 100 тыс. населения. В 1992 г. было зарегистрировано около 70 тыс. первичных больных. Из них, по данным Института им.П.А.Герцена, в I—II стадии было только 19,4%, в III стадии — 36,6% и в IV — 32%. Такая поздняя диагностика резко ограничивает возможности лечения больных раком легкого и, в первую очередь, хирургического лечения, которое пока остается основным и наиболее эффективным.

Число операций по поводу рака легкого в России в 1990 г. превышало 11 тыс., а затем снизилось до 7,5—8 тыс. в год. Фактически хирургическому лечению подвергается приблизительно 12% заболевших. Основных причин низкой хирургической активности две: у половины всех неоперированных больных противопоказанием к вмешательству является большая распространенность опухолевого процесса и почти у четверти — отказ от предложенного хирургического лечения. В связи с этим мы видим два пути реального увеличения хирургической активности при раке легкого. Первый путь — диспансеризация населения с регулярными флюорографическими исследованиями в хорошо известных группах риска. Второй путь — повышение авторитета хирургов до такого уровня, когда число отказов от предлагаемых операций становится минимальным.

Эффективность диспансеризации для более своевременного выявления рака легкого иллюстрирует материал Правительственного медицинского центра Российской Федерации (ПМЦ РФ) (табл.1). Суммарно, в условиях диспансеризации, выявление рака легкого в I—II стадиях достигло 61,5% (Одинцов С.В., 1993), а резектабельность 26,7% (Плотников В.Г., 1993).

Морфологическая верификация диагноза рака легкого осуществляется цитологическим и/или гистологическим методом. Для получения материала используется мокрота, лаважная жидкость, бронхоскопия, трансто-

Таблица 1

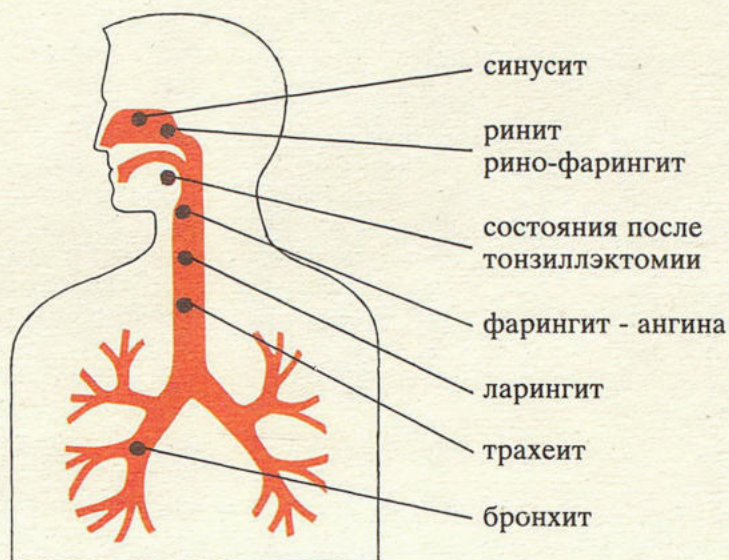
Выявление рака легкого в условиях диспансеризации
(М.И.Перельман, Л.Е.Денисов, С.В.Одинцов, 1988)

Стадия	Выявление рака легкого, %	
	1976—1982 гг.	1983—1989 гг.
I	37,5	41,8
II	16,1	19,7
III	20,7	15,7
IV	25,7	22,8

¹ Лекция, прочитанная на 4-ом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания.

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

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

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



Таблица 2

Стоимость диагностических процедур в США (US\$)

Рентгенография легких	60—70
Компьютерная томография	450—700
Бронхоскопия	1000
Медиастиноскопия	1000—2500
Торакотомия	5000—15 000

ракальная пункция, торакоскопия, медиастиноскопия, прескаленная биопсия, парастернальная медиастинотомия, торакотомия. Мы предпочитаем начинать одновременно с рентгенографией и компьютерной томографией с цитологического исследования мокроты. В случаях отсутствия мокроты или отрицательного результата — при подозрении на центральный рак показана бронхоскопия с прямой биопсией, а при подозрении на периферический рак — катетеризация бронха с трансбронхиальной биопсией или трансторакальная пункционная биопсия.

Представление о стоимости некоторых диагностических процедур дает табл.2.

Абсолютное большинство необходимых исследований может быть выполнено амбулаторно. Наш опыт представлен в табл.3.

Госпитализация больных для хирургического лечения проводилась за сутки, а иногда — рано утром в день назначенной операции. При этом меньше опасность внутригоспитального инфицирования больных, лучше их психологическое состояние, достигается положительный экономический эффект.

Серьезный вопрос в хирургии рака легкого — лечение больных в возрасте старше 70 лет. В этом возрасте рак выявляют у 500 на 100 тыс. мужчин и у 90 на 100 тыс. женщин. Необходимо иметь в виду, что в США, например, 70-летние мужчины живут в среднем еще 11,1 года, а 80-летние — 6,7 года; в отношении женщин эти цифры равны соответственно 14,8 и 8,8 года. Возрастных ограничений в современной хирургии рака легкого нет. Противопоказания к операции могут

Таблица 3

Амбулаторное предоперационное обследование 2268
торакальных больных в Центре фтизиопульмонологии МЗ РФ
в 1985—1991 гг. (операция была показана 215 больным — 9,4%)

Диагноз	Число больных
Опухоли легких, трахеи, бронхов	127
Туберкулез	36
Бронхоэктазии	5
Эхинококкоз	4
Аспергиллома	2
Опухоли, кисты средостения	12
Прочие заболевания	29

Таблица 4

Выживаемость больных раком легкого I стадии после хирургического лечения (%)

Годы наблюдения	Выживаемость
1	96,6
2	74,7
3	66,9
5 и более лет	66,9

быть обусловлены не числом прожитых лет, а общим и функциональным состоянием пациента.

Выживаемость больных раком легкого I стадии после хирургического лечения, по данным ПМЦ, представлена в табл.4.

В условиях диспансеризации значительно возросла и общая 5-летняя выживаемость (табл.5).

Может представить известный интерес проведенный нами ориентировочный расчет числа необходимых в России торакальных хирургов и специализированных коек. В основу расчета положено увеличение числа торакальных операций до 40 тыс. в год. Для плановых операций в течение года есть 160 операционных дней (40 рабочих недель, 4 операционных дня в неделю). При выполнении одной бригадой из 3 хирургов одной операции в течение операционного дня для 40 тыс. операций необходимо $40\,000:160=250$ бригад или $250 \times 3=750$ хирургов. Из них должно быть 500 квалифицированных, аттестованных хирургов и 250 обучающихся хирургов (вторые ассистенты). При среднем пребывании на хирургической койке в 20 дней 40 тыс. больных проведут $40\,000 \times 20=80\,000$ койко-дней в году. При работе койки 300 дней в году необходимое число коек равно $800\,000:300$ и составляет около 2700; оно может быть увеличено в полтора раза с учетом хорошо известных нам организационных проблем и доведено до 4 тыс. В таком случае число торакальных отделений в стране будет от 100 до 160 — в зависимости от числа коек в отделениях (от 25 до 40 коек). Это рассчитанное “с запасом” число коек меньше развернутых теперь: только фтизиохирургических коек имеется около 6 тыс.

Десять-пятнадцать лет назад казалось, что в развитии торакальной хирургии как науки наметился застой.

Таблица 5

Общая 5-летняя выживаемость при раке легкого (%)

СССР ¹⁾	10,0
США ²⁾	около 14,0
ПМЦ РФ, Москва ³⁾	30,7

Примечание. ¹⁾ Березкин Д.П., Филатов В.Н., 1989;
²⁾ Boriny C., Squires T., Tong T., 1993;
³⁾ Плотников В.Г., 1993.

Хирургическое лечение туберкулеза легких, рака и гнойных заболеваний было хорошо освоено и получило широкое распространение. Операции на трахее и бронхах также вошли в повседневную практику.

Однако с начала восьмидесятых годов новый импульс для развития торакальной хирургии создала трансплантация легких, а с начала девяностых — так называемая мини-инвазивная хирургия.

Первые трансплантации одного легкого в клинической практике с успехом сделал *J. Cooper* в Торонто в 1983 г. С тех пор были разработаны раздельная одномоментная трансплантация обоих легких, трансплантация обоих легких одним блоком, трансплантация сердца с обоими легкими, повторная трансплантация легких. Обзор проблемы трансплантации легких был сделан нами ранее¹. В 1990 г. *Ю.Н. Левашов* в Санкт-Петербурге впервые успешно осуществил аллотрансплантацию трахеи у больной с фиброзирующим медиастинитом и резким стенозом. Операций трансплантации легких в России нам известно лишь 4, из которых в литературе подробно описаны 2 (*Ю.Н. Левашов и соавт.*, 1992). Максимальный срок жизни после операции составил 35 дней.

В январе 1993 г. в клинике Южно-Калифорнийского университета *V. Starnes* и *R. Cohen* сделали трансплантацию долей легких от родителей на место удаленных обоих легких у 22-летней женщины с муковисцидозом (об исходе этой операции у нас данных нет).

Значение развития легочной трансплантации состоит в расширении возможностей лечения больных с дыхательной недостаточностью и в стимуляции развития новых аспектов торакальной хирургии.

Термин "мини-инвазивная хирургия" не очень удачен. Фактически речь идет о наших обычных хирургических вмешательствах, которые выполняются из малых, экономных оперативных доступов. Поэтому правильнее говорить о мини-инвазивных доступах в торакальной хирургии.

Размеры и травматичность операционного доступа в торакальной хирургии имеют существенное значение. Во многих случаях именно доступ, а не вмешательство на самом легком определяет общую переносимость операции, темп выздоровления, срок восстановления трудоспособности.

Принципиальное требование к размерам оперативного доступа классически сформулировал *Th. Kocher* в конце прошлого века: доступ должен быть настолько большим, насколько это нужно, и настолько малым, насколько это возможно.

С современных позиций мы по-новому оцениваем те стремления и подходы, которые уже имели место 30—40 лет назад и закладывали основы мини-инвазивной торакальной хирургии. Так, *Л.К. Богуш* в 1950 г. разработал методику и технику экстраплеврального пневмолиза при туберкулезе легких через небольшой

разрез в подмышечной области. Отслойку легкого он производил при освещении полости лампочкой торакоскопа. По-видимому, это было первое или одно из первых мини-инвазивных торакальных вмешательств, которое получило широкое распространение в институтах, больницах, диспансерах и санаториях страны. В конце пятидесятых — начале шестидесятых годов при операциях на легких мы тоже начали пользоваться подмышечным доступом, а затем — боковой торакотомией в положении больного на здоровом боку. Особенностью боковой торакотомии стало весьма экономное рассечение мышц: на небольшом участке рассекают только переднюю зубчатую мышцу, а затем широко разделяют мышцы межреберного промежутка. Хорошее поле операционного действия достигается разведением краев раны двумя взаимно перпендикулярными расширителями. Постепенно этот способ торакотомии получил довольно широкое распространение, особенно после публикации во Французской медико-хирургической энциклопедии в 1980 году.

Самым малым доступом для операций на легких всегда отличалась торакоскопическая хирургия, которую основал *H. Jacobeus* в 1910—1913 гг. Главной операцией было разрушение плевральных сращений у больных туберкулезом легких с искусственным пневмотораксом. Торакоскопическим способом выполняли и многие другие операции, включая, например, грудную симпатэктомию. В Москве первая торакоскопическая операция была сделана в 1929 г. *К.Д. Есиповым* в Областном туберкулезном институте (теперь это Центр фтизиопульмонологии МЗ РФ и база кафедры Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова). Из этого же института вышла хорошо известная монография *А.Н. Розанова* "Торакоскопия и торакокаустика при туберкулезе легких" (1949). Перед второй мировой войной и после ее окончания торакоскопическая хирургия получила очень широкое распространение, и в нашей стране производили до 50 тыс. таких операций в год. *Н.Г. Стойко* и особенно *Л.К. Богуш* внесли

Таблица 6

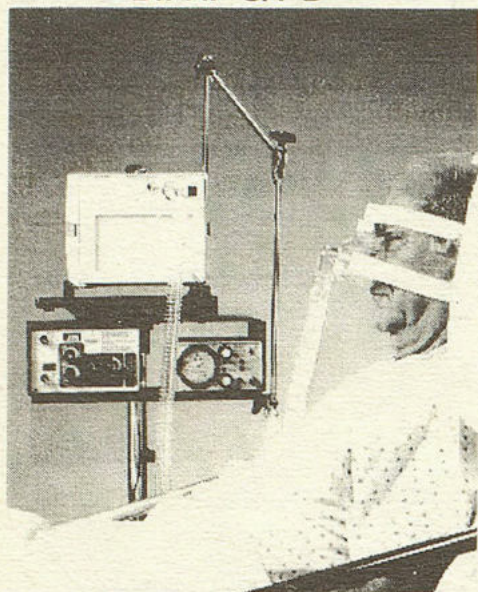
Торакоскопическая хирургия: диагнозы (1986—1993)

Саркоидоз	46
Бронхиальная фистула	41
Рак	38
Пневмосклероз	14
Буллезная эмфизема	13
Гистиоцитоз Х	9
Фиброзирующий альвеолит	7
Пневмокониоз	4
Прочие заболевания	16

¹ Клин. мед. — 1991. — № 7. — С.3—9.

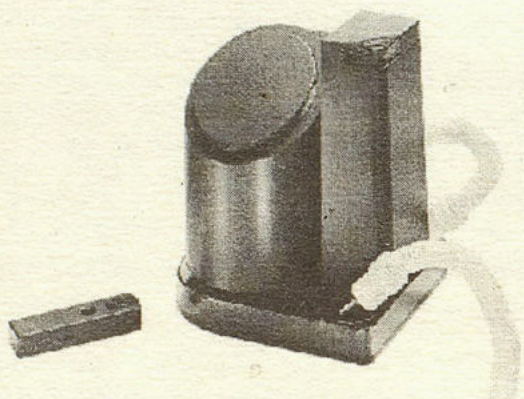


BiPAP S/T-D



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

REMstar Choice



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



Медицинское Оборудование, Диагностика и Лечение

СП ПульмоСенс, 105077, а/я2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

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

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

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



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



SENSORMEDICS

The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

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

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

© 1992 SensorMedics BV



ПульмоСенс

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

Торакоскопическая хирургия: операции (1986—1993)

Биопсия легкого, плевры, средостения	153
Санация полости плевры при эмпиеме	74
Операции при спонтанном пневмотораксе	13

много нового в методику и технику прежней торкокаустики и проявили чудеса хирургического мастерства. В шестидесятых годах, когда применение искусственного пневмоторакса стало редким, торакоскопическая хирургия почти утратила свою роль. Ее второе рождение началось в восьмидесятых годах. Основными показателями к торакоскопическим операциям в нашей современной практике стали биопсия легких и плевры, санация полости эмпиемы, ликвидация спонтанного пневмоторакса и его причин. В операцию были внесены новые моменты в виде использования электрохирургической петли и высокоэнергетического лазера.

Наш клинический материал по торакоскопической хирургии за последние 8 лет представлен в табл. 6.

В качестве оперативного-хирургических методов использовались электрохирургические — 76 раз, лазерные (NLYAJ-лазер) — 49 раз, механические — 14 раз и комбинированные — 44 раза. Выполненные операции (А.А.Трусов) были следующими (табл.7).

Общее число осложнений после этих 240 операций равнялось 6, и все они были быстро преходящими.

Основное достижение в торакоскопической хирургии — это видеоторакоскопия с передачей цветного изображения высокого качества на большие мониторы. Для выполнения операции вначале пользовались инструментами и сшивающими аппаратами, применяемыми для лапароскопической хирургии. Затем были созданы специальные торакальные наборы.

Видеоторакоскопическую хирургию нередко отождествляют с мини-инвазивной хирургией. Это не совсем верно, так как мини-инвазивная хирургия — понятие более широкое.

Первую видеоторакоскопическую операцию — шейно-грудную симпатэктомию — сделал, по-видимому, R. Wittmoser в Дюссельдорфе в 1968 г. Его телекамера была весьма громоздкой и соединялась приспособлением типа гармошки с примитивным телескопом. Однако современная видеоторакоскопическая хирургия возникла позже — с начала девяностых годов. Интенсивная работа ряда промышленных фирм, производящих необходимое оборудование, и многих медицинских коллективов привела к быстрому распространению видеоторакоскопических вмешательств. Пожалуй, ни один раздел торакальной хирургии не развивался так быстро. В Европе, Америке, Японии видеоторакоскопическим способом стали производить самые различные внутригрудные операции, включая лоб- и пневмонэктомию, резекцию пищевода, удаление опухолей средостения, резекцию межпозвонкового диска, коррекцию кифосколиоза. В Москве этому вопросу было

уделено внимание в нашем программном докладе на пленуме Научного совета по хирургии при Президиуме РАМН (декабрь 1993 г.), а затем на заседании Президиума РАМН и на Всероссийском симпозиуме "Новые технологии в медицине". Первые видеоторакоскопические операции в виде биопсии легких в России произвели специалисты по эндоскопической хирургии А.А.Овчинников, Ю.И.Галлингер.

За последние два года вопросы видеоторакоскопической хирургии подробно обсуждались на многих международных и национальных форумах. Автору этих строк довелось быть участником нескольких таких обсуждений и докладчиком на симпозиуме по видеоторакоскопической хирургии в Москве (1993) и тематическом курсе в Герлингене (Германия, 1994).

Специального рассмотрения заслуживают анестезиологическое обеспечение видеоторакоскопических операций, их техническое оснащение, показания к разным операциям и их сравнение с обычными открытыми торакальными операциями.

Техническое оснащение для видеоторакоскопических операций производят и комплектуют многие фирмы: Sherwood-Medikal (Dufner-Instrumente), Olympus, Auto-Suture, Johnson & Johnson, Wolf, Ethicon, в России — Эндомедиум (Казань). Среди расходных материалов наиболее дорогими являются сшивающие аппараты. На сегодня основной из них GIA-30 (US Surgical Corporation) позволяет прошить и рассечь ткань между тремя рядами скобок с каждой стороны. Аппарат одноразовый, его можно использовать для 4 прошиваний-рассечений. Стоимость GIA-30 в 1993 г. составляла \$250, а каждого магазина к нему \$120. Высокая стоимость одноразовых аппаратов побуждает ряд фирм, в основном европейских, к разработке многоразовых моделей.

Отдельно следует упомянуть о создании для видеоторакоскопических операций специального медиастиноскопа, который позволяет также производить медиастиноскопию обычным способом под прямым визуальным контролем. Видео медиастиноскопия незаменима для преподавания и консилиумов во время операций.

При планировании видеоторакоскопических операций важнейшее значение имеют данные компьютерной томографии груди. Анестезия может быть различной: общей, местной, региональной (межреберная, эпидуральная, блокада звездчатого узла). Наиболее распространена общая анестезия с раздельной интубацией бронхов и бронхоскопическим контролем положения трубки после поворачивания больного на бок. Применение бронхоблокаторов также возможно, но оно более сложно и опасно. За вентиляцией, оксигенацией крови и гемодинамикой необходим мониторный контроль.

Преимущества видеоторакоскопической хирургии перед открытыми операциями следующие:

- положительное отношение пациента;
- меньшая болезненность после операции;
- быстрое восстановление функции руки на оперированной стороне;
- более короткий срок госпитализации;
- раннее восстановление трудоспособности.

Основные показания к видеоторакоскопическим операциям

Заболевание	Операция
Плеврит и другие скопления жидкости в полостях плевры и перикарда. Кисты плевры, средостения, перикарда. Опухоли плевры.	Плевродез. Плеврэктомия. Удаление кист, доброкачественных опухолей. Фенестрация перикарда. Разные виды биопсии.
Диссеминированные заболевания легких.	Краевая, клиновидная резекция для получения биоптата.
Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс.	Коагуляция, перевязка, прошивание, резекция булл, блебсов. Плевродез. Плеврэктомия.
Периферические образования в легком, предположительно доброкачественные.	Энуклеация. Краевая, клиновидная, прецизионная резекция.
Одиночные периферические метастазы злокачественных опухолей в легкие.	Краевая, клиновидная, прецизионная резекция.
Опухоли средостения.	Биопсия.
Травма груди, гемопневмоторакс.	Остановка кровотечения (электрокоагуляция, лазер, клипирование, прошивание нитью или аппаратом).
Свернувшийся гемоторакс.	Удаление сгустков крови.
Инородное тело в полости плевры.	Удаление инородного тела.
Хилоторакс.	Клипирование грудного протока.
Болезнь Рейно.	Шейно-грудная симпатэктомия.

Основными недостатками видеоторакоскопической хирургии являются невозможность пальпации во время вмешательства, ограниченность в инструментальных действиях, сложность остановки кровотечения, дороговизна оборудования и расходных материалов; приходится также учитывать необходимость отдельной интубации бронхов и блокады бронха с обеспечением коллапса легкого на оперируемой стороне.

Отсутствие трехмерного изображения уже преодолено. Давно известно, что изображение, воспринимаемое одним глазом, слегка отличается от изображения, воспринимаемого вторым. На разнице изображений в обоих глазах и основывается восприятие объема и глубины, т.е. получение трехмерного изображения. Для этого эндоскоп оснащается специальной камерой, в которой имеются две оптические системы. Они обеспечивают отдельную передачу на особый монитор двух несколько различающихся изображений — условно левого и правого. Раздельное

восприятие изображения с монитора левым и правым глазом хирурга осуществляется через стереоскопические очки. При этом изображение, передаваемое левой оптической системой, хирург воспринимает левым глазом, и наоборот (3-dimensional system—3D). Получаемое в итоге трехмерное изображение облегчает ориентировку в полости и действия инструментами, которые приближаются к привычным в открытой хирургии.

Важнейший вопрос — показания к видеоторакоскопическим операциям. Во многих госпиталях Европы, Америки, Японии они чрезмерно расширены и даже включают операцию по поводу рака легкого и пищевода. При этом следует отметить психологическое давление, которое часто оказывает на хирургов фактор привлечения больных, соображения престижа, а также финансовая политика промышленных фирм. На данном этапе основные показания к видеоторакоскопическим операциям могут быть сформулированы следующим образом (табл.8).

Приведенная таблица требует некоторых комментариев. Так, при диссеминированных заболеваниях легких у больных с серьезной дыхательной недостаточностью видеоторакоскопическая биопсия опаснее обычной открытой биопсии из-за необходимости раздельной интубации бронхов или блокады бронха и коллапса легкого на оперируемой стороне. У больных со спонтанным пневмотораксом операция показана, как правило, в рецидивирующих случаях. Однако, например, летчиков, пловцов (ныряльщиков) оперировать целесообразно при первом эпизоде. При травме груди в случаях нестабильной гемодинамики или большого кровотечения всегда предпочтительна открытая торакотомия. Видеоторакоскопическое вмешательство при травме может быть показано в первые сутки. Затем вследствие возникающих сращений его производить трудно. Естественно, что все видеоторакоскопические операции должен производить опытный торакальный хирург в условиях, позволяющих при необходимости перейти к открытой торакотомии.

Основными противопоказаниями к видеоторакоскопическим операциям являются опасность выключения одного легкого из вентиляции, облитерация или наличие обширных сращений в плевральной полости, предполагаемая возможность радикальной операции по поводу злокачественной опухоли. Это естественно, так как больной не должен получать "субоптимального" лечения. Такая точка зрения нашла единодушную поддержку на Европейской конференции онкологов в Любляне (апрель 1994 г.).

Есть основания полагать, что в нашей клинической практике мини-инвазивный хирургический доступ может состоять из сочетания видеоторакоскопического вмешательства с небольшим дополнительным межреберным разрезом, через который вводят обычные хирургические инструменты и сшивающие аппараты, а также извлекают наружу удаляемый препарат. Такой дополнительный разрез называют "вспомогательной" или "подсобной" торакотомией. Комбинация видеоторакоскопической методики с обычной хирургической техникой представляется очень перспективной.

Видеоторакоскопическая хирургия преподносит солидные уроки торакальной хирургии и стимулирует ее развитие с разных сторон. Так, важными моментами стали совершенствование методик и торакотомии с минимальным рассечением мышц, пристальное внимание к устранению боли после операции, быстрое восстановление функции руки на оперируемой стороне, короткое пребывание в стационаре и раннее восстановление трудоспособности. По сути — это целая программа для совершенствования нашей повседневной торакальной хирургии. В результате работы над такой программой отрицательные моменты открытых операций по сравнению с видеоторакоскопическими во многом нивелируются. Уделяется внимание специальному инструктажу больных до операции, обучению персонала. Для устранения послеоперационной боли используют морфин, а также перидуральную аналгезию, нестероидные противовоспалительные препараты, электроаналгезию. Наиболее оправдано сочетанное применение морфина и нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофена, кеторолака), иногда — эпидуральной анестезии.

Из новых технологий в легочной хирургии получают распространение прецизионная техника удаления патологических образований из легких и применение усовершенствованной лазерной техники. В эндоскопической хирургии широко применяется высокоэнергетический неодимовый АИГ-лазер. Для открытой хирургии совершенствование техники идет в двух направлениях. Первое из них — создание многоцелевых комбинированных лазеров. Они повышают эффективность и скорость рассечения легкого путем раздельного и интегрального использования преимуществ углекислотного и АИГ-лазера. По данным *О.К.Скобелкина* и других специалистов по лазерной хирургии, комбинированный лазерный луч может быть сформирован с параметрами, которые обеспечивают бескровное рассечение и минимальную травму тканей. Для этого энергия неодимового АИГ-лазера должна в два раза превышать энергию углекислотного лазера. Полный гемостаз и малая травма тканей способствуют процессам регенерации. Второе направление — это совершенствование контактного метода оперирования, при котором сохраняется столь важное для хирурга тактильное ощущение. Излучение при контактном методе передается по световоду, конец которого помещается в конический кварцевый или сапфировый наконечник. Важно создание более совершенных наконечников — недорогих и не нуждающихся в охлаждении. Световод и наконечник образуют высокоэффективный хирургический инструмент — контактный лазерный скальпель.

Как хирурги, мы консерваторы. Нам трудно изменить многолетние навыки и привычки, основанные на знаниях, опыте наших предшественников и на своем собственном. Однако как только мы убеждаемся в преимуществах нового метода — он быстро воспринимается и занимает достойное место в хирургической практике.

Для развития торакальной хирургии важнейшее значение имеет постоянная интеграция с другими хирургическими субспециальностями. Это оторино-

ларингология, кардиохирургия, хирургия сосудов, абдоминальная хирургия, ортопедия и травматология, нейрохирургия, пластическая хирургия.

Совместно с оториноларингологами разрабатываются восстановительные операции при ларинготрахеальных стенозах, закрытие ларинготрахеофиссур и стом, удаление инородных тел из трахеи, бронхов, пищевода.

Из кардиохирургии заимствованы срединная стернотомия и чрездвухплевральный доступ с пересечением грудины для одновременных операций на обоих легких и органах средостения. Опыт операций на сердце позволил разработать трансперикардальную обработку магистральных легочных сосудов при пневмонэктомии, доступы к трахее и главным бронхам через полость перикарда, интраперикардальную реампутацию культи легочной артерии и верхней легочной вены, правосторонний задний трансперикардальный доступ к легочной артерии. Совместно с кардиохирургами создана методика забора трансплантата для одновременного использования сердца и одного или двух легких. При трансплантации легких в необходимых случаях используется экстракорпоральное кровообращение. Существенным этапом трансплантации легкого является формирование предсердно-венозного анастомоза.

Операции на магистральных артериях необходимы для устранения компрессионного стеноза трахеи, бронхов, пищевода, в случаях пороков развития аорты и ее ветвей. Знания и навыки в сосудистой хирургии постоянно нужны при мобилизации нисходящей аорты для доступа к левому трахеобронхиальному углу, циркулярной или окончатой резекции и пластике легочной артерии, иссечении артериальной или артериовенозной аневризмы легочной артерии. Во время отдельных расширенных операций по поводу рака легкого возникает необходимость в краевой или циркулярной резекции верхней полой вены или нисходящей аорты. В таких случаях часто требуется и протезирование сосуда. У больных с синдромом верхней полой вены в качестве паллиативной операции применяется обходное шунтирование. При трансплантации легкого или его доли всегда необходимо наложение артериального или венозного анастомозов, а иногда — и имплантация в аорту сосудистой площадки с устьем бронхиальной артерии. Наконец, случайное ранение крупного сосуда требует наложения сосудистого шва.

Многогранна связь торакальной и абдоминальной хирургии. В первую очередь здесь необходимо назвать торакоабдоминальные ранения, операции по поводу заболеваний пищевода и все операции при пороках развития, травмах и заболеваниях диафрагмы. Осложнением травм и ряда заболеваний являются свищи, которые связывают полость плевры или просвет бронха с желудком, толстой кишкой, желчными и панкреатическими протоками. Встречается печеночно-легочный эхинококкоз. При ряде торакальных операций лапаротомию делают с целью использования сальника на ножке в грудной полости, на грудной стенке или между фрагментами грудины.



Современный подход к лечению аллергии

Компания Файсонс Фармасьютикалс разработала ряд высокоэффективных и хорошо переносимых препаратов для лечения аллергических заболеваний глаз, носа и пищевой аллергии.

Являясь эффективными препаратами, не имеющими серьезного побочного действия, Оптикром™, Ломузол™ и Налкром™ представляют собой современный подход к лечению аллергии.

улучшение качества жизни

FISON'S
Pharmaceuticals

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

В России:

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

**УЧЕБНЫЕ
ПОСОБИЯ
БЕСПЛАТНО**

С ортопедией-травматологией в торакальной хирургии встречаются в процессе лечения воронкообразной и килеобразной груди, при замещении дефектов и остеосинтезе грудины и ребер.

Элементы нейрохирургии необходимы при удалении медиастинально-интравертебральных неврином в форме песочных часов, а также при операциях по поводу рака легкого с синдромом *Pancoast*, при *Thoracic Outlat Syndrome*.

Пластическая хирургия в виде сложных аутопластик применяется при коррекции рубцовых стенозов трахеи. Для закрытия больших дефектов грудной стенки используют кожно-мышечные лоскуты на сосудистой ножке.

Теснейшая связь торакальной хирургии с другими разделами нашей хирургической специальности обосновывает необходимость интегрального, а в широком плане — мультидисциплинарного подхода к решению практических и научных вопросов.

К новейшим направлениям, связанным с видеоторакоскопической хирургией, относится разработка роботов и телеоперационных систем. Робот-манипулятор между ручкой и рабочей частью инструмента обеспечивает удобство управления инструментом, более точный прокол, разрез, шов. Первая генерация роботов — так называемые роботы-ассистенты — фиксируют эндоскоп и камеру по словесному распоряжению хирурга. Вторая генерация роботов — это уже рука с электронным управлением и контролем хирурга, возможность подъема до 1,5 кг с удержанием эндоскопа, с реакцией на голос хирурга и выполнением ключевых команд. При использовании роботов-эндоскопов и микророботов ("мухи") их передвижение фиксируется на видеоленде или лазерном диске. Патология фиксируется и оценивается по специальной программе искусственным интеллектом и может быть анализирована врачом. Важно, что пациент при этом не испытывает неприятных ощущений. Создаваемые телеоперационные системы направлены на обеспечение возможности выполнения самых различных операций через минимальный оперативный доступ.

Возможности этих систем, их перспективы и облик хирургии будущего еще недавно представлялись почти фантастическими. Однако новые системы получения изображений с компьютерными моделями созданы, а первые операции в условиях клиники (урология, ортопедия) уже успешно сделаны. Возможности создаваемых телеоперационных систем сводятся к следующему:

- видимость операционного поля в трехмерном изображении;
- наличие слуховой, тактильной, проприоцептивной чувствительности;
- дистанционное управление инструментами с помощью роботов;
- точность препарирования, разделения тканей, наложения швов.

Оперирующий торакальный хирург будет окружен компьютерным миром и должен ощущать себя в грудной полости. В пациенте — микроробот. Хирургическое вмешательство будет прецизионно выполняться с телеоперационной системой и микророботами. Управлять операцией можно с больших расстояний. Все это еще кажется достаточно далеким, однако большая часть пути уже пройдена и в ближайшие 5—7 лет новейшая технология войдет в хирургию. Воистину, хирургия в пути!

ЛИТЕРАТУРА

1. Богуш Л.К. // Хирургия. — 1950. — № 1. — С.50—57.
2. Березкин Д.П., Филатов В.Н. // Вопр. онкол. — 1989. — № 5. — С.583—585.
3. Левашев Ю.Н., Яблонский П.К., Черный С.М. и др. // Пульмонология. — 1992. — № 3. — С.82—89.
4. Левашев Ю.Н. и др. // Там же. — 1991. — № 2. — С.14—19.
5. Одинцов С.В. // Клин. вестн. — 1993. — № 1. — С.19—21.
6. Перельман М.И., Денисов Л.Е., Одинцов С.В. // Вопр. онкол. — 1988. — № 7. — С.874—875.
7. Плотников В.Г. // Клин. вестн. — 1993. — № 1. — С.22—23.
8. Скобелкин О.К., Литвин Г.Д., Смольянинов М.В. и др. // Хирургия. — 1990. — № 8. — С.155—157.
9. Шилова М.В. // Туберкулез и экология. — 1993. — № 1. — С.29—33.
10. Boriny C., Squires T., Tong T. // C.A.Cancer J. Clin. — 1993. — Vol.43. — P.7—26.

Поступила 20.06.94.

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



Rovamycine
1,5 M.U.I.
spiramycine



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, бронхопневмологии, стоматологии, гинекологии, при кожных и костных заболеваниях и для лечения простатита, а также для лечения токсоплазмоза, в том числе у беременных женщин. РОВАМИЦИН применяется для профилактики менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным за 10 дней до его госпитализации, для химиопрофилактики острого суставного ревматизма. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Аллергия к спирамицину. **ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:** В отдельных случаях отмечается тошнота, диарея, рвота. В редких случаях возможны кожные аллергические реакции, парестезии конечностей, возникающие в процессе инфузии препарата и самопроизвольно исчезающие, редко - флебиты, в исключительных случаях - средней тяжести, требующие отмены терапии. **ОСОБЫЕ ОТМЕТКИ:** У больных с почечной недостаточностью можно не изменять дозировку, так как препарат практически не выводится через почки. Поскольку РОВАМИЦИН проникает в грудное молоко, необходимо прервать кормление грудью. РОВАМИЦИН можно без опасения применять беременным женщинам. **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА:** Для взрослых дневная доза РОВАМИЦИНА внутрь составляет 6-9 млн МЕ в день за 2-3 приема. **ФОРМА 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.

© КЛЯЧКИН Л.М., 1995

УДК [616.24-089]:355

Л.М.Клячкин

ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В МЕДИЦИНСКОМ ОПЫТЕ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ И ИХ ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ

Военно-медицинский факультет при РМА ПО, Москва

Пятидесятая годовщина Победы в Великой Отечественной войне властно притягивает внимание к ее историческим урокам. Для медиков это означает обращение к многотомному "Опыту советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 годов", этому монументальному памятнику трудов огромного отряда врачей фронта и тыла нашей страны, их дел и мыслей. Перечитывая эти тома нельзя не заметить, что содержащиеся в них факты и идеи имеют не только безусловное медико-историческое значение, но и остаются во многом актуальными и для нашего поколения врачей. Мы, конечно, богаче наших предшественников в научно-техническом отношении. Это позволило нам накопить новые факты и установить новые закономерности. Возможно, поэтому мы подчас встречаемся с высокомерным пренебрежением к идеям деятелей тех, кажущихся нам столь давних, времен, а чаще просто предаем их забвению. Но не лишает ли нас это и того прочного фундамента, который был ими заложен, не заставляет ли вновь "открывать" уже открытое, не мешает ли поиску оптимальных решений "вечных" проблем?

Предлагаемая статья имеет своей целью напомнить не столько исторический, ушедший в прошлое опыт отечественной медицины, сколько подчеркнуть его связь с современностью. Мы не стремились дать сколько-нибудь полный обзор современных представлений о посттравматических патологических изменениях легких, но проследить путь формирования идей, связанных с этой патологией от времени Великой Отечественной войны до наших дней.

Мы законно гордимся вкладом, который военные медики внесли в Победу. Личному составу военных и эвакуогоспиталей принадлежит пальма первенства в возвращении в строй более 70% раненых и 90% больных солдат и офицеров [36]. Суммарно возврат в строй выбывших из него воинов составил за годы войны более 17 млн. человек, что явилось основным стратегическим резервом восполнения людских потерь действующей армии [29]. Обобщение опыта военных терапевтов привело к созданию новой научно-медицин-

ской дисциплины — военно-полевой терапии и нового раздела клиники внутренних болезней — патологии внутренних органов при травме [6,9,11,12]. Это учение является приоритетом отечественной военной медицины, а опыт Великой Отечественной войны остается главным источником наших знаний о внутренних болезнях у раненых и контуженных [12].

Участие человека в боевых действиях, связанные с этим нервно-психические напряжения, трудности военного быта, экологические влияния среды, метеорологические воздействия, нарушения питания и т.д. создавали комплексы экстремальных факторов, своеобразную модель существования и функционирования организма в экстремальных условиях среды. Изучение кортико-висцеральных связей на основе учения И.П.Павлова [3,30] при учете данных о природе стресса и синдрома общей адаптации организма [35] позволило вскрыть многие существенные механизмы развития патологии военного времени. Как очевидно, эти данные актуальны не только для прошедшей войны, но и для современных конфликтов и иных экстремальных ситуаций, в том числе возникающих при катастрофах.

Заболеваемость на войне отличалась значительным своеобразием [27]. Ряд заболеваний, нередко встречавшихся в мирное время, почти исчезли, иные же стали встречаться намного чаще. Многие заболевания отличались особенностями проявлений и течения. Заметно уменьшилась частота бронхиальной астмы и крупозной пневмонии, хотя вообще заболевания органов дыхания были наиболее частыми в структуре патологии. Частота бронхитов, интерстициальных воспалительных процессов и эмфиземы легких обусловила учащение пневмосклероза. На этом фоне физические нагрузки и нервно-психические напряжения вели к декомпенсации и возникновению острой легочно-сердечной недостаточности, которая до войны практически не наблюдалась [12].

Обсуждение проблемы легочно-сердечной недостаточности среди других вопросов внутренней медицины в период Великой Отечественной войны явилось одним из программных вопросов XIII Всесоюзного съезда

терапевтов, собравшихся в 1947 году. Особенно актуальной эта проблема стала во время войны [13]. Было установлено, что этиологическую роль в развитии легочно-сердечного синдрома играют три группы факторов: 1) изменения легких, прежде всего в виде хронического бронхита, диффузного пневмосклероза и эмфиземы, а также бронхопневмонии, туберкулеза; 2) изменения сосудистого ложа легких (микроэмболии легочных артерий, эндоартериит, атеросклероз); 3) изменения костной структуры грудной клетки, различные ее деформации, в том числе после ранений. В качестве непосредственных причин рассматривались обострение воспалительного процесса в бронхах и легких, физические перенапряжения, снижение сопротивляемости организма под влиянием неблагоприятных условий труда и быта. В лечении делается акцент на подавление бронхолегочной инфекции и восстановление бронхиальной проходимости. *Б.Е.Вотчал* во главу угла ставил бронхиальную обструкцию [6], *Н.Н.Савицкий* [34] — нарушение состояния сосудов легких. На крайнем Севере у обмороженных наблюдался бронхиолит (ознобление легких) [12] с быстрым развитием обструкции мелких бронхов и развитием легочно-сердечной недостаточности. Вдыхание холодного воздуха и само по себе вызывало нарушение бронхолегочной динамики. Высказано предположение о возможности холодового отека слизистой бронхов или их сужения путем проприоцептивного рефлекса [6].

Существовал еще один необычный для мирного времени путь — путь развития острой эмфиземы легких как следствия баротравмы взрывной (ударной) волной [26]. Повреждение дыхательных путей при коммоционно-контузионном синдроме сопровождается, как показал *Б.П.Кушелевский*, диссеминированными кровоизлияниями в паренхиму легких, астмоидными приступами, одышкой. *Б.П.Кушелевский* в генезе этого синдрома, наряду с баротравмой, придавал ведущее значение кортико-висцеральным воздействиям. Острая дыхательная недостаточность могла перерасти в легочно-сердечную. Легочные проявления у контуженных нередко оставались незамеченными будучи замаскированными более яркими психоневрологическими проявлениями закрытой травмы мозга. Однако в наше время, изучая анамнез инвалидов Отечественной войны, страдающих хроническими заболеваниями легких, мы нередко обнаруживаем в их прошлом момент контузионной травмы, а при дополнительном расспросе выявляем и легочную симптоматику с последующим развитием хронического страдания.

Заметим, что после войны интерес к проблеме легочно-сердечной недостаточности уже не угасал.

Война — “травматическая эпидемия” по образному выражению *Н.И.Пирогова*. Боевые ранения, как и другие виды травмы, сопровождаются стадийным развитием комплексной патологии целостного организма, которая сейчас обозначается термином “травматическая болезнь” [37]. *Н.С.Молчановым* было показано [27], что при различных боевых травмах она имеет как общие механизмы, так и специфические клинические различия, которые накладывают отпечаток и на тактику

лечения. Вообще *Н.С.Молчанову* принадлежит заслуга формулирования основных положений учения о патологии внутренних органов при травме. Специфика клинических проявлений в зависимости от вида травмы — ее первый постулат. Второй состоит в зависимости проявлений и течения травматической болезни от особенностей реактивности, обусловленных средой. Сегодня мы сказали бы, что он отражает состояние адаптации к экстремальным факторам среды.

Болезни легких и плевры являются наиболее частыми осложнениями различных ранений [28], среди которых во время Великой Отечественной войны преобладали огнестрельные (пулевые и осколочные). Патология легких проявлялась выраженными воспалительными процессами вокруг раневого канала, кровоизлияниями в паренхиму легких, ателектазами, пневмониями, нагноительными процессами, гемо- и пневмотораксом, плевритом, эмфиземой. При ранениях различных областей тела пневмонии возникали с частотой от 5 до 20%. *Н.С.Молчанов* предложил в 1943 г. классификацию пневмоний у раненых, в которой выделены пневмонии травматические (первичные), симпатические (на стороне, противоположной ранению), вторичные, не имеющие непосредственной связи с ранением (аспирационные, ателектатические, гипостатические и токсикосептические) и, наконец, интеркуррентные. При исследовании мокроты у раненых пневмококки определялись не более чем в 50%, бактериальная флора характеризовалась большим разнообразием, часто высевалась гноеродная флора. У лиц с различной локализацией ранений наблюдались весьма разнообразные по патогенезу и клиническим проявлениям пневмонии. При ранениях в череп и грудь (на стороне, противоположной ранению) ведущую роль играли нейругуморальные механизмы (рефлекторное возникновение мелокоочаговых ателектазов и кровоизлияний с последующим инфицированием их), у раненых в челюсть, лицо основным механизмом становилась аспирация содержимого раны, инфицированных сгустков крови, некротизированных, гнойно-расплавленных тканей. У раненных в конечности и позвоночник чаще наблюдались гипостатические пневмонии, особенно при длительном вынужденном положении раненого. При развитии раневого сепсиса на первый план в генезе пневмонии выступал гематогенный разнос гноеродной флоры [12].

Проведенные в период войны и после нее экспериментальные и клинические наблюдения установили значительную роль в генезе легочных осложнений травмы нарушения дренажной функции бронхов и других местных защитных механизмов, понижения активности альвеолярных макрофагов.

Значение травматической патологии в современном мире неуклонно растет. В структуре заболеваемости и смертности населения она занимает одно из первых мест. Сюда входят и боевые травмы непрекращающихся военных конфликтов, и травматизм бытовой, дорожно-транспортный, производственный, спортивный. Большое значение имеет, разумеется, травматизм, сопровождающий катастрофы. *Ф.И.Комаров*, перефразируя афоризм *Н.И.Пирогова*, определил эту

ситуацию как "травматическую пандемию". Как очевидно, это побуждает сохранять и развивать информацию о патологии внутренних органов при травме применительно к современным условиям.

Анализируя на современном этапе клинику висцеральных патологических изменений у раненых (т.е. проявления травматической болезни) мы предложили новую классификацию их [9,10,11,18]. Она утверждена для использования в военно-медицинских учреждениях.

Все виды общей и висцеральной патологии у раненых разделены на две группы. Первая из них — патология, патогенетически связанная с раной. В нее включены, во-первых, общие синдромы (шок, токсемия, гнойно-или токсико-резорбтивная лихорадка, раневой сепсис, раневое истощение, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.). Во-вторых, сюда входят органопатологические изменения: первичные (возникающие в раненом органе) и вторичные, имеющие косвенную связь с раной. Вторая группа видов патологии — патогенетически с раной не связана. Это — предшествующие (фоновые) заболевания, интеркуррентные болезни и последствия экологических влияний. Хотя по своему возникновению они и не связаны с раной, но, обостряясь под ее влиянием, они включаются в общую картину раневой болезни, отягощая ее ход и исход.

Травма мирного времени и ее висцеральные последствия исследованы в нашей клинике *М.М.Кирилловым* [16]. В основном это тупые механические повреждения. Общие синдромы при этой травме развиваются значительно реже, чем при боевых поражениях (шок в 5,2%, сепсис — в 0,3%), однако органопатологические изменения встречаются с большой частотой. В основе первичных изменений лежит механизм тупого удара с ушибами и сотрясениями внутренних органов, вторичные же связаны с инфекцией, нарушениями трофики, системы гемостаза, функциональными нервными и эндокринными влияниями.

Патологические изменения легких наблюдались при травме мирного времени у 19% пострадавших. При сочетании механической травмы с термической их частота возрастала до 38,9%. Наибольшая часть легочных осложнений возникала при травме груди, позвоночника, черепа, бедер. В этиологии вторичных легочных изменений, в том числе пневмоний, преобладали стафило- и стрептококки, обычно резистентные к различным антибиотикам.

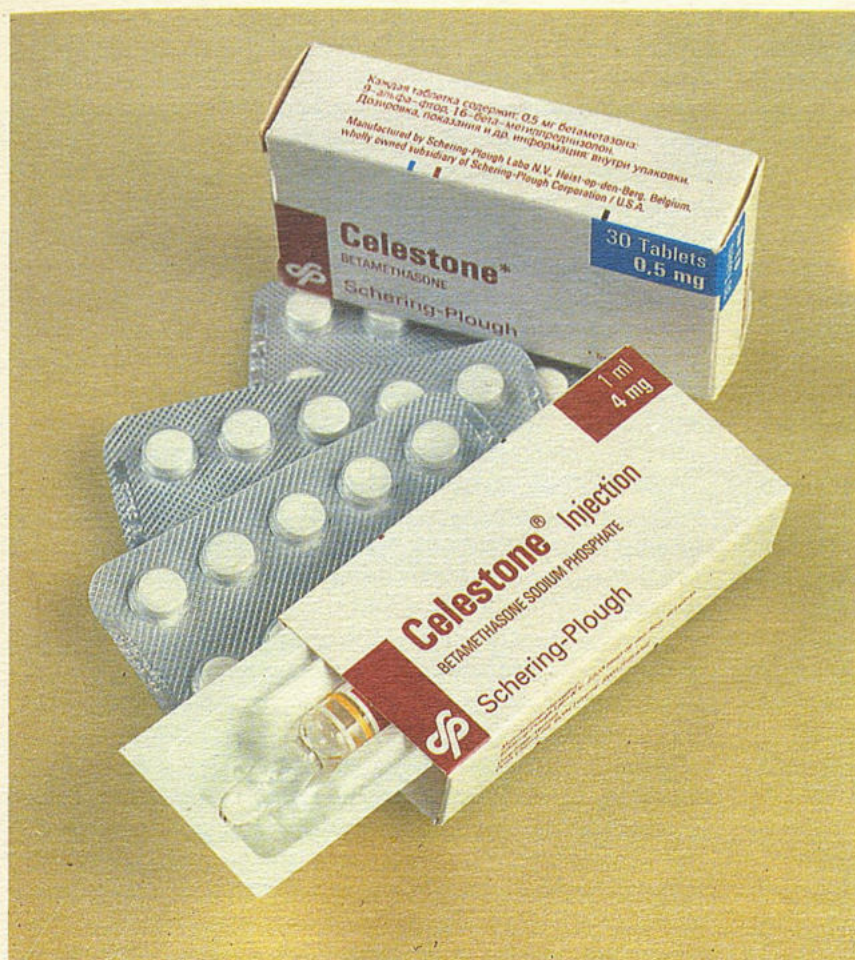
Следует отметить, что при отсутствии в штатах травматологических отделений терапевта выявляемость пневмоний, по данным клинико-патологоанатомических сопоставлений, не превышала 50%. При обеспечении систематической работы терапевта, при использовании необходимых дополнительных методов, выявляемость пневмоний повышалась до 90%. Первичная посттравматическая патология легких представлена кровоизлияниями, ателектазами, гемопневмотораксом, травматическим отеком (синдромом "влажного легкого"; по-видимому, по крайней мере у части больных это — респираторный дистресс-синдром, который в то время практически не диагностировался). При закрытой

травме грудной клетки частота травматического отека доходила до 50%. Гемоплеврит при этой травме наблюдался в 43,5%, в трети случаев протекал тяжело и требовал дренирования плевральной полости. Ранним осложнением торакальной травмы были пневмонии, обычно мелкоочаговые, преимущественно в нижних долях легких на стороне поражения. Так называемые симпатические пневмонии отмечены лишь в 14%, т.е. значительно реже, чем в годы войны. Клиническая картина вторичных органопатологических изменений, в отличие от первичных, специфических черт не имела. При тяжелой травме их частота достигала 25%, а среди умерших превышала 30%. Наиболее частыми были очаговые гипостатические пневмонии, обычно двусторонние и нижнедолевые. Даже при отсутствии легочных осложнений у больных, перенесших травму, наблюдались нарушения функции внешнего дыхания: увеличение МОД, снижение ЖЕЛ, ограничение предела вентиляции, уменьшение мощности выдоха и оксигенации крови. Присоединение легочных осложнений увеличивает частоту и выраженность нарушений функции внешнего дыхания. Так, при травматической пневмонии величина ЖЕЛ в среднем составляла $55,2 \pm 2,9\%$ от должной, пневмотахометрия выдоха $30,8 \pm 2,3\%$. Развитию пневмонии предшествовал гиперкоагуляционный сдвиг крови, чтоставляло предполагать возможность развития латентного синдрома ДВС с характерной для него блокадой микроциркуляции в легких.

Прямым продолжением опыта Великой Отечественной войны явился опыт лечения легочной патологии у раненых в ходе военных действий на территории Афганистана. Осуществленные при участии высококвалифицированных терапевтов *П.О.Вязицкого, В.И.Комарова, Н.М.Коломойца, М.М.Кириллова* [7,17,22] и других они позволили установить целый ряд новых закономерностей, присущих легочной патологии, сопровождающей современное течение раневой болезни. Эти новые данные в то же время явились блестящим подтверждением и дальнейшим развитием концепций, сложившихся в годы Великой Отечественной войны.

Впервые описана и исследована легочная патология при минно-взрывной травме, которая представляет собой специфическую политравму с особыми патогенетическими механизмами и клиническим течением. Она сопровождается множественными открытыми и закрытыми повреждениями. Среди ее общих синдромов, наряду с общими для огнестрельной травмы, выделяется специфический синдром эндотоксикоза, который развивается вследствие массивности разрушения и инфицированности тканей. Характерны также иммунодефицит, анемия, синдром ДВС.

Первичные органопатологические изменения при минно-взрывной травме связаны с непосредственным ранением органов или их ушибом в связи с падением, тупым ударом или воздействием ударной волны взрыва. Первичная легочная органопатология проявляется кровоизлияниями в легких, ателектазами, интерстициальным отеком, инфарктами легких, очаговой эмфиземой, жировой эмболией, тромбоэмболиями ветвей легочной



Целестон

(Бетаметазон)

инъекции, таблетки

**Сегодня самый активный
системный кортикостероид**

**Редкие побочные эффекты
даже при длительной терапии**

**Наибольшая безопасность,
подтвержденная в мировой
литературе**

**Эффективность у пациентов,
резистентных к другим
стероидам**

Аллергические состояния: контроль за тяжелыми аллергическими состояниями или состояниями, приводящими к потере трудоспособности, которые не купируются адекватными способами принятого лечения, такими как сезонный аллергический ринит, полипы носа, бронхиальная астма (включая статус астматический), контактный дерматит, аллергическая экзема (хронические дерматиты), аллергические реакции на лекарства и переливание сыворотки крови (сывороточная болезнь).

Респираторные заболевания: симптоматический саркоидоз, некупируемый синдром Леффлера, бериллиоз, легочная эмфизема, легочный фиброз.

Другие показания

- а) Отек мозга и повышенное внутричерепное давление;
- б) Профилактика и лечение реакций, связанных с переливанием крови, у больных, у которых такие реакции отмечались ранее;
- в) Острый тиреоидит и криз щитовидной железы

Поражения мышц и скелета

- а) Артрит и родственные ему заболевания

Целестон для инъекций вводится внутрисуставно при ревматоидном артрите, остеоартрите, травматическом артрите, остеохондрите и остром подагрическом артрите.

- б) Заболевания мягких тканей

Бурсит (все формы), фиброзит, тендинит, тендосиновит, миозит и мозоли хорошо поддаются местному лечению.

Шок

- а) Гемодинамический шок
- б) Эндотоксический шок



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

артерии, острой дыхательной недостаточностью, пневмитами. Их фоном являются травматический шок и массивная кровопотеря. Сопровождаясь нарушениями микроциркуляции, они становятся предшественниками травматической пневмонии. Возможны разрывы плевры и паренхимы легких. Вторичные органопатологические изменения имеют косвенную патогенетическую связь с травмой. Со стороны легких к их числу относятся вторичная посттравматическая пневмония различного генеза, плевриты, легочные нагноения.

Видное место среди проявлений первичной легочной органопатологии у раненых занимает респираторный дистресс-синдром взрослых. По данным *Н.М. Коломойца*, он возникал у 11,3% раненых и характеризовался симптоматикой отека легких и острой дыхательной недостаточности. Блокада микроциркуляторного русла легких, которая лежит в основе патогенеза этого синдрома, связана с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и потому нередко сопровождается массивными кровотечениями тромбогеморрагического характера, не связанными с повреждением сосудов. Такая последовательность событий диктует необходимость повышенного внимания к изучению гемокоагуляционного потенциала крови у раненых и своевременной коррекции его нарушений.

Таким образом, современный опыт позволил изучить генез первичных посттравматических легочных изменений. С другой стороны, он позволил изучить особенности легочной патологии, сопровождающей относительно новый вид боевой травмы — минно-взрывного поражения. Этим подтверждено и развито положение о том, что последствия различных видов травм имеют общие биологические основы, но проявляются различными клиническими феноменами.

Афганский опыт блестяще подтвердил и второй постулат учения о посттравматической патологии — влияние на течение травматической болезни реактивности организма, измененной под действием условий среды, то есть адаптации к экологическим факторам. Это явление нашло новую интерпретацию в виде оценки адаптации к экологическим условиям, определяющей преморбидный фон и трансформирующей, главным образом отягощающей, течение болезни. Характерное для Афганистана сочетание климатических условий высокогорья и пустыни, связанные с этим термические нагрузки, гипоксия и другие воздействия, вкуче с инфекцией и психофизическими перегрузками, ведут к срыву адаптации, т.е. дизадаптации. Комплекс экологических воздействий и обусловленная ими дизадаптация, сливаясь с синдромом общей адаптации организма к травматическому стрессу, создают своеобразный “синдром взаимного отягощения”, который придает течению травматической болезни определенную специфичность и требует качественно новых, отличающихся от традиционных, подходов к лечению и реабилитации раненых.

Особняком стоит проблема одного из наиболее тяжелых видов травм — термических ожогов и обусловленной ими ожоговой болезни. Во вторую мировую войну ожоги имели очень высокий удельный

вес на некоторых фронтах. Так, в боях в Африке 25% всех поступивших в английские госпитали составляли пострадавшие от ожогов. Особенно велика опасность ожогов в морских сражениях. В сражениях Великой Отечественной войны обожженные на флоте составили около 10% общего числа санитарных потерь. В сухопутных войсках ожоговая травма наблюдалась у 0,5—1,5% общего числа раненых.

Ожоги могут стать основным видом боевых поражений в ракетно-ядерной войне, где их удельный вес может достигать 80—85% [12]. В мирное время сохраняется большая частота ожоговой травмы. В США ежегодно около 2 млн. человек получают тяжелые ожоги, требующие госпитализации, из этого количества умирает от осложнений ожоговой болезни около 12 тыс. человек и становятся инвалидами около 50 тыс. [35]. Все это привлекает пристальное внимание к проблеме ожогов, ей в послевоенной литературе уделено очень большое внимание [20,21,34,39,41,42].

Частота и структура патологических изменений легких при ожоговой болезни изучена нами [19—21] на основании клинико-статистического анализа наблюдений над более чем 3000 больными в Ленинградском и Саратовском ожоговых центрах. В среднем частота легочных осложнений у обожженных составляла 40%. Была обнаружена четкая зависимость ее от основного критерия тяжести ожоговой травмы — площади глубокого ожога, что с несомненностью указывает на патогенетическую зависимость легочных изменений, как и других вторичных проявлений ожоговой болезни, от ее “первичного аффекта” — термической деструкции кожного покрова.

Первичная легочная органопатология представлена термическим поражением дыхательных путей, которые являются единственным из внутренних органов непосредственно поражаемых при ожогах. Во многих случаях к термическому фактору присоединяется химическое действие продуктов горения. Клинические наблюдения в сопоставлении с морфологическими данными *В.М. Линчук* [32] показывают, что ожог дыхательных путей вызывает тяжелые нарушения дренажной функции и проходимости бронхов всех уровней, а также расстройство легочного кровообращения в связи с микротромбообразованием. Инфаркты легких, массивные внутрилегочные кровоизлияния, обструкция бронхов вязкой слизью, гнойные и гнойно-фибринозные трахеобронхиты и бронхиолиты с развитием ателектазов и эмфиземы и интерстициального отека легких составляют морфологический субстрат астмоидного синдрома и острой дыхательной недостаточности, значительно отягощающих ожоговую болезнь и нередко ведущих к гибели пораженных в ранние сроки после травмы.

Ввиду того, что традиционный термин “ожог дыхательных путей” неправомерно суживает понятие, нами был предложен для обозначения этого вида поражения термин “синдром термического поражения дыхательных путей” (синдром ТПДП). Это поражение характерно для ситуаций, в которых человек вынужден ингалировать горячий воздух, дым, пар, языки пламени

(взрывы, пожары, аварии в шахтах) [2]. Клиническая картина синдрома ТПДП характеризуется наличием ожога лица, осиплости голоса до полной афонии, развитием ларинготрахеобронхита, одышкой экспираторного типа, снижением мощности выдоха, уменьшением жизненной емкости легких, развитием их отека. Синдром ТПДП нередко сопровождается развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых. В лечении ведущее значение принадлежит восстановлению проходимости дыхательных путей, что достигается с помощью бронхиальной санации. При тяжелых нарушениях дыхания показана вспомогательная или даже искусственная вентиляция легких, интубация трахеи и ее систематический туалет.

Синдром ТПДП закономерно приводит к развитию пневмонии, обозначаемой нами как первичная послеожоговая пневмония. Характерны ее сливное течение с дыхательной и легочно-сердечной недостаточностью.

Вторичные легочные изменения, т.е. не имеющие прямой патогенетической связи с термическим поражением дыхательных путей, тем не менее имеют свою специфику. И без ожога дыхательных путей при тяжелой термической травме возникают нарушения вентиляции, перфузии легких, микроциркуляции в них. Эти изменения создают благоприятный фон для развития вторичных послеожоговых пневмоний, которые носят обычно гнойно-фибринозный или геморрагический характер, их очаги склонны к гнойному расплавлению и сливанию в крупные конгломераты.

Частота вторичных пневмоний при ожогах различной тяжести колеблется в пределах от 12,7 до 42% (в среднем 27%), они относятся к числу наиболее частых инфекционных осложнений ожоговой болезни. Их возбудителями являются различные виды стрептококка, реже — пневмококки и синегнойная палочка [25], источник инфекции — ожоговая рана. Среди вторичных послеожоговых пневмоний выделяются пневмонии аспирационно-ателектатические, которые развиваются на фоне бронхиальной обструкции и нарушения дренажной функции бронхов, чаще всего это — крупноочаговые и сливные пневмонии, склонные к абсцедированию с яркой физикальной картиной. Гипостатические пневмонии характеризуются двусторонней мелкоочаговой диссеминацией на фоне застоя в легких, обычно у больных, длительно находящихся в вынужденном положении. Септико-токсические пневмонии проявляются гнойниками в легких. Они развиваются путем гематогенного разноса гноеродной флоры при ожоговом сепсисе. Их клинико-рентгенологическая картина близка стафилококковой деструкции.

Ожоговая болезнь, развивающаяся на фоне хронических неспецифических заболеваний легких или туберкулеза, приводит к их обострению, что отягощает реакцию больного на термическую травму.

Легочная патология, сопровождающая ожоговую травму, специфична и тяжела. Частота, тяжесть, клиническое своеобразие, трудности диагностики легочных осложнений, их роль в исходе ожоговой болезни требуют от терапевта ожогового центра глубокого знания не только основ клинической пульмонологии,

но и знания особенностей клиники и лечения патологии легких у обожженных. Очевидно, что руководства по пульмонологии должны содержать раздел о патологии легких не только при травме вообще, как это делается на основе опыта советской медицины в Великой Отечественной войне, но и раздел о патологии легких при ожогах.

Обожженные составляют наиболее тяжелую группу пострадавших при катастрофах, обусловленных взрывами и пожарами. 4 июня 1989 г. произошла грандиозная катастрофа под Уфой вследствие взрыва конденсата газа, вытекшего из дефекта продуктопровода и скопившегося во впадине около 1 км в диаметре. Причиной взрыва послужила искра при прохождении двух встречных пассажирских поездов, которые были охвачены огненным валом. Из 1500 человек пострадало 1220, из них госпитализировано 806. Ожоги получили 97,4% пострадавших, у 90% из них были ожоги дыхательных путей. У каждого пятого пораженного травма была несовместима с жизнью [37].

В структуре поражений — следствий различных катастроф, патология легких занимает ведущее место [15]. В число легочных видов патологии входят первичные и вторичные органопатологические изменения легких, обусловленные механическими повреждениями (гемоторакс, кровоизлияния, травматические пневмонии, респираторный дистресс-синдром и др.), термическими поражениями (синдром термического поражения дыхательных путей, первичные и вторичные послеожоговые пневмонии, острая дыхательная и легочно-сердечная недостаточность), химическими поражениями (токсический бронхит и пневмонии, отек легких, бронхоспазм), радиационными поражениями (радиационный бронхит и пневмонит, инкорпорация радионуклидов с возможной малигнизацией), и многие другие. Тяжесть и разнообразие осложнений дают достаточное основание считать пульмонологию катастроф самостоятельным разделом науки о болезнях органов дыхания.

Свойственные катастрофам ситуации (одновременное возникновение большого числа раненых, пораженных, больных, лечение которых затруднено спецификой складывающейся обстановки) во многом аналогичны последствиям войн. Нет существенной разницы и между принципами оказания медицинской помощи при катастрофах и на войне [14]. Поэтому очевидно, что при разработке этих принципов должен учитываться не только современный уровень развития фундаментальных и клинических дисциплин, но и опыт медицинского обеспечения военных конфликтов, в котором опыт медицинского обеспечения Великой Отечественной войны, как и другие обобщающие публикации, в том числе труды Всесоюзного XIII съезда терапевтов, первого после войны, остаются и останутся неисчерпаемой кладью фактов и идей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арьев Т.Я. Термические поражения. — Л.: Медицина, 1966.
2. Боечко С.К., Полищук С.А., Родин В.И. Поражения дыхательных путей у обожженных. — Киев: Здоровья, 1990.

3. *Быков К.М.* Кора головного мозга и внутренние органы.— М.: Л.: Медгиз, 1947.
4. *Вовси М.С.* Внутренняя медицина в период Великой Отечественной войны 1941—1945 гг. // Всесоюзный съезд терапевтов, 13-й: Труды.— М.: Медгиз, 1949.— С.18—29.
5. Военно-полевая терапия / Под ред. Н.С.Молчанова, Е.В.Гембицкого.— Л., 1971.
6. *Вотчал Б.Е.* Изменения в механизме легочной вентиляции при эмфиземе легких и пневмосклерозе // Всесоюзный съезд терапевтов, 13-й: Труды.— М.: Медгиз, 1949.— С.246—252.
7. *Вязицкий П.О., Комаров В.И., Хабиби В.* Поражения легких при огнестрельных ранениях и минно-взрывной травме, предшествующие развитию пневмоний // Воен.-мед. журн.— 1989.— № 9.— С.19—22.
8. *Гельштейн Э.М.* Рентгенологические, электрокардиографические и клинико-анатомические наблюдения при легочном сердце // Всесоюзный съезд терапевтов, 13-й: Труды.— М., Медгиз, 1949.— С.287—292.
9. *Гембицкий Е.В.* Внутренняя патология при травме — важная область внутренней медицины и военно-полевой терапии // Клин. мед.— 1989.— № 5.— С.3—9.
10. *Гембицкий Е.В., Клячкин Л.М., Кириллов М.М.* Классификация патологических изменений внутренних органов при травме и роль терапевта в их распознавании и лечении: Метод. рекомендации.— М., 1989.
11. *Гембицкий Е.В., Клячкин Л.М., Кириллов М.М.* Патология внутренних органов при травме: Руководство.— М.: Медицина, 1994.
12. *Гембицкий Е.В., Комаров Ф.И.* Военно-полевая терапия.— М.: Медицина, 1983.
13. *Зеленин В.Ф.* Легочно-сердечный синдром // Всесоюзный съезд терапевтов, 13-й: Труды.— Л.: Медгиз, 1949.— С.277—284.
14. *Ивашкин В.Т., Кириллов М.М., Новожинов В.Г. и др.* Терапевтические аспекты проблемы катастроф // Воен.-мед. журн.— 1990.— № 4.— С.32—37.
15. *Кириллов М.М.* Пульмонология катастроф // Тер. арх.— 1992.— № 12.— С.69—72.
16. *Кириллов М.М.* Патология внутренних органов при травме мирного времени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1978.
17. *Коломоец Н.М.* Заболевания легких у раненых в условиях Афганистана: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1994.
18. *Клячкин Л.М.* Патология внутренних органов при травме — один из важных разделов военно-полевой терапии // Воен.-мед. журн.— 1968.— № 6.— С.22—26.
19. *Клячкин Л.М., Пинчук В.М.* Ожоговая болезнь.— Л.: Медицина, 1969.
20. *Клячкин Л.М.* Патология легких при ожогах // Клин. мед.— 1975.— № 5.— С.49—54.
21. *Клячкин Л.М.* Клиника и лечение ожоговой болезни: Клинические лекции.— Саратов, 1989.
22. *Комаров В.И.* Клиническая оценка предвестников пневмокий у раненых на этапах медицинской эвакуации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1989.
23. *Комаров Ф.И.* Предисловие // Гембицкий Е.В., Клячкин Л.М., Кириллов М.М. Патология внутренних органов при травме.— М.: Медицина, 1994.— С.3.
24. *Комаров Ф.И., Клячкин Л.М.* Руководство к практическим занятиям по военно-полевой терапии.— М.: Медицина, 1983.
25. *Краснопевцева О.С., Петрова Е.К.* К вопросу о бактериологических механизмах развития ожогового сепсиса // Ожоги: Тезисы конф.— Л., 1963.— С.83—84.
26. *Кушелевский Б.П.* Эмфизема легких и бронхиальная астма после взрывной травмы // Всесоюзный съезд терапевтов, 13-й: Труды.— Л.: Медгиз, 1949.— С.233—240.
27. *Молчанов Н.С.* Заключение // Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.— М.: Медгиз, 1951.— Т.29.— С.313—322.
28. *Молчанов Н.С.* Военно-полевая терапия.— Л.: Медгиз, 1961.
29. *Нечаев Э.А.* Медицинская реабилитация участников войн и локальных вооруженных конфликтов // Воен.-мед. журн.— 1994.— № 1.— С.4—8.
30. Ожоги / Под ред. Б.С.Вихриева, В.М.Бурмистрова.— Л.: Медицина, 1986.
31. *Павлов И.П.* Лекции о работе больших полушарий головного мозга // Павлов И.П. Полное собр. соч.— М.; Л.: АН СССР, 1951.— Т.4.— С.1—451.
32. *Пинчук В.М.* Патологическая анатомия тяжелой ожоговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1965.
33. *Рудовский В., Назиловский В., Зиткевич В., Зинкевич К.* Теория и практика лечения ожогов: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1980.
34. *Савицкий Н.Н.* О кардио-пульмональной недостаточности // Всесоюзный съезд терапевтов, 13-й: Труды.— Л.: Медгиз, 1949.— С.284—287.
35. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме: Пер. с англ.— М.: Медгиз, 1960.
36. *Смирнов Е.И.* Война и военная медицина.— М.: Медицина, 1979.
37. Травматическая болезнь / Под ред. И.И.Дерябина, О.С.Насонкина.— М.: Медицина, 1987.
38. *Федоров В.Д., Сологуб В.К., Яковлев Г.Б. и др.* Организация помощи обожженным при катастрофах // Воен.-мед. журн.— 1990.— № 4.— С.38—41.
39. *Шилов П.И., Пилюшин П.В.* Внутренняя патология при ожогах.— Л.: Медгиз, 1962.
40. *Allgöwer M., Siegrist J.* Verbrennungen.— Berlin, 1957.
41. *Dalecek R. et al.* Leceni popalenychn.— Praha, 1970.
42. *Sevitt S.* Burns Pathology and Therapeutic Applications.— London, 1957.

Поступила 06.03.95.

РУЛИД®

(рокситромицин)

таблетки по 150 мг

**МОЩНОСТЬ АНТИБИОТИКА
НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ**

- ✓ активен в отношении большинства патогенных микроорганизмов, штаммов, продуцентов бета-лактамазы и атипичных возбудителей инфекций (хламидии, уреаплазмы и др.);
- ✓ быстро достигает и длительное время сохраняет высокие концентрации в плазме и тканях, даже при низких лечебных дозах (300 мг в сутки);
- ✓ хорошо переносится; побочные эффекты возникают менее чем в 4 % случаев;
- ✓ удобен в применении: 1 таб. (150 мг) два раза в сутки.

ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

обеспечивает превосходные клинические результаты (96%) при эмпирическом лечении в амбулаторных условиях острых форм синуситов, тонзиллитов, фарингитов, среднего отита, бронхитов, пневмоний (включая атипичные).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 150 мг рокситромицина. По 10 таблеток в упаковке. Показания: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочеполовой системы и заболевания, передающиеся половым путем (кроме гонореи), профилактика менингококкового менингита у лиц, находившихся в контакте с больным. Противопоказания: повышенная чувствительность к макролидам, одновременный прием препаратов типа эрготамина и дигидроэрготамина, не рекомендуется при беременности и в период лактации. Побочные действия: возникают очень редко (рвота, диарея, аллергические кожные высыпания, головокружение). Дозировка: взрослые по одной таблетке (150 мг) два раза в день утром и вечером до еды, курс терапии от 7 до 10 дней. При тяжелой печеночной недостаточности следует соблюдать предосторожность, уменьшить дозу до 1 таблетки в день. Хранение: специальных условий хранения не требуется. Срок хранения 3 года.

За дополнительной информацией обращаться:

«ХЕХСТ РУССЕЛЬ ФАРМА», 103001, Москва,

Трехпрудный пер., 11/13.

Телефон: (095) 232-19-27. Факс: (095) 232-18-26

ROUSSEL UCLAF



Е.В.Гембицкий

**ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ФРОНТАХ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ
(К 50-ЛЕТИЮ ПОБЕДЫ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ
1941—1945 гг.)**

Торжественно, как Великий Праздник, отмечает наш народ 50-летие победы в Отечественной войне 1941—1945 гг. Огненный смерч этой тяжелой войны, прокатившейся по огромным пространствам нашей Родины, неся смерть, несчастья и разрушения, породил могучий подъем физических, духовных и интеллектуальных сил нашего народа, одухотворенного общим стремлением отстоять честь и независимость нашей Отчизны. Это проявлялось и массовым героизмом на фронте наших воинов армии, флота, народного ополчения, партизан и самоотверженной работой тружеников тыла, среди которых следует особо выделить женщин. Поэтому закономерно, что победа в Великой Отечественной войне (ВОВ) в исторической памяти народа запечатлелась как всенародный подвиг, позволивший не только защитить нашу страну от фашистского порабощения, но и спасти всю мировую цивилизацию от коричневой чумы. В общее дело борьбы с гитлеровскими захватчиками свой весомый и достойный вклад внесли медицинские работники, включая наиболее многочисленный отряд врачей-терапевтов. Имеются объективные основания утверждать, что опыт работы терапевтов (как и других специалистов) в годы ВОВ представляет не только исторический интерес, но и сохраняет определенную профессиональную поучительность и нравственно-этический заряд.

Деятельность терапевтов в боевых условиях была многогранной, напряженной и продуктивной, и ее нельзя сколько-нибудь полно осветить в рамках одной сравнительно короткой статьи. Мы остановимся на органах дыхания, и для этого имеются, по крайней мере, три серьезных повода: распространенность болезней этого класса в действующей армии, значительная новизна результатов, полученных при их изучении, и определенное влияние последних на развитие учения о болезнях органов дыхания в послевоенные годы.

Подчеркнем, что в военно-медицинской литературе до второй мировой войны не было систематизированных сведений о частоте и структуре легочных заболеваний в войсках во время боевых действий. Однако почти с первых месяцев войны стали учитываться и анализироваться как частота основных заболе-

ваний органов дыхания, так и заболеваемость по всему классу болезней. В общей структуре внутренних болезней они занимали второе место, опережая болезни органов кровообращения. Поскольку внутренние заболевания (в силу низкой инфекционной заболеваемости) составили за годы войны 65—70% всех болезней, второе место болезней органов дыхания по удельному весу в этой структуре должно быть признано достаточно значимым.

По материалам разработки большого массива историй болезни (Поспелов С.А., 1953) первое место среди всех болезней органов дыхания занимают пневмонии (49,3%), второе — группа хронических неспецифических заболеваний легких (42,5%), объединяющих хронический бронхит, эмфизему легких и пневмосклероз. Наблюдения врачей-фронтовиков (войсковые врачи и терапевты), включая автора статьи, оставляли впечатление, что из рассматриваемого класса болезней наиболее часто встречались бронхиты (острый бронхит и обострение хронического). К возникновению (обострению) бронхита предрасполагали многие факторы, характерные для фронтовых условий (частые охлаждения, скученное расположение, задымленность воздуха в блиндажах, невозможность высушить обмундирование и обувь, утомление и т.п.). Но у нас нет точной статистики этих заболеваний, так как наши воины в боевой обстановке обычно старались преодолеть эти относительно легкие недуги и не обращались за медицинской помощью. В этой связи показательно, что А.А.Васильев (Главный патологоанатом Красной Армии), выступая на пятом пленуме Ученого медицинского совета при ГВСУ* (1942 г.), сообщил о наличии бронхитов почти у всех солдат и офицеров, погибших в результате боевой травмы (приводится по Н.С.Молчанову, 1961).

Обращаясь к изложению результатов изучения бронхолегочных заболеваний, предположим ему краткую характеристику системы терапевтической помощи на войне. Исторически важно, что до нападения гитлеровцев на нашу страну велась лишь подготовка к структурному оформлению этой системы, и весь многосложный организационно-методический и научно-практический

* ГВСУ — Главное Военно-санитарное Управление Красной Армии.

комплекс задач по созданию терапевтической службы в рамках развития военно-полевой медицинской доктрины пришлось решать в тяжелой обстановке начального периода войны. И уже в конце 1942 г. полевая терапевтическая служба в основном организационно оформилась и достаточно слаженно работала, что по праву признается одним из приоритетных достижений военной медицины. Конечно, и в следующие периоды военного лихолетья терапевтическая служба продолжала развиваться и совершенствоваться.

В основу организации службы (военно-полевой терапии) было положено учреждение института главных специалистов на всех уровнях (дивизионном, армейском, фронтовом; также — госпитальных баз), создание специальных полевых учреждений для оказания терапевтической помощи (терапевтический полевой подвижной госпиталь — ТППГ, инфекционный полевой подвижной госпиталь — ИППГ, терапевтический эвакогоспиталь — ТЭГ), организация терапевтических отделений в некоторых полевых учреждениях хирургического профиля (госпитальный взвод медсанбата, отделение для больных в составе госпиталя для легкораненых — ГЛР, в сортировочном эвакогоспитале — СЭГ и др.); понятно, что в штат этих хирургических учреждений были введены должности терапевтов. Принимались меры к тому, чтобы диагностика, лечение и профилактика заболеваний вообще и болезней органов дыхания, в частности, проводились на основе разрабатываемых общих установок и единых взглядов, что является одним из основополагающих принципов военно-полевой медицинской доктрины.

Для руководства работой многотысячного отряда терапевтов-фронтовиков было привлечено тридцать профессоров, более двухсот докторов и кандидатов медицинских наук. Среди руководящего звена было немало и квалифицированных практических врачей. Вскоре после начала войны главным терапевтом Красной Армии был назначен М.С.Вовси (19.09.1941); почти через год вновь учрежденную должность главного терапевта Военно-морского флота было предложено занять А.Л.Мясникову. Среди главных терапевтов фронтов и флотов были видные клиницисты, внесшие значительный вклад в развитие учения о болезнях органов дыхания: Б.Е.Вотчал, Э.М.Гельштейн, П.И.Егоров, Н.С.Молчанов, В.М.Новодворский, С.А.Поспелов, В.А.Равич-Щербо, М.А.Ясиновский и др.

Из болезней органов дыхания остановимся первоначально на озноблении легких (бронхиолите). Отдельные случаи бронхиолита у обмороженных были впервые описаны М.Д.Тушинским в период советско-финляндской войны (1939—1940 гг.). Но только в годы ВОВ Л.М.Георгиевская и М.З.Котик тщательно изучили и подробно описали это малоизвестное, по сути новое заболевание. Оно возникало в четкой связи с общим резким охлаждением (походы во время морозов с пургой, пребывание в ледяной воде и т.д.) и начиналось остро с появления болей в горле и груди, кашля (сухого или со скудной мокротой), слабости, одышки. Состояние быстро ухудшалось и уже через несколько часов или к концу суток оно становилось

тяжелым — заболевший превращался в постельного больного. Объективно обращают на себя внимание одышка и цианоз, то есть выраженные проявления острой дыхательной недостаточности (что я также наблюдал сам). В дальнейшем может наступить помрачение сознания вследствие гипоксии мозга и развиваться легочно-сердечная недостаточность. Характерно появление мелкопузырчатых звучных хрипов над обоими легкими. В годы ВОВ в комплексной терапии этого тяжелого заболевания, наряду с сульфаниламидами и кардиотоническими препаратами, с определенным успехом применялась длительная оксигенотерапия.

Постоянное внимание уделялось изучению пневмонии. Было подтверждено положение о сезонности динамики их заболеваемости: на зимние и весенние месяцы падало около 75% всех случаев крупозной и 70% очаговой пневмонии (Поспелов С.А., 1953). Отмечалось также, что в период наступательных боев поступление больных крупозной пневмонией заметно повышалось (Молчанов Н.С., 1943; Самарин Г.А., 1944); это могло зависеть от максимального физического и нервно-психического напряжения во время наступления, а также от наиболее резкого воздействия неблагоприятных климатических факторов.

В общей структуре болезней органов дыхания доля крупозной пневмонии составила 27,7%, соответственно очаговой — 21,6%. Среди возбудителей пневмоний преобладали пневмококки. С.А.Савваитов (1942—1943 гг.) в условиях эвакогоспиталя у больных крупозной пневмонией отметил высевание пневмококка (преимущественно 1-го типа) в 86%. Н.Г.Рабинович установил зависимость течения пневмонии от вида возбудителя (затяжное течение при пневмококках 2-го типа, абсцедирование при золотистом стафилококке).

Общей особенностью клиники воспаления легких было увеличение числа случаев заболеваний “с вялым ареактивным течением” (С.А.Поспелов). Многие авторы отмечали также учащение случаев так называемой повторной пневмонии, которая по крупным сводным данным достигала 20%. К.Г.Никулин объяснял это (и, по-моему, вполне обоснованно) не только наличием “аллергической установки”, но и изменениями в легких, оставшимися от предшествующего первого заболевания.

На основе подробного изучения симптоматики разрабатывались клинические критерии прогнозирования (реакции ЦНС, отсутствие лейкоцитоза, артериальная гипотония и др.). Проводились также разносторонние исследования патогенеза и патоморфологии пневмоний (А.И.Абрикосов, И.В.Давыдовский и др.). Были изучены особенности течения пневмоний у больных алиментарной дистрофией (Э.М.Гельштейн, Н.С.Молчанов и др.); они характеризовались постепенным началом заболевания, скудными стетоакустическими данными, небольшим повышением числа лейкоцитов (или отсутствием лейкоцитоза). Привожу все эти данные не только как фактологический материал, но и для иллюстрации масштаба и уровня проводимых исследований.

Просматривая работы по пневмониям военных лет, нередко встречаешься с указанием на позднюю госпитализацию больных пневмониями. Действительно, по

крупным сводным материалам "Опыта советской медицины..." (том 30, 1953), не более 50% всех больных острыми пневмониями были госпитализированы в первые четыре дня. Но, оценивая данный недостаток (как организационно-медицинский), надо объективно учитывать, что это были не просто экстремальные условия войны, но часто и периоды активных боевых действий.

Большая часть больных пневмониями заканчивали лечение в тыловых эвакогоспиталях (72% — больных крупозной пневмонией, 62% — очаговой пневмонией). Правильная диагностика пневмоний в ТЭГ (по секционным данным) — 87,8%. Продолжительность госпитального лечения варьировала от трех до семи недель. Возможности лечения острых пневмоний в те годы были ограничены. Наиболее действенными антибактериальными препаратами были сульфаниламиды (практически — сульфидин), которые в это время давали отчетливый лечебный эффект. Но этих препаратов нередко не хватало, в силу чего сульфаниламидотерапия была проведена лишь 70—75% больных. Возвращены в строй в пределах фронта 58% больных, уволены около 8% (Гембицкий Е.В. и др., 1972). Несмотря на все трудности военного времени, летальность от пневмоний не превысила в среднем довоенного уровня, а на четвертом году войны на некоторых фронтах снизилась в три—четыре раза по сравнению с показателями первого года (Рабинович Н.Г., 1953).

Надо хотя бы очень кратко остановиться на легочных нагноениях, которые во время ВОВ получили определенное распространение, составив суммарно 2,5% от всех болезней органов дыхания (без туберкулеза). Около 70% острых абсцессов были связаны с пневмониями, чаще — очаговыми. Заметно повысился и удельный вес метастатических абсцессов легких, обусловленных преимущественно эмболией легочной артерии на почве тромбоза периферических вен (по Д.С. Линденбратену, они составили 23,3% всех нагноительных процессов в легких, тогда как в мирное время их доля выражалась 2,7—7,7%). Стали чаще встречаться абсцессы легких на фоне раневого сепсиса. У больных алиментарной дистрофией абсцессы легких встречались нечасто, отличались "стертой", малосимптомной клиникой.

Хирургические вмешательства предпринимались редко, в большинстве случаев применялось консервативное лечение. Использовались внутривенные вливания 25% раствора спирта (15—30 мл), 40% раствора уротропина (5—10 мл), новарсенола по 0,3—1,45. На большом материале выздоровление отмечено в 46%, улучшение в 35,4% (Цигельник А.Я., 1953).

В годы войны были получены важные результаты в области изучения хронического бронхита, пневмосклероза, эмфиземы легких, то есть распространенных заболеваний, которые в последние два десятилетия принято включать в группу хронических неспецифических заболеваний легких. Было установлено, что эти болезни встречаются часто, и под влиянием неблагоприятных условий боевой жизни и деятельности войск

(физическое и психическое напряжение, охлаждение, скученность и т.п.) может наступать их обострение, нередко сопровождающееся развитием легочной, а затем легочно-сердечной недостаточности.

Изучение патогенеза заболеваний приводило к представлению о близости хронического бронхита и пневмосклероза, а также хронического бронхита и эмфиземы легких (субстанционально). Удельный вес этого последнего заболевания ко всем болезням легких за годы войны составил 23,2%; динамика заболеваемости (аналогично пневмониям) отличалась выраженной сезонностью: на так называемые холодные месяцы приходилось 60—65% всех диагностированных случаев эмфиземы легких.

Практические запросы и нужды, связанные с диагностикой и лечением рассматриваемых заболеваний, выдвинули проблему легочного сердца — патологического состояния, которое в те годы обычно именовали "кардиопульмональной недостаточностью". Последняя встречалась необычно часто. Ряд авторов указывал, что страдающие этой патологией составляли 8,5—9% от числа всех госпитализированных терапевтических больных; в отдельных госпиталях тыла их удельный вес был еще выше (приведено по А.Г. Дембо, 1952).

Наряду с исследованием этиологических и этиопатогенетических факторов хронического легочного сердца, разрабатывались рентгенологические и электрокардиографические критерии его диагностики, детально изучалась клиническая симптоматология. Все это, естественно, способствовало улучшению диагностики и лечения хронических заболеваний легких, осложненных сердечной недостаточностью. При этой форме декомпенсации назначался строфантин; в комплексе лечения собственно бронхитов предлагалось включать сульфаниламиды (практически — сульфидин), атропин, эфедрин. Вероятно, теперь мало известно, что в годы войны больным ХНЗЛ довольно широко назначалась дыхательная гимнастика с приемами задержки дыхания на выдохе.

Замечу, что лишь в конце войны стал накапливаться первый, весьма ограниченный, опыт применения антибиотиков (практически — только пенициллина) для терапии воспалительных заболеваний органов дыхания (острые пневмонии, абсцессы легких). В связи с утвердившейся практикой антибиотикотерапии последних десяти лет небезынтересно для сопоставления напомнить, что, например, в середине сороковых годов при лечении острых пневмоний с выраженным (не виданным ранее) положительным эффектом назначался пенициллин в суточной дозе 120 000—240 000 ЕД (по 15 000—30 000 ЕД через три часа под кожу или в мышцу). Едва ли огромные различия в дозах препарата, применявшихся на заре антибиотикотерапии и принятых в современных лечебных программах, можно свести лишь к фармакологическим (фармацевтическим) отличиям между лекарствами разных периодов времени. Здесь нельзя не считаться не только с широко распространенным мнением об изменении микробного пейзажа (с нарастанием пенициллинрезистентных форм); кроме того, можно привлечь представление



Taema

ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Кислородный концентратор ЗЕФИР, предназначенный для проведения оксигенотерапии на дому

СОВЕРШЕНСТВО

объемный выход кислорода может достигать 5 л/мин.

НАДЕЖНОСТЬ

концентрация кислорода 94% $\pm$ 2% при объемном выходе ниже 4 л/мин

КАЧЕСТВО

несколько тысяч коммерческих организаций в Европе отдают предпочтение по качеству проведения кислородотерапии на дому прибору ЗЕФИР



CP90 и DP90 используются для лечения синдрома ночного апноэ.

БЕСШУМНОСТЬ

уровень шума ниже 38 Дб

**КОМПАКТНОСТЬ
И ЛЕГКОСТЬ**

масса менее 3 кг.

УДОБСТВО ДЛЯ ПАЦИЕНТА



DP90/VP90 и MONNAL DCC используются для проведения вспомогательной вентиляции

**ПРОСТОТА
И ТОЧНОСТЬ
РЕГУЛИРОВКИ**

возможность проведения спирометрии

АВТОНОМНОСТЬ

встроенные батареи обеспечивают трехчасовую вентиляцию при объемном выходе 12 л/мин в случае перебоев электроснабжения

ПРОСТОТА В ЭКСПЛУАТАЦИИ И ОБСЛУЖИВАНИИ



За дополнительной информацией просим обращаться:

во Франции: г-н Иссам Бенайед тел: 8-1033-1-40-96-66-00 факс: 8-1033-1-40-96-67-00

в России: г-н Оливье Карли (Москва) тел: (095)-280-03-40 факс: (095)-288-95-16

о снижении иммунологической антимикробной резистентности организма на популяционном уровне, то есть об изменении ранее бывшего биоценоза.

Кратко остановимся на борьбе с туберкулезом в войсках во фронтовых условиях, хотя это большая самостоятельная тема. Во время прошлых войн часто наблюдалось значительное распространение туберкулеза (легочной чахотки) и его тяжелое прогрессирующее течение. В Красной Армии во время ВОВ был широко использован опыт советской медицины в области изучения туберкулеза и проведения противотуберкулезных лечебно-профилактических мероприятий. Тем не менее, во второй и третий годы войны число госпитализированных как с активными, так и с неактивными формами заболеваний было, например, в полтора раза выше, чем в первый год войны, что лишь отчасти можно объяснить улучшением диагностики заболевания. Зато на четвертый год войны появилась четкая тенденция к уменьшению числа госпитализированных по поводу туберкулеза, что, безусловно, свидетельствует об улучшении противотуберкулезной работы в условиях тяжелейшей и изнурительной войны. С этим согласуются и показатели летальности, которая на третий год войны составила 83,4%, а на четвертый — около 60% по отношению к уровню летальности за первый год, принятому за 100%.

Улучшению диагностики и лечения туберкулеза у военнослужащих во многом способствовало комплексное исследование особенностей клиники и патоморфологии заболевания в военных условиях. Эта работа проводилась под руководством и с участием видных терапевтов-фтизиатров, рентгенологов, патологоанатомов (В.А.Равич-Щербо, А.Н.Шмелев, Б.М.Хмельницкий и др.). Было установлено учащение гематогенно-диссеминированных и инфильтративных форм туберкулеза с более острым началом и течением болезни, чем в мирное время.

Выраженные изменения в течении туберкулеза были выявлены у больных алиментарной дистрофией в конце 1941—1942 гг. в Ленинграде (Е.Е.Клионский). Характерными оказались острота и злокачественность течения болезни, обширное и множественное поражение лимфатических узлов, частое возникновение плевритов и даже полисерозитов. Было установлено также определенное влияние боевой травмы (чаще — ранения) на возникновение туберкулеза: в первые два—три месяца после ранения нередко наблюдалась активизация латентных очагов туберкулезной инфекции, что в наибольшей мере зависит от общего состояния раненого и характера туберкулезного очага.

Важным направлением научных исследований терапевтов в военные годы стало изучение и разработка проблемы заболеваний внутренних органов, и особенно легких, у раненых и контуженных. Уже в послевоенные годы один из первых исследователей этой

проблемы Н.С.Молчанов писал: “В основу изучения были положены идеи, высказанные в свое время основоположниками отечественной медицины Н.И.Пироговым и С.П.Боткиным, и учение великого русского физиолога И.П.Павлова о целостности организма, о его взаимоотношениях с внешней и внутренней средой.”* Соответствующие наблюдения и исследования стали проводиться с первых месяцев войны на всех этапах медицинской эвакуации: от медсанбата и ХППГ до эвакуационного госпиталя ГБФ и тыла страны. Эти работы в большинстве случаев выполнялись в виде комплексных исследований, в которых, наряду с терапевтами, участвовали хирурги, невропатологи, патологоанатомы; в некоторых исследованиях участвовали также представители теоретической медицины: физиологи, патофизиологи, биохимики и другие специалисты.

Уже в 1942 г. материалы изучения посттравматической висцеральной патологии регулярно обсуждаются на различных научных конференциях и совещаниях: армейских и фронтовых конференциях, пленумах ученого совета ГВСУ (1942, 1943), Пленуме госпитального совета Наркомздрава (1942).

Значительное число работ было посвящено наиболее часто встречающимся легочным осложнениям (заболеваниям). В этих исследованиях участвовали многие видные терапевты (М.С.Вовси, П.И.Егоров, Н.С.Молчанов, К.Г.Никулин, К.А.Щукарев, А.Г.Дембо), рентгенологи (Д.Г.Рахлин, Д.С.Линденбратен и др.), патологоанатомы, патофизиологи, физиологи (А.А.Васильев, А.Д.Сперанский, А.В.Тонких). Н.С.Молчанов разработал клинико-морфологическую группировку болезней легких и рабочую классификацию пневмоний у раненых (1943), которая с небольшими дополнениями используется и в настоящее время. Был впервые описан синдром гипергидратации легких при травме (Штефко В.Г., 1943; Рейнберг С.А., 1943), образно обозначенный как “легочное болото” (соответствует понятию “влажные легкие”).

Научные исследования, относящиеся к легочным осложнениям у раненых, и приобретаемый практический опыт их диагностики, лечения и профилактики не просто подтвердили полезность привлечения терапевтов к лечению раненых, но и расширили и углубили конкретные формы их участия в рассматриваемой работе. В этой связи поучительно, что на некоторых фронтах в состав групп госпиталей, предназначенных для раненых в грудь, включали и ТППГ с задачей лечения определенных групп раненых в послеоперационном и восстановительном периодах.

Существенно отметить, что уже со второго года войны для терапевтов (как, конечно, для хирургов и других специалистов) определилась задача быстрого и, по возможности, полного восстановления работоспособности (боеспособности) проходивших лечение больных и раненых, включая, разумеется,

* “Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне”. Медгиз. 1951. Москва. Т.29, С.13.

всех пациентов с легочными заболеваниями и осложнениями. Теперь ретроспективно этот комплекс задач можно рассматривать (Клячкин Л.М., 1990) в качестве того продуктивного направления, которое за последние 30—35 лет утвердилось под именем реабилитации (восстановительное лечение). Базой для этого служили ГЛР и специальные отделения при эвакуогоспиталях, где широко использовались трудотерапия, ЛФК, психотерапия, физические методы лечения.

Историческую поучительность составляет тот факт, что результаты научных (научно-практических) исследований, достижения передового опыта оперативно и регулярно внедрялись в лечебно-диагностическую практику посредством разных форм и методов (врачебные конференции, издание трудов по актуальным вопросам медицины, составление инструктивно-методических материалов и др.). Показательно, например, что первый сборник трудов терапевтов Волховского фронта был издан уже в 1942 г. (главный терапевт — Н.С.Молчанов), что в каждой армии ежегодно проходили в среднем две научно-практические конференции врачей и еще одна конференция — фронтового масштаба.

На протяжении войны, несмотря на все ее тяготы, постоянно и в достаточно больших масштабах проводилась работа по повышению квалификации врачей. Для усовершенствования врачей использовались ТППГ и ТЭГ; оно осуществлялось под контролем главного терапевта фронта и (или) армейского терапевта, преимущественно в межбоевые периоды.

Клиницисты-педагоги искали и находили новые доступные приемы обучения, учитывающие нужды военно-полевой работы. Так, известно, что исследование легких у раненных в грудь, живот, позвоночник крайне затруднено (иммобилизирующие повязки, ограниченная подвижность и др.). В связи с этим предпринимались успешные попытки обучать выслушиванию через бинты: молодых терапевтов и токсикологов учили выслушивать легкие у больных-реконвалесцентов с предварительно забинтованной грудной клеткой. Через две недели тренировок на таких "моделях" наблюдались отчетливые положительные результаты (из воспоминаний бывшего армейского терапевта А.Г.Дембо).

Подводя итоги изучения болезней органов дыхания за годы ВОВ, можно с удовлетворением подчеркнуть, что были получены во многом новые данные об особенностях возникновения и течения пневмоний в боевых условиях, о симптоматике этого заболевания у больных алиментарной дистрофией, о недостаточности кровообращения при хронических заболеваниях легких; подробно изучено почти неизвестное, фактически новое, заболевание — ознобление легких (бронхиолит). Ценные и во многом новые данные как в клиническом, так и в организационном отношении были установлены в области борьбы с туберкулезом на фронте. Впервые были разносторонне исследованы легочные осложнения

(заболевания) у раненых и контуженных. Указанные результаты научных разработок и приобретенный практический и организационно-методический опыт существенно способствовали, как говорилось выше, улучшению диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания, включая туберкулез легких.

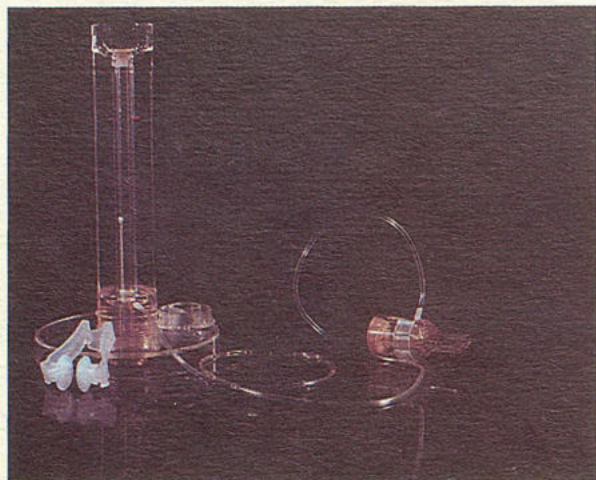
Вместе с тем все это позволило яснее очертить нерешенные вопросы, выдвинуть новые проблемы. И потому вполне закономерно, что в повестку дня первого послевоенного — 13-го Всесоюзного съезда терапевтов (Ленинград, 1947 г.) в число основных программных вопросов были включены: 1. "Неспецифические заболевания легких и легочно-сердечная недостаточность"; 2. "Туберкулез легких". К этому нельзя не добавить, что в первом докладе, сделанном на съезде главным терапевтом Советской Армии М.С.Вовси на тему "Внутренняя медицина в период Великой Отечественной войны 1941—1945 гг.", значительное место было уделено неспецифическим болезням органов дыхания, туберкулезу легких, легочным осложнениям у раненых. В решениях съезда специально указывалось на необходимость творческого использования накопленного за годы войны уникального опыта в интересах дальнейших разработок актуальных проблем заболеваний органов дыхания различной этиологии. Признавалось важным сохранить сложившиеся близкие контакты терапевтов и хирургов в программах развития грудной хирургии, а в круг дальнейших исследований висцеральной патологии (на первом плане — легочных осложнений) при травме рекомендовалось включить наблюдения за инвалидами Отечественной войны.

В начале пятидесятых годов фтизиопульмонологические исследования военных лет получили систематизированное и достаточно полное освещение в известном тридцатипятом издании — "Опыте советской медицины..."*, вышедшем по постановлению Совмина СССР № 664 от 28.03.1946 г. (главный редактор — Е.И.Смирнов); его 25-й том (1951 г.) посвящен туберкулезу легких, 30-й том (1953 г.) — болезням легких, 29-й том (1951 г.) — внутренним болезням у раненых.

Результаты научной, организационно-методической и практической работы терапевтов на фронте и в тылу в годы ВОВ оказали значительное влияние на развитие внутренней и военной медицины (особенно — военно-полевой терапии) в послевоенные десятилетия. Мы уже затронули это положение в связи с работой 13-го съезда терапевтов, и теперь хотелось бы кратко сделать отдельные дополнения. Представляется, что на фоне прошедшего пятидесятилетия может быть прослежена цепочка научной преемственности в развитии проблемных вопросов патологии органов дыхания. Например, учение о пневмониях (Н.С.Молчанов, В.Д.Цинзерлинг, В.П.Сильвестров, О.В.Коровина и др.), о хронических неспецифических заболеваниях легких, включая

* Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг. Москва. Медгиз 1951—1953 гг.

Новое в медикаментозном лечении бронхиальной астмы



Комплект устройств для регуляции дыхания

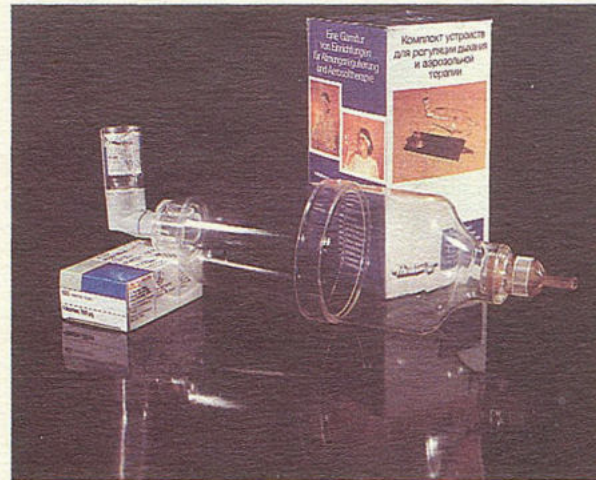
Набор приборов позволяет улучшить вентиляцию легких больных обструктивными заболеваниями органов дыхания, что является важным мероприятием в комплексном лечении данной патологии.

Применение приспособлений требует участия медицинского персонала.

При регулировке дыхания достигаются следующие цели:

возможно купирование
и предупреждение легких приступов
экспираторного диспноэ
уменьшается субъективное
ощущение одышки
улучшается отхождение мокроты
укрепляется дыхательная мускулатура
повышается физическая
работоспособность
улучшается кровоток в альвеолах

**Набор прост, компактен, рассчитан
на длительное использование**



Комплект устройств для аэрозольной терапии

**Комплект предназначен для лечения
обструктивных заболеваний легких
дозированными аэрозолями.**

При применении дозированных аэрозолей большая часть препарата оседает в ротовой полости и верхних дыхательных путях, где быстро всасывается в кровь. При этом возникает большое количество побочных эффектов, особенно при применении ингаляционных симпатомиметиков. Применение комплекта позволяет увеличить долю препарата, попадающего в бронхиальное дерево.

Использование препарата позволяет упростить методику применения дозированных аэрозолей, так как при этом не требуется синхронизации выхода препарата из баллончика и маневра вдоха, что особенно важно для детей и пожилых людей.

Комплект создает сопротивление на выдохе и позволяет выравнивать температуру аэрозоля, что полезно при наличии симптомов гиперреактивности.

По вопросам приобретения обращаться:

127540, Москва, а/я 26, медико-инженерный центр «Аккорд».

Телефон: (095) 488-91-52. Факс: (095) 901-16-90

легочные нагноения (Б.Е.Вотчал, А.Я.Цигельник, К.Г.Никулин, Л.Д.Сидорова, М.И.Перельман, Н.В.Путов, А.Н.Кокосов, Н.Р.Палеев и др.); о бронхиальной астме (А.Д.Адо, П.К.Булатов, Г.Б.Федосеев, П.Н.Юренев, А.Г.Чучалин, Б.Б.Коган, И.Г.Даниляк и др.); о туберкулезе легких (В.А.Равич-Щербо, Б.М.Хмельницкий, А.Г.Хоменко и др.); о легочных осложнениях при травме (Н.С.Молчанов, Е.В.Гембицкий, Л.М.Клячкин, М.М.Кириллов и др.).

Современные экологические концепции в патологии и, в частности, в легочной патологии (Н.А.Агаджанян, Б.Т.Величковский, М.Т.Луценко, К.Р.Седов, А.Г.Чучалин, Г.И.Суханова и др.) некоторыми корнями (иногда жестко, иногда как бы пунктиром) также связаны с опытом и итогами изучения особенностей возникновения и течения внутренних болезней, включая бронхолегочные заболевания, в военные годы.

Зарождение отечественной пульмонологии относится к концу шестидесятых годов, и в работе на этом исходном этапе активно участвовали видные отечественные терапевты-фронтвики академики АМН СССР Б.Е.Вотчал и Н.С.Молчанов. Однако в самостоятельное научное направление пульмонология оформилась лишь в середине 80-х годов, продолжая успешно развиваться за истекшее десятилетие. Это связано с

широким кооперированием усилий специалистов различного профиля, как внутри страны, так и на международном уровне (А.Г.Чучалин, 1991 г.), с животворящим использованием достижений иммунологии, генетики, молекулярной биологии, с исследованием механизмов защиты и повреждения легочных и бронхиальных структур (Н.А.Дидковский и др.). Кажется, есть основание думать, что названные направления научного поиска в определенной мере имели идейной предтечей тогда еще несколько аморфные, но утвердившиеся представления военных и послевоенных лет об изменениях общей и местной реактивности как важнейшего фактора патогенеза многих легочных заболеваний.

В заключение хотелось бы сказать, что напряженный и продуктивный опыт работы по изучению, лечению и профилактике различных заболеваний органов дыхания не просто заслуживает внимания и благодарной памяти, но, будучи беспримерным по своим масштабам и полученным результатам, он может и сейчас служить вдохновляющим источником для дальнейшего развития пульмонологии, фтизиатрии, внутренней и военной медицины.

Поступила 09.03.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-006-089-059:616.428.27-089.87

Б.М.Гиллер, Д.Б.Гиллер, Г.В. Гиллер, И.В.Еловских

ТАКТИКА И ТЕХНИКА МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ В ЛЕГОЧНОЙ ОНКОЛОГИИ

Челябинское объединение "Фтизиопульмонология"

MEDIASTINAL LYMPHOIDECTOMY TECHNIQUE AND APPROACH IN PULMONARY ONCOLOGY

B.M.Giller, D.B.Giller, G.V.Giller, I.V.Yelovsky

Summary

Fascial cellular mediastinal spaces containing lymphatic nodes allocated regionally to lungs are described.

The incidence of different groups with intrathoracic lymphatic nodes involvement depending on the site of tumour origin was investigated.

Mediastinal lymphoidectomy approach with the removal of collateral mediastinal and fixed in roots lymphatic nodes is described. The findings in 802 patients treated with the mentioned method are presented (lymph impairments: N0 in 290, N1 in 277, N3 in 20). Five year survival rate in monosurgical management of malignant cellular cancer was comprised in 53% (in N0 — 70%, in N1 — 54%, in N2 — 33%).

Lymphoidectomy technique and approach are discussed.

Резюме

В статье рассматриваются поверхностные клеточные средостенные пространства, содержащие лимфатические узлы, сопряженные регионально с легкими.

Исследовался случай различных групп больных с внутриторакальным опухолевым вовлечением лимфатических узлов, зависящим от положения опухолевого начала.

Описывается подход к средостенной лимфаденэктомии через удаление коллатеральных медиастинальных и прикорневых лимфатических узлов. Представлены результаты по 802 больным, пролеченных по упомянутой методике (нарушения лимфоциркуляции: N0 у 290, N1 у 277, N3 у 20). Был отмечен пятилетний уровень выживаемости при монохирургическом лечении немелкоклеточного рака у 53% наблюдений (у N0 — 70%, у N1 — 54%, у N2 — 33%).

Обсуждаются техника и подходы к лимфаденэктомии.

С 1948 года, когда *R.C.Brock* [18] впервые описал медиастинальную лимфаденэктомию при раке легкого, в литературе дискутируются вопросы показаний, тактики и техники вмешательства. В отечественной литературе, посвященной хирургическому лечению рака легкого, особо подчеркивается необходимость соблюдения принципов зональности и футлярности при онкологической резекции легких [1,5,8,9,10,12], однако даже в наиболее подробных хирургических и анатомических монографиях [1,2,4,5,6,8—12] мы не встретили достаточно конкретного описания фасциально-клетчаточных пространств средостения, границ их фасциальных футляров, а также описания техники диссекции с учетом этих границ. Более того, некоторые авторы с топографоанатомической точки зрения счи-

тают средостение единым пространством и отрицают его деление на отдельные части фасциальными листками [6,7]. В данной работе мы взяли на себя смелость привести собственное описание фасциально-клетчаточных пространств средостения и топика лимфоузлов в них с применением кодировки лимфоузлов по наиболее распространенной сегодня в мировой литературе схеме *N.Martini et al.* [14] с добавлением к цифровым обозначениям "штриха" в случае кодировки контрлатеральных средостенных и прикорневых лимфоузлов (рис.1).

Мы выделяем четыре основных клетчаточных пространства: переднее медиастинальное фасциально-клетчаточное ложе, среднее медиастинальное ложе, ретротрахеальное ложе и заднее медиастинальное ложе.

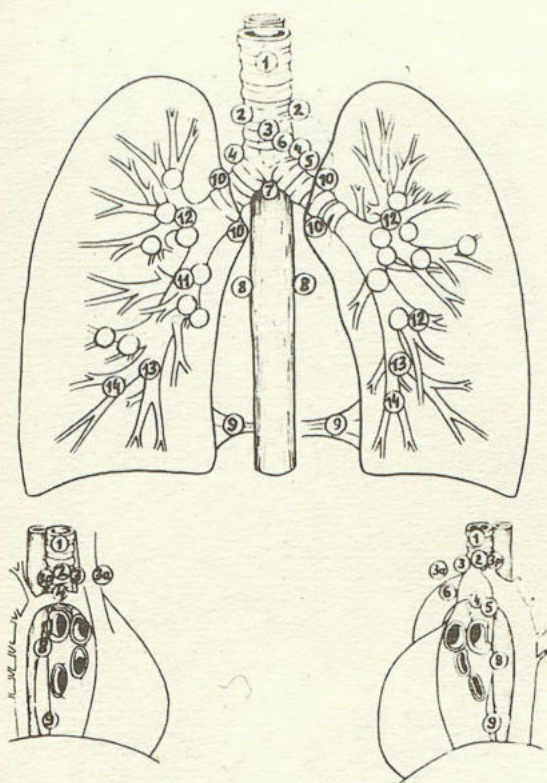


Рис.1. Схема кодировки регионарных для легких лимфоузлов.

Mediastinal.

1. Superior mediastinal or highest mediastinal. 2. Paratracheal. 3. Pretracheal, retrotracheal or posterior mediastinal (= 3p), and anterior mediastinal (= 3a). 4. Tracheobronchial. 5. Subaortic or Botallo's. 6. Paraortic (ascending aorta). 7. Subcarinal. 8. Paraesophageal (below carina). 9. Pulmonary ligament. 10. Hilar.

Bronchopulmonary.

11. Interlobar. 12. Lobar — upperlobe, middlelobe and lower lobe. 13. Segmental. 14. Subsegmental.

Клетчаточные пространства ограничены друг от друга фасциальными футлярами внутригрудных органов, связанными между собой и с подплевральными листками внутригрудной фасции, покрывающей средостение с обеих сторон до корней легких. В большинстве случаев это очень тонкие прозрачные листки, местами почти невидимые, но ощутимые мануально.

К переднему медиастинальному ложу относится клетчатка кпереди от боталловой связки и правого диафрагмального нерва до грудины. Это пространство неправильной подковообразной формы едино для обеих сторон и ограничено спереди внутригрудной фасцией на груди, сзади и медиально — фасциальным футляром восходящей аорты, ее дуги и ветвей, футлярами верхней полую, левой плечеголовной вен, капсулой вилочковой железы, а также передней и частично боковыми стенками перикарда. Снаружи пространство ограничено листками внутригрудной фасции, идущими под медиастинальной плеврой. В этом ложе расположены 3а, 5, 6 группы лимфоузлов.

Среднее медиастинальное ложе — это единое для правой и левой стороны пространство неправильной формы, простирающееся от купола плевральной полости до диафрагмы, непосредственно переходящее кверху в глубокое клетчаточное пространство шеи, ограни-

ченное в верхней трети спереди фасциальными футлярами восходящей аорты, частично ее дуги и ветвей, верхней полую вены и ее ветвей, капсулой вилочковой железы; сзади — передней полуокружностью трахеи и на незначительном протяжении частью футляра пищевода; латерально — подплевральными листками внутригрудной фасции, а также фасциальными футлярами: слева — части дуги аорты и ее ветвей, справа — дуги непарной вены. В средней трети пространство ограничено сзади фасциальным футляром передней полуокружности пищевода, спереди — задней стенкой перикарда, латерально переходит без четких границ в клетчаточные ложа корней легких. В нижней трети пространство ограничено спереди фасциальным футляром нижней полую вены и частично задней стенки перикарда, сзади — передней полуокружности пищевода и латерально переходит в щелевидные пространства нижних легочных связок. В центре верхней части среднего клетчаточного пространства находится окруженная им с трех сторон трахея, ее бифуркация и начальные отделы главных бронхов. В толще пространства проходят многочисленные фасциальные перемики, образующие связки медиастинальных органов. Наиболее мощными являются бронхоперикардиальные и межбронхиальные связки, которыми под коринной все среднее ложе делится на две части, не до конца отграниченные друг от друга. В клетчатке среднего ложа находятся следующие группы лимфоузлов: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9.

Ретротрахеальное ложе — это щелевидное пространство между мембранозной частью трахеи и передней поверхностью пищевода, заполненное пищеводно-трахеальными мышечными волокнами и сетью сосудов. Клетчатки и лимфоузлов это пространство почти не содержит, кроме области бифуркации трахеи, где нечасто встречаются 1—3 мелких лимфоузла (3р по N.Martini).

Заднее медиастинальное ложе расположено между фасциальными футлярами пищевода, нисходящей аорты и позвоночника. В этом ложе проходит грудной лимфатический проток и располагаются превертебральные и задние параэзофагеальные лимфоузлы, нерегионарные для легких.

Т а б л и ц а 1

Рекомендуемый объем селективной лимфаденэктомии при различной локализации опухоли

Локализация опухоли	Группы лимфоузлов, подлежащих удалению
Верхняя доля слева	4,5,6,7
Нижняя доля слева	4,5,7,8,9
Левый главный бронх	4,5,6,7,8,9
Верхняя доля справа	2,4,7
Средняя доля справа	2,4,7,8
Нижняя доля справа	4,7,8,9
Главный и промежуточный бронх	2,4,7,8,9

С целью оптимизации техники и тактики медиастинальной лимфаденэктомии нами изучены закономерности внутригрудного метастазирования у 802 пациентов, подвергавшихся резекциям легких по поводу злокачественных опухолей в Челябинском областном пульмонологическом центре. Рак был у 727 больных, саркома у 11, карциноид у 50, прочие опухоли у 14. На основании морфологического исследования удаленных и биопсированных групп лимфоузлов процесс кодифицирован как N0 у 290, как N1 у 277, как N2 у 215 и как N3 у 20 пациентов. Монохирургическое лечение получили 92% больных. Отдаленные результаты изучены у 87% оперированных.

Тактика средостенной лимфаденэктомии

Мы рекомендуем применение четырех вариантов лимфаденэктомии: 1) селективной, 2) субтотальной (ипсилатеральной), 3) тотальной среднего медиастинального ложа, 4) тотальной среднего и переднего ложа. При селективной диссекции мы удаляем клетчатку с лимфоузлами средостения из наиболее заинтересованных зон, различных в зависимости от локализации опухоли (табл.1).

Показанием к ней считаем первую стадию опухолевого процесса. Проводится она для расширенной биопсии и сопровождается срочным цито- и гистологическим исследованием всех групп удаленных лимфоузлов средостения и корня легкого. При обнаружении или подозрении на метастазы в лимфоузлы корня любого уровня операция расширяется до субтотальной лимфаденэктомии, при которой удаляется независимо от локализации опухоли клетчатка с ипсилатеральными лимфоузлами справа среднего медиастинального ложа (2,3,4,7,8,9), слева среднего и переднего ложа (2,4,5,6,7,8,9,3а). Под подозрением на метастазы мы понимаем не только неуверенное

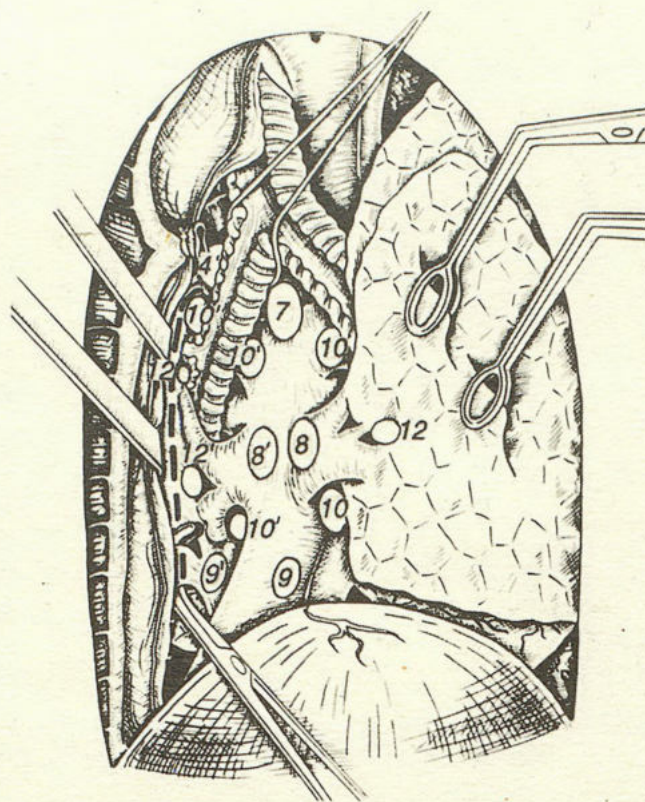


Рис.3. Первый этап медиастинальной лимфаденэктомии справа. Проекция лимфоузлов, подлежащих удалению в составе нижнего клетчаточного блока.

заключение цитолога и гистолога, но и макроскопическую оценку оперирующего хирурга, даже если она противоречит данным срочного морфологического исследования. В случае обнаружения метастазов в любом из лимфоузлов средостения или подозрения на них показана тотальная лимфаденэктомия справа среднего и по показаниям (при наличии пальпируемых лимфоузлов) переднего ложа, слева среднего и переднего ложа.

Техника тотальной медиастинальной лимфаденэктомии справа

Из боковой торакотомии в 5-м межреберье производится линейное рассечение медиастинальной плевры с средостенным фасциальным листком от купола до диафрагмы кпереди от блуждающего нерва с обхватом корня легкого (рис.2, а). Пересекается дуга непарной вены. Клетчатка с лимфоузлами удаляется отдельными блоками. Клетчаточные блоки отслаиваются от фасциальных футляров внутригрудных органов без повреждения последних, преимущественно тупым мануальным путем в границах описанных клетчаточных пространств. Применение острой препаровки часто ведет к повреждению нежных фасциальных футляров. В первую очередь удаляется нижний блок, состоящий из клетчатки среднего ложа ниже корины. После полного отделения фасциального футляра пищевода от удаляемой клетчатки задний контрлатеральный медиастинальный листок плевры с подплевральной фасцией и ветвями левого вагуса сдвигается с элементов корня левого

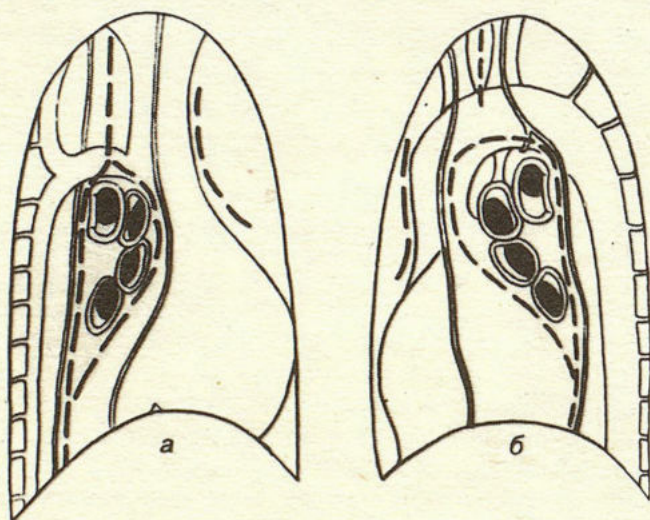


Рис.2. Линии рассечения медиастинальной плевры при средостенной лимфаденэктомии. А — при операции справа, Б — при операции слева.

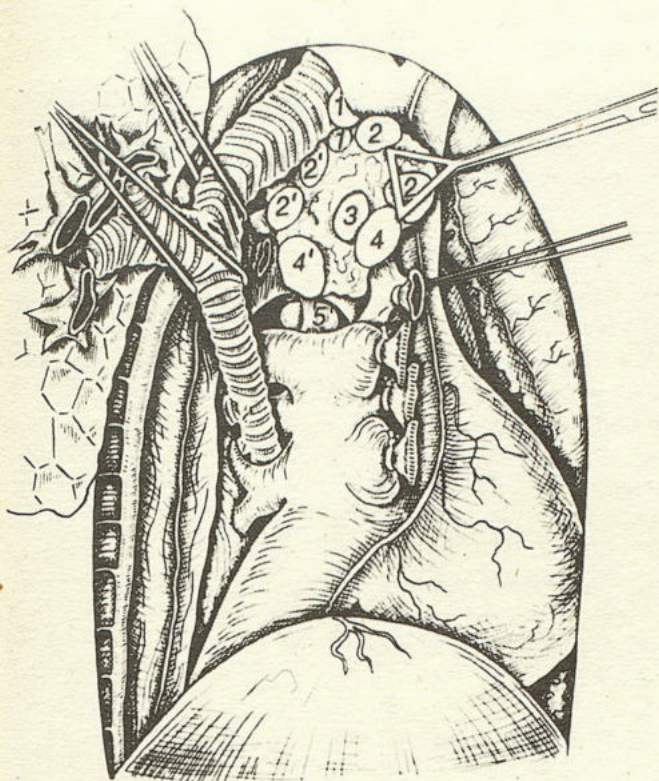


Рис.4. Второй этап медиастинальной лимфаденэктомии справа. Удаление верхнего клетчаточного блока.

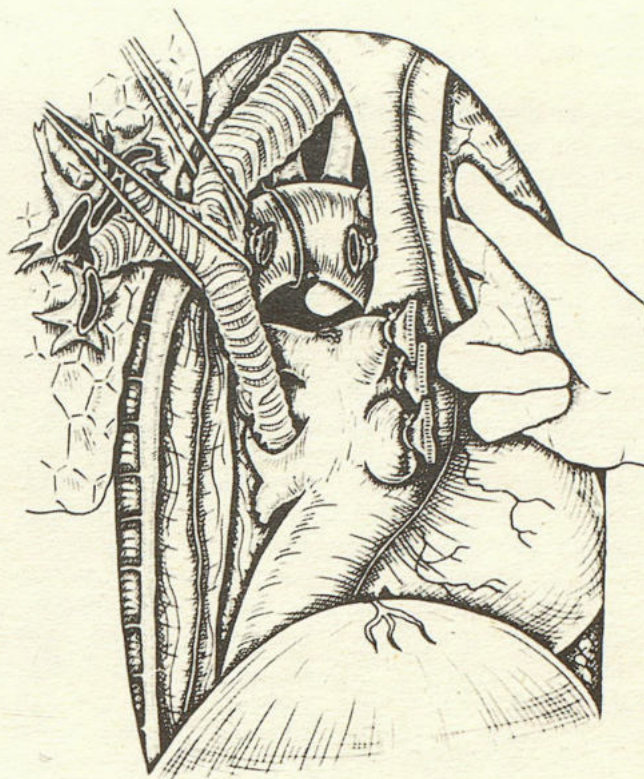


Рис.6. Третий этап медиастинальной лимфаденэктомии справа. Мануальная мобилизация переднего клетчаточного блока.

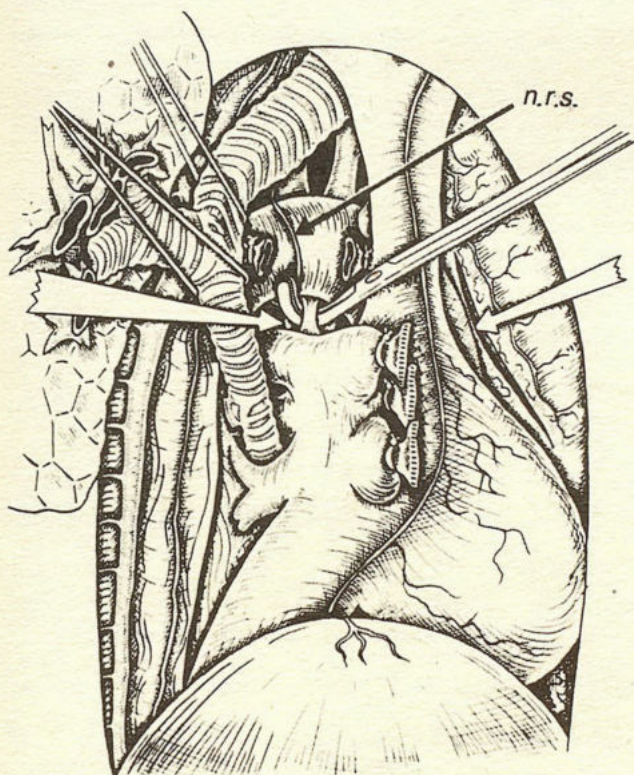


Рис.5. Доступ для третьего этапа медиастинальной лимфаденэктомии справа. Удаление верхнего клетчаточного блока.

легкого до легочной ткани, при этом частично расслаивается и контрлатеральная легочно-диафрагмальная связка, лимфоузлы которой, как и прикорневые лимфоузлы противоположного легкого, становятся доступны (рис.3). При затруднении в удалении прикорневых лимфоузлов противоположного легкого можно расщепить с порционным лигированием контрлатеральный медиастинальный плеврофасциальный листок (пунктирная линия на рис.3), что требует в заключение раздельного дренирования плевральных полостей и ушивания обоих плеврофасциальных мешков. Вскрытие ретротрахеального ложа производится лишь в проекции бифуркации трахеи на небольшом протяжении (около 2 см). Удаление верхнего блока, состоящего из клетчатки среднего ложа выше корины, удобнее производить после пересечения сосудов легкого, что позволяет при отведении бифуркации за держалки, проведенные вокруг нижней части трахеи и левого главного бронха (рис.4), осуществить визуальный контроль за удалением контрлатеральных средостенных лимфоузлов и сохранностью левого возвратного нерва. Удаление переднего блока, состоящего из клетчатки переднего ложа, производится после пересечения боталловой связки (рис.5) из двух доступов — под дугой аорты и впереди от нее. Мануально за дугой аорты без вскрытия контрлатеральной плевры формируется туннель (рис.6), в котором тупо мобилизуется передний блок в составе 3а, 5', 6' лимфоузлов и вывихивается в один из медиастинальных доступов.

Тотальная медиастинальная лимфаденэктомия слева производится также тремя блоками с применением аналогичной техники. Медиастинотомический разрез слева прерывается над дугой аорты и ниже нее охватывает не только корень легкого, но и субаортальную зону до диафрагмального нерва (рис.2, б).

Закономерности внутригрудного метастазирования в зависимости от локализации опухоли отражает табл.2, из которой видно, что регионарными для правого легкого являются преимущественно лимфоузлы среднего ложа, а метастазирование в лимфоузлы переднего ложа у больных с резектабельными опухолями встречалось казуистически редко. Метастазов в лимфоузлы ретротрахеального ложа (Зр) нами не встречено ни разу на 802 операции. Регионарными для левого легкого являются лимфоузлы как среднего, так и переднего ложа. Удаление контрлатеральных средостенных и прикорневых лимфоузлов в случае нахождения метастазов в любом ипсилатеральном средостенном лимфоузле мы практикуем в течение 3 лет. Из 87 пациентов, оперированных за этот период с метастазами в лимфоузлы средостения, у 20 (23%) обнаружили метастазы в контрлатеральные прикорневые и/или средостенные узлы, причем дооперационное обследование у этих больных не давало повода подозревать такую рас-

пространенность процесса. У 14 из 20 больных с N3 имелись метастазы в 10' лимфоузлы, у 9 — в 4' и у 2 — в 2' лимфоузлы.

Пятилетняя выживаемость при монохирургическом лечении у больных немелкоклеточным раком составила 53% (при N0 — 70%, при N1 — 54%, при N2 — 33%), у больных с саркомой — 50%, с карциноидом — 100%. Из 10 прослеженных нами пациентов, выписанных из стационара после пневмонэктомии с видимостью полного удаления контрлатеральных метастатических лимфоузлов средостения и/или корня легкого, четверо умерли до года от метастазов, четверо живут более полугода и двое более года без признаков рецидива заболевания.

Общим почти для всех авторов, описывающих технику медиастинальной лимфаденэктомии, является уверенность в закономерном метастазировании рака по восходящему ипсилатеральному средостенному пути [1,2,5,6,9,10,12]. Нами встречены лишь единичные сообщения об удалении контрлатеральных средостенных и прикорневых лимфоузлов [3,15]. *T.Naruke et al.* [15] предполагали для этого производить дополнительную стернотомию. Несмотря на то, что представляемый нами материал слишком мал для определенных выводов, мы все же вправе предположить, что малоудов-

Т а б л и ц а 2

Частота метастазирования в различные группы ипсилатеральных внутригрудных лимфоузлов в зависимости от локализации первичной опухоли легкого по данным морфологического исследования

Локализация опухоли	Количество оперированных	Группы лимфоузлов по N.Martini et al. (1983)										
		1	2	3	3а	4	5—6	7	8	9	10	11—14
Правое легкое												
Верхняя доля	241	2 (0,8)	18 (7,5)	6 (2,5)	5 (2,1)	47 (19,5)		32 (13,3)	14 (5,8)	1 (0,4)	103 (42,7)	140 (58,1)
Средняя доля	20		2 (10)			1 (5)		4 (20)			7 (35)	13 (65)
Нижняя доля	94		4 (4,3)		1 (1,1)	11 (11,7)		19 (20,2)	13 (13,8)		31 (33)	50 (53,2)
Промежуточный бронх	47		5 (10,6)			9 (19,2)		15 (31,9)	14 (29,8)		37 (78,7)	37 (78,7)
Главный бронх	16		2 (12,5)			7 (43,8)		6 (37,5)	4 (25)		16 (100)	
Всего ...	418	2 (0,5)	31 (7,4)	6 (1,4)	6 (1,4)	75 (17,9)		76 (18,2)	45 (10,8)	1 (0,2)	194 (46,4)	240 (57,4)
Левое легкое												
Верхняя доля	251		16 (6,4)		12 (4,8)	58 (23,1)	25 (10)	44 (17,5)	20 (8)	2 (0,8)	125 (49,8)	166 (66,1)
Нижняя доля	118		4 (3,4)		1 (0,9)	24 (20,3)	5 (4,2)	30 (25,4)	19 (16)	1 (0,9)	60 (50,9)	78 (66,1)
Главный бронх	15		1 (6,7)		1 (6,7)	5 (33,3)	3 (20)	7 (46,7)	2 (13,3)		12 (80)	
Всего ...	384		21 (5,5)		14 (3,6)	87 (22,7)	33 (8,6)	81 (21,1)	41 (10,7)	3 (0,8)	197 (51,3)	244 (63,5)

П р и м е ч а н и е. В скобках — частота в процентах от числа оперированных с данной локализацией опухоли.

летворительные и непредсказуемые результаты хирургического лечения N2 процессов в значительной степени связаны с большой частотой невыявляемого дооперационным обследованием и интраоперационной ревизией в общепринятом объеме поражения контрлатеральных прикорневых и средостенных лимфоузлов. Мы также не можем на сегодня сказать из-за малого опыта и срока наблюдения за больными, может ли резекция легкого с удалением метастатических лимфоузлов, кодифицируемых как N3, дать не паллиативный, а радикальный эффект, но мы не исключаем такой возможности.

Из многочисленных модификаций медиастинальной лимфаденэктомии сегодня наибольшее распространение получили методики, включающие дополнительную агрессию в отношении непораженных опухолью соседних органов и структур, как то иссечение блуждающего и диафрагмального нервов [2,8,10,12], обширное или тотальное иссечение медиастинальной плевры [1,2,10,12,15]. Мы воздерживаемся от подобной агрессии, стремясь сохранить неповрежденными фасциальные футляры медиастинальных органов и нескрытыми неререгионарные фасциально-клетчаточные пространства. Полученные отдаленные результаты применения щадящей техники лимфаденэктомии на нашем материале не хуже, чем у авторов, использовавших скрупулезную скелетизацию органов средостения [15].

В ы в о д ы

1. Медиастинальная лимфаденэктомия при резекции легких по поводу злокачественных опухолей показана всем больным (способным перенести эту дополнительную хирургическую агрессию) не только с лечебной или профилактической целью, но и с целью уточнения распространенности процесса.

2. Объем лимфаденэктомии целесообразно индивидуализировать в зависимости от локализации опухоли, распространенности процесса, анатомических особенностей, а иногда и состояния больного.

3. При обнаружении или подозрении на метастазы в ипсилатеральные средостенные лимфоузлы целесообразна тотальная лимфаденэктомия по описанной нами методике, так как удаление следующего, свободного от метастазов лимфатического коллектора логично выполнять не только по направлению типичных восходящих путей лимфооттока, но также ретроградных нисходящих и поперечных средостенных путей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Атлас онкологических операций / Под ред. Б.Е.Петерсона, В.И.Чиссова, А.И.Пачеса. — М.: Медицина, 1987.
2. Бежан Л., Зитти Е.Гр. Резекции легких. Анатомические основы и хирургическая методика: Пер. с рум. — Бухарест: Изд-во АН Румынии, 1981.
3. Добровольский С.Р., Григорьева С.П. Комбинированные резекции в хирургии рака легкого // Хирургия. — 1992. — № 3. — С.12—17.
4. Елизаровский С.И., Кондратьев Г.И. Атлас. Хирургическая анатомия средостения. — М.: Медгиз, 1961.
5. Колесников И.С., Лыткин М.И. Хирургия легких и плевры. — Л.: Медицина, 1988.
6. Надь Д. Хирургическая анатомия грудной клетки: Пер. с венг. — Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1959.
7. Осипов Б.К. Хирургические вмешательства на средостении и его органах. — М.: Медгиз, 1953.
8. Павлов А.С., Пирогов А.И., Трахтенберг А.Х. Лечение рака легкого. — М.: Медицина, 1979.
9. Родионов В.В. Хирургия рака легкого. — М.: Медицина, 1970.
10. Рукосуев А.А. Показания к медиастинальной лимфаденодиссекции при хирургическом лечении больных раком легкого: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
11. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. — Т.2. — М.: Медицина, 1979.
12. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М.: Медицина, 1987.
13. Brock R.C. Bronchial carcinoma // Br. Med. J. — 1948. — Vol.2. — P.737—739.
14. Martini N., Mc Cormack P. Therapy of stage III (non metastatic disease) // Jemir. Oncol. — 1993. — Vol.10, № 1. — P.95—110.
15. Naruke T., Tomoyuki G., Ryosuke T., Keiichi Suemasu. The Importance of Surgery to Non-Small Cell Carcinoma of Lung with Mediastinal Lymph Node Metastasis // Ann. Thorac. Surg. — 1988. — Vol.46, № 6. — P.603—610.

Поступила 23.01.95.

А.А.Приймак, М.В.Шестерина, Б.М.Малиев

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ВО ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ

Московский НИИ туберкулеза Минздрава РФ

LASER THERAPY IN PHTYSIOPULMONOLOGY

A.A.Priymack, M.V.Shesterina, B.M.Maliev

Summary

Various techniques of use of low intensity lasers like helium-neon, semiconductive, and granate were elaborated as non-drug pathogenic remedy to increase the effectiveness of complex therapy in patients with destructive pulmonary tuberculosis.

The helium-neon laser was used endobronchially, intravenously, or acupuncturally in dependence on coupled or complicated pathology (non-specific endobronchitis, bronchial asthma). The semiconductive laser was used epicutaneously or endobronchially at the area of pathologic focus projection. The granate one was used epicutaneously at the area of large vessels. The elaborated techniques of laser therapy were used in complex treatment in 221 patients with destructive pulmonary tuberculosis.

The total effectivity of the treatment including combinations of sputum negativation cases and destruction caves closing was increased by laser phototherapy at 18—20% at the moment of dischargement. The same time, the courses of bacterioemission, destruction caves closing, and hospital treatment were restricted at 1.—1.5 months in average.

Резюме

С целью повышения эффективности комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких в качестве немедикаментозного патогенетического средства разработаны различные методики применения низкоинтенсивных лазеров, таких как гелий-неоновый, полупроводниковый и гранатовый.

В зависимости от сочетанной или осложняющей основной процесс патологии (неспецифический эндобронхит, бронхиальная астма) гелий-неоновый лазер применяли эндобронхиально, внутривенно или на акупунктурные точки; полупроводниковый лазер — на кожу, на область проекции патологического очага или эндобронхиально; гранатовый — на кожу, на область крупных сосудов.

Разработанные методики лазерной терапии использованы в комплексном лечении 221 больного деструктивным туберкулезом легких.

Общая эффективность лечения, оцениваемая в процентах, исходя из учета комбинации случаев негативации мокроты и закрытия полостей распада на момент выписки из стационара при использовании лазерной фототерапии, повышалась на 18—20%. Одновременно с этим сокращались сроки прекращения бактериовыделения, закрытия полостей распада и стационарного этапа лечения в среднем на 1,—1,5 месяцев.

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких остается одной из лидирующих проблем фтизиатрии. Разработанные схемы и режимы этиопатогенетической терапии по праву получили признание при решении проблемы. Однако все достижения в этой области обеспечивают излечение впервые выявленного легочного процесса лишь у 80—85% больных. Особенно затруднена терапия туберкулеза легких, сочетающегося с неспецифической бронхолегочной патологией, частота которой, особенно гнойных эндобронхитов, за последние годы выросла в 5 и более раз [6,12,14,]. Одним из путей решения проблемы является поиск новых методов, прежде всего немедикаментозных, направленных на коррекцию нарушений гомеостаза,

наблюдаемых при туберкулезе. В Московском НИИ туберкулеза Минздрава РФ в течение ряда лет проводятся исследования по определению целесообразности, возможности и эффективности использования в терапевтических целях у больных туберкулезом различного вида лазеров.

Уникальные свойства лазеров обеспечили им широкий диапазон применения в самых разнообразных областях науки и техники, в том числе в медицине.

В пульмонологии и фтизиатрии лазер длительное время использовали в хирургических целях, опираясь на несомненные его преимущества перед скальпелем [1—5,11].

Противовоспалительное действие низкоинтенсивных лазеров, их свойство стимулировать метаболические

процессы с мобилизацией общих защитно-приспособительных реакций организма, направленных на ликвидацию повреждения, привлекло наше внимание. В 80-е годы в институте были начаты исследования в этом направлении. В публикациях [7—10] обобщены наши первые результаты экспериментальных и лабораторных разработок по применению лазеров с терапевтической целью. В экспериментах на собаках были определены оптимальные режимы работы различных лазеров при применении их эндобронхиально, внутрисосудисто и на кожу: на область крупных сосудов, над проекцией легочного очага, в точках акупунктуры. Лабораторные исследования опровергли опасения о возможном стимулировании роста микобактерий туберкулеза (МБТ) под воздействием лазера; исследования доказали его ингибирующее влияние как на МБТ, так и неспецифическую флору.

Экспериментальные и лабораторные сведения стали основанием для применения лазерной фототерапии в клинике; полученные результаты кратко изложены в данной статье.

Под нашим наблюдением находились 355 больных, из них 268 с туберкулезом легких, 56 с бронхиальной астмой (БА) и 31 с другими формами ХНЗЛ (хронический обструктивный бронхит, бронхоэктатическая болезнь). Из 268 больных туберкулезом специфический процесс у 45 сочетался с БА, у 150 — с неспецифическим эндобронхитом катаральным (у 73) или гнойным (у 77); 12 человек имели фиброзные стенозы крупных бронхов II и III степени с выраженным склерозом легочной ткани.

Туберкулез легких в большинстве случаев был распространенным, деструктивным (у 92,2%); 87,3% больных выделяли МБТ. Меньший процент bacilлярных больных по сравнению с числом, имевших каверны, объяснялся противотуберкулезной терапией, проведенной им до поступления в институт.

Для эндобронхиального облучения (при наличии эндобронхита у больных туберкулезом, БА или сочетания этих процессов) использовали или расфокусированный луч углекислотного лазера "Скальпель-3" с приставкой для эндобронхиального лазерного излучения (бронхоскопия под наркозом жестким бронхоскопом), или низкоэнергетический гелий-неоновый лазер (ГНЛ) во время фибробронхоскопии под местной анестезией. Выбор вида лазера для эндобронхиального воздействия определялся характером эндоскопической картины при первом бронхоскопическом обследовании: при диагностировании у больного гнойного эндобронхита (ГЭ) применяли СО₂-лазер (длина волны 10,6 мкм, плотность мощности в зоне воздействия 3,6 Вт/см², время воздействия 1,5—2 мин на бронхи одного легкого), при катаральном (КЭ) — ГНЛ (ЛГ-III, длина волны 0,63 мкм, мощность на конце световода 10 мВт, время воздействия 3 мин). Облучение углекислотным лазером проводилось 1 раз в неделю, для излечения ГЭ требовалось не более 3—4 сеансов; при использовании ГНЛ облучение повторялось дважды в неделю, курс — для КЭ 4—5 сеансов.

Как показали наши исследования, при лазерном воздействии на слизистую оболочку наблюдалась поло-

жительная динамика не только воспаления бронхов, но и легочного процесса. Этот эффект вполне закономерен, так как доказанная нами и другими авторами быстрая ликвидация эндобронхитов при этих условиях ведет к нормализации функции бронхов, что не может не отразиться положительно на динамике легочной патологии. Помимо этого, поливалентное действие лазеров не могло не отразиться на улучшении гомеостаза.

По мере накопления опыта и результатов экспериментальных разработок мы использовали и другие методы воздействия на туберкулез легких различных лазеров:

1. Внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК, установка "ЛГН-203", мощность на конце световода 1 мВт, терапия 2 раза в нед, экспозиция 30 мин, курс лечения — 5 сеансов.

2. Накожное облучение сосудов (над локтевой или кубитальной венами, если они мало выражены — над областью запястья) гранатовым лазером (установка ЛТИ-407, генерирующая излучение в зеленом диапазоне спектра, длина волны 0,53 мкм, мощность 1 мВт, экспозиция 10 мин, курс лечения — 15 ежедневных сеансов, кроме субботы и воскресенья).

3. Накожное облучение с 3—4 полей над рентгенологической проекцией легочной патологией лазером "Узор" на арсенид-галлиевой основе, генерирующим в инфракрасной части спектра (длина волны 0,89 мкм, мощность 2 Вт, частота следования импульсов 80 Гц). Облучение повторялось 2 раза в нед, в среднем 5 процедур на курс, при распространенном процессе в легких число облучений увеличивалось до 7—9.

4. У больных БА, в том числе сочетающейся с туберкулезом легких, применяли лазеропунктуру, используя ГНЛ (ЛГ-III, мощность на конце световода 2 мВт, экспозиция на одну корпоральную точку акупунктуры 20 с, облучение ежедневно, всего 10—12 сеансов). Лазеропунктура у больных с указанной патологией сочеталась с эндобронхиальным облучением слизистой оболочки, в день бронхоскопии лазеропунктура не проводилась.

5. При фиброзных стенозах трахеи и бронхов был разработан комплексный подход для борьбы с этим недугом. Помимо традиционного выжигания при жесткой бронхоскопии фиброзной ткани излучением высокоэнергетического неодимового АИГ-лазера (мощность 50 Вт, короткие импульсы, 2—3 раза в неделю с интервалами в 5—7 дней), включали профилактические мероприятия по рестенозированию. Учитывая, что фиброзирование сопровождается резким повышением интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которому принадлежит ведущая роль в созревании коллагена — основного компонента фиброзной ткани, назначалась со 2—3-го дня после лазерной фотокоагуляции антиоксидантная терапия: ежедневные эндобронхиальные вливания 7,5% раствора тиосульфата натрия по 5,0 мл в течение 1 месяца с одновременным приемом α -токоферола по 600 мг внутрь или внутримышечно. Параллельно с этим 2 раза в неделю во время бронхоскопии под местной анестезией или под

наркозом проводили облучение участка дыхательного тракта, подвергнутого фотокоагуляции, красным светом низкоэнергетического ГНЛ мощностью 15 мВт в течение 3 мин. Количество облучений составляло 6—8 и определялось визуально нормализацией окраски слизистой оболочки трахеи и бронхов и отсутствием дефекта на месте воздействия высокоэнергетическим лазерным излучением.

Для определения целесообразности и эффективности включения лазерного облучения в комплексную терапию больных мы разделили их на две условные группы: основная (1-я) — в нее вошел 221 человек, в том числе 47 с БА (у 20 из них заболевание сочеталось с туберкулезом) и 31 с другими формами ХНЗЛ. Этим больным в комплексную терапию включалось лазерное излучение по различным методикам. Контрольную группу составили 134 больных, в том числе 55 с БА (26 из них с туберкулезом легких). Больные в обеих группах были репрезентативны по всем параметрам; базисная терапия как противотуберкулезная, так и при ХНЗЛ была традиционно одинакова. Все это обеспечивало возможность сопоставления полученных результатов.

Сопоставление полученных данных в динамике относительно состояния больных, инволюции легочного процесса и лабораторных показателей выявило, что результаты терапии внутри каждой группы зависели главным образом от характера туберкулеза легких (чем процесс распространенней, тем труднее достигался эффект), от осложнений или сопутствующей патологии и мало отличались от вида лазера и методики его применения. В то же время выявилось очевидное преимущество полученных данных у больных основной (1-й) группы перед аналогичными показателями пациентов контрольной (2-й) группы. Это проявилось прежде всего в инволюции клинических признаков бронхолегочной патологии (кашель, объем и трансформация мокроты, одышка, хрипы в легких и др.). Учитывая изложенное, мы сочли возможным представить итоговые показатели в сопоставлении лишь этих двух групп с указанием некоторых (недостовверных) различий достигнутого эффекта при применении разного вида лазера.

Мы убедились, что эндобронхиальная лазерная фототерапия позволила и достоверно сократить сроки излечения неспецифического эндобронхита ($0,99 \pm 0,1$ мес. и $2,58 \pm 0,3$ мес. соответственно в 1-й и 2-й группах), и получить лучшие результаты: клиническое излечение констатировано в 100,0% и 64,2% случаев, соответственно.

Бактериостатическое действие на МБТ лазерного излучения обусловило большую частоту негативации мокроты (от 100,0% до 92,4% в 1-й группе против 79,9% во 2-й) и уменьшение сроков ее достижения ($2,2 \pm 0,3$ и $3,2 \pm 0,4$ мес., соответственно). Отчетливо чаще и в более короткие сроки констатировано рассасывание инфильтративных и очаговых изменений; каверны закрывались в 88,4—81,7% против 73,5% соответственно, через $4,3 \pm 0,3$ мес. и $5,5 \pm 0,4$ мес.; в результате на 1,2—1,6 мес. сокращались сроки стационарного этапа лечения.

Общая эффективность лечения (сводный процентный показатель, оцениваемый исходя из учета комбинации случаев негативации мокроты и закрытия полостей распада на момент выписки из стационара) при использовании лазерной фототерапии повышалась на 18—20% за счет снижения частоты случаев отсутствия клинико-рентгенологической динамики.

Лазерная фототерапия в определенной степени нивелировала отрицательное влияние на динамику туберкулеза легких сочетанной патологии. Так, у больных туберкулезом и БА, вошедших в 1-ю группу, были достоверно меньше, чем во 2-й, сроки негативации мокроты ($2,3 \pm 0,5$ мес. и $4,18 \pm 0,4$ мес., соответственно) и закрытия легочных каверн ($4,2 \pm 0,8$ мес. и $7,0 \pm 1,2$ мес., соответственно).

Достоверно чаще в основной группе достигались эти результаты: прекращение бактериовыделения констатировано в 100% и 89% соответственно, закрытие каверны в 66,7% и 50,0% случаев сочетанной патологии. Комбинированная лазерная терапия обеспечивала у большего числа больных купирование бронхоспастического синдрома, достижение ремиссии БА, чем при ее отсутствии.

Больные с фиброзными стенозами крупных бронхов через 3—4 дня после реканализации отмечали уменьшение одышки и болей в грудной клетке. Непосредственные результаты у 3 больных мы расценили как отличные (полностью восстановился просвет бронха), у 5 — хорошие (просвет значительно расширился) и у 4 — удовлетворительные (степень стеноза уменьшилась). Выжигание фиброза и дальнейшая терапия, проведенная по ограничению рестенозирования, обеспечили стабильность расширения просвета бронхов.

Клинические данные, доказывающие эффект использования лазеров в комплексной терапии больных, подтверждались и лабораторными показателями.

Обследование больных до лечения выявило у всех достоверное повышение уровня спонтанного НСТ-теста до 311 ± 27 ед. (при норме 133 ± 11 ед., $p < 0,05$) и ЦИК до $88 \pm 9,7$ ед. (при норме $69,3 \pm 9,0$ ед., $p < 0,05$). Проведенная терапия привела к нормализации уровня ЦИК и достоверному, по сравнению с исходными значениями, снижению спонтанного НСТ-теста до 261 ± 26 ед. ($p < 0,05$). В контрольной группе эти изменения были недостоверны. При выписке из стационара уровень спонтанного НСТ-теста оставался повышенным в обеих группах наблюдения, а уровень ЦИК находился в пределах нормальных показателей.

Наши исследования далее показали, что у больных туберкулезом легких до лечения имело место ускорение реакций тромбообразования. Об этом свидетельствовало уменьшение времени реакции (r) до $6,0 \pm 0,4$ мин при норме $7,2 \pm 0,3$ мин ($p < 0,05$) и времени свертывания (K) до $2,9 \pm 0,3$ мин при норме $4,2 \pm 0,2$ мин ($p < 0,05$). Одновременно отмечено нарастание структурной свертываемости крови: повышение значений максимальной амплитуды (MA) до 49 ± 2 мм ($p < 0,05$) и площади ТЭГ за 15 мин (S_{15}) до 280 ± 15 ед. при норме 237 ± 9 ед. ($p < 0,05$). Изменения констант K и MA обусловили повышение сводных индексов: эластичности кровяного сгустка (E) до 112 ± 9 ед. при

норме 73 ± 5 ед. ($p < 0,05$), коагуляции (C_1) до $7,0 \pm 0,8$ ед. при норме $3,3 \pm 0,2$ ед. ($p < 0,05$) и тромбодинамического потенциала (ИТП) до 52 ± 9 ед. при норме 18 ± 3 ед. ($p < 0,05$). Наблюдалась гиперфибриногенемия ($4,45 \pm 0,30$ г/л при норме $2,37 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,05$).

У больных основной группы, в отличие от контрольной, уже через 1,5 мес комплексной терапии ускорения реакций тромбообразования не наблюдалось, нормализовалась также структурная свертываемость крови, отмечено лишь уменьшение времени свертывания до $3,4 \pm 0,3$ мин. ($p < 0,05$). Хотя концентрация фибриногена на этом этапе ($2,96 \pm 0,24$ г/л) превышала нормальные значения, однако была достоверно меньше, чем в контрольной группе ($3,86 \pm 0,29$ г/л). В процессе последующего лечения происходила дальнейшая нормализация показателей ТЭГ. При выписке из стационара оставалось лишь повышение C_1 до $4,7 \pm 0,6$ ($p < 0,05$). Концентрация фибриногена при выписке была нормальной в обеих группах.

Учитывая, что окислительно-антиоксидантная система является одним из наиболее важных факторов, поддерживающих гомеостатическую функцию легких [13], мы исследовали эту систему у наших больных. Реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по суммарному показателю — МДА, который оценивался в плазме и эритроцитах; одновременно изучалось содержание эндогенного альфа-токоферола (АТ).

Анализ полученных данных позволил убедиться, что состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) коррелировало с распространенностью специфического процесса в легких, тяжестью заболевания, характером воспалительного процесса в бронхах. Принимая во внимание основную задачу данной работы — определение эффекта лазерной фототерапии — и сопоставимость больных в исследуемых группах, мы приводим лишь средние показатели в зависимости от терапии (таблица).

Т а б л и ц а

Показатели МДА и АТ крови больных туберкулезом легких

Показатели	Норма	Основная группа		Контрольная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА в плазме	ммоль/мл $1,12 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$ $p_1 < 0,05$	$1,31 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$1,68 \pm 0,2$ $p_1 < 0,05$	
МДА в эритроцитах	$6,30 \pm 0,2$	$7,35 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$	$6,0 \pm 0,3$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$7,95 \pm 0,4$ $p_1 < 0,05$	$6,74 \pm 0,9$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АТ, мг/л	$34,02 \pm 3,5$	$23,10 \pm 2,5$ $p_1 < 0,05$	$32,0 \pm 1,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$15,8 \pm 2,6$ $p_1 < 0,05$	$21,1 \pm 2,9$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: p_1 — по сравнению с нормой, p_2 — по сравнению с показателями до лечения, p_3 — по сравнению с показателями в контрольной группе.

Как видно из таблицы, до лечения во всех группах наблюдения отмечались значительная мембранная дестабилизация и истощение антиоксидантной защиты. Так, содержание МДА в плазме и эритроцитах у всех больных было достоверно выше нормы, а уровень АТ в сыворотке крови достоверно снижен по сравнению с нормой. Лазерная фототерапия привела к значительному снижению интенсивности вне- и внутриклеточной липидной перекисидации в крови и достоверному повышению АОЗ.

Особый интерес, полагаем, представляют сведения о результатах применения лазера при таких тяжелых процессах, какими являются туберкулез и БА.

Сопоставление результатов обследования до и после лечения у больных с БА и туберкулезом легких и БА убедительно доказало, что в первом случае нарушения гомеостаза были заметно большими. Даже интенсивная комплексная терапия с включением лазера, хотя и обеспечивала определенное преимущество, тем не менее полностью преодолеть это отрицательное влияние нам не удалось.

Так, исследование системы ПОЛ/АОЗ показало следующее. Для более четкого определения влияния сочетанности процессов на эти показатели мы разделили больных на четыре группы: 1-я — 27 больных с БА, 2-я — 20 больных туберкулезом легких и БА; в комплексном лечении больных этих двух групп использовали лазеротерапию. В лечении 29 больных БА (3-я группа) и 26 больных сочетанной патологией (4-я группа) лазерное облучение не применялось. 3-я и 4-я группы были контрольными соответственно к 1-й и 2-й. Как показали результаты исследования, до лечения содержание МДА в плазме и эритроцитах было выше, а АТ ниже нормы у всех больных. Однако активный туберкулез при БА ощутимо углублял дисбаланс в системе: у больных 2-й и 4-й групп уровень МДА в плазме и эритроцитах равнялся $1,56 \pm 0,05$ и $8,96 \pm 0,33$ ммоль/мл соответственно; в 1-й и 3-й — $1,36 \pm 0,06$ и $7,29 \pm 0,31$ ммоль/мл ($p < 0,05$ по сравнению с нормой — $1,12 \pm 0,05$ и $6,3 \pm 0,21$ ммоль/мл); содержание АТ было соответственно $13,1 \pm 2,6$ и $21,3 \pm 2,3$ мг/л ($p < 0,05$ по сравнению с нормой — $34,02 \pm 3,5$ мг/л). Эти показатели, исследованные в динамике, зависели и от лечения, и от заболевания. Так, у больных БА (1-я группа) значительно ($p < 0,05$ по сравнению с нормой) уменьшился уровень МДА в плазме ($1,22 \pm 0,05$ ммоль/мл) и эритроцитах ($6,46 \pm 0,21$), повысился уровень АТ ($p < 0,05$). При сочетанном заболевании (2-я группа) показатели улучшились до субнормальных: МДА до $1,39 \pm 0,06$ ммоль/мл в плазме, $7,21 \pm 0,35$ в эритроцитах и АТ до $22,3 \pm 2,5$ мг/л. В контрольных группах (3-я и 4-я) заметная динамика после лечения отсутствовала ($p > 0,05$): МДА в плазме — $1,33 \pm 0,05$ и $1,54 \pm 0,04$ ммоль/мл соответственно, в эритроцитах $7,19 \pm 0,20$ и $8,44 \pm 0,4$; АТ — $23,1 \pm 2,3$ и $15,5 \pm 2,4$ мг/л соответственно. Как видно из приведенных данных, лучшие результаты показателей ПОЛ/АОЗ были достигнуты у больных БА, в комплексной терапии которых использовался лазер; худшие — констатированы у больных

с сочетанной патологией, получавших традиционную терапию.

Экспериментальные и клинические наблюдения, которые мы не могли полностью изложить в статье, дали нам возможность убедиться в эффективности включения в комплексную терапию больных туберкулезом лазерного излучения, соблюдая, однако, два правила:

- Начинать лазерную фототерапию после окончания комплексного обследования вновь поступившего больного или после планового обследования больного, уже находящегося на лечении, оказавшемся недостаточно эффективным.
- Проведение лазерной фототерапии возможно только на фоне лечения 3—4 противотуберкулезными препаратами. Начинать следует одновременно (накожное облучение циркулирующей крови) или спустя 1—1,5 мес. после начала лечения противотуберкулезными препаратами (при применении других методик). Эффективность каждого вида лазера, из использованных нами, оказалась примерно одинаковой. Поэтому мы склонны рекомендовать при выборе вида лазера и методики его применения исходить из возможностей медицинского учреждения и квалификации врача.

Однако совершенно очевидно, что при наличии у больных туберкулезом неспецифического эндобронхита необходимо подключать эндобронхиальную лазерную терапию до ликвидации воспаления слизистых оболочек бронхов; при сочетании туберкулеза легких с БА облучение лазером слизистых оболочек следует подкреплять лазерной акупунктурой. Не вызывает

сомнения, что при наличии гранатового лазера (ЛТИ-407) накожное облучение крупных сосудов предпочтительней инвазивного внутрисосудистого облучения крови. При этом исключена возможность возникновения тромбозов и эндовазкулитов, внесения в сосуды инфекции, исключена потребность в одноразовых шприцах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М., Добкин В.Г., Голубенко Ю.В. и др. // Средства и методы квантовой электроники в медицине.— М., 1976.— С.53—56.
2. Башилов В.П., Внуков А.И. // Актуальные проблемы современной клинической хирургии.— Чебоксары, 1981.— С.41—42.
3. Бирюков Ю.В., Самохин А.Я., Русаков М.А., Герусов М.Ю. // Вестн. АМН СССР.— 1987.— № 5.— С.69—74.
4. Богущ Л.К., Добкин В.Г. // Применение новых технических средств в грудной хирургии.— Алма-Ата, 1983.— С.45—49.
5. Кабанов А.Н., Козлов К.К., Педдер В.В. и др. // Грудная хир.— 1987.— № 4.— С.54—58.
6. Келеберда К.Я. // Пробл. туб.— 1982.— № 11.— С.19—23.
7. Малиев Б.М., Калюк А.Н. // Труды Моск. НИИ туберкулеза МЗ РСФСР.— 1986.— Т.106.— С.75—78.
8. Малиев Б.М., Шестерина М.В., Калюк А.Н., Хайтун А.А. // Там же.— 1987.— Т.110.— С.58—62.
9. Приймак А.А., Шестерина М.В., Миницер И.И. и др. // Современные тенденции развития медицинского приборостроения.— М., 1986.— С.87—88.
10. Приймак А.А., Шестерина М.В., Миницер И.И. и др. // Пробл. туб.— 1986.— № 1.— С.57—59.
11. Скобелкин О.К., Брехов Е.И., Башилов В.П., Пархоменко Ю.Г. // Хирургия.— 1979.— № 2.— С.88—93.
12. Филиппов В.П. // Пробл. туб.— 1982.— № 2.— С.15—18.
13. Чучалин А.Г. // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.4—7.
14. Шестерина М.В., Соловьева И.П., Ким А.Ч. и др. // Пробл. туб.— 1983.— № 1.— С.21—24.

Поступила 16.04.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-002.2-085.849.19.032.233+616.24-091

В.В.Полосухин, С.М.Егунова, С.Г.Чувакин, А.П.Бессонов

ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ: МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Торакальный лазерный центр, г.Новосибирск

ENDOBRONCHIAL LASER THERAPY OF CHRONIC INFLAMMATORY PULMONARY DISEASES: THE MORPHOLOGIC STUDY

V.V.Polosukhin, S.M.Egunova, S.G.Chuvakin, A.P.Bessonov

Summary

Before and after endobronchial laser therapy, 235 biopsies of mucosa from large bronchi and 561 samples of bronchial alveolar lavage (BAL) were studied in patients with chronic inflammatory pulmonary processes. It was shown that proliferative and metabolic processes in the damaged epithelium were induced by endobronchial treatment with helium-neon laser. The laser treatment repaired the structure of transitional forms and cells differentiation on ciliary and goblet cells with normal ultrastructure. The percentage increase of macrophage

count and decrease of neutrophil count were noted in BAL fluid. Induction of metabolic and proliferative activity of alveolar macrophages was revealed by the radioautography study.

It was concluded, on a base of morphologic changes in lungs, that the clinical effect of laser therapy in chronic inflammatory pulmonary process is based on regeneratorial plastic reaction stimulation.

Резюме

Изучено 235 биоптатов слизистой оболочки крупных бронхов и 561 образец бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с хроническими воспалительными процессами в легких в динамике эндобронхиального лазерного воздействия. Показано, что при эндобронхиальном лечении гелий-неоновым лазером индуцируются пролиферативные и метаболические процессы в поврежденном эпителии, который, пройдя ряд переходных форм, восстанавливает строение и дифференцировку на реснитчатые и бокаловидные клетки с нормальной ультраструктурой. Происходят значительные количественно-качественные изменения в клеточном составе БАЛ-жидкости: процентное увеличение количества макрофагов и снижение числа нейтрофилов. С помощью радиоавтографического исследования выявлена индукция метаболической и пролиферативной активности альвеолярных макрофагов.

На основании морфологических изменений легких сделан вывод о том, что в основе клинического эффекта лазерной терапии хронических воспалительных процессов в легких лежит стимуляция регенераторно-пластических реакций.

Низкоэнергетическое лазерное излучение находит все более широкое применение в медицине [5,15], в том числе и в пульмонологии [2,14]. В последние годы лазерное облучение с успехом применяется в сочетании с бронхоскопической техникой [3,9]. Однако вопросы восстановительного морфогенеза, лежащего в основе клинического эффекта лазерной терапии, не разработаны.

Целью данной работы является анализ структурно-метаболических изменений, происходящих в крупных бронхах и респираторном отделе при заболеваниях легких различного генеза под действием эндобронхиального лазерного облучения.

Обследовано 150 мужчин и 21 женщина в возрасте 23—63 лет, у которых на основании клинико-рентгенологического исследования в 26 случаях диагностированы острые абсцессы, в 39 — хронические абсцессы, в 18 — гангренозные абсцессы, в 28 — хронические пневмонии и в 60 — фиброзно-кавернозная форма туберкулеза легких.

В 131 наблюдении, наряду с общепринятым курсом терапии, проводили бронхоскопии с рассеянным облучением бронхов гелий-неоновым лазером ЛГ-75, излучающим в непрерывном режиме свет с длиной волны 632,8 нм и мощностью светового потока на конце световода 3 мВт. Количество сеансов определялось терапевтическим эффектом и варьировало от 2 до 6 при экспозиции 3—5 мин. Контрольную группу составили 40 человек с аналогичными заболеваниями легких, которым проводили противовоспалительное лечение без лазерной терапии.

У всех обследуемых больных производили бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Получено и проанализировано 412 бронхоальвеолярных смывов (БАС) от 131 пациента в динамике эндобронхиальной лазерной терапии и 70 БАС от 40 пациентов контрольной группы. Кроме того, у 25 больных с инфекционно-деструктивными заболеваниями легких в процессе эндобронхиальной лазерной терапии получено 89 смывов из малопораженных, прилежащих к очагу поражения

сегментов. У 99 больных производили щипцевые биопсии долевых и сегментарных бронхов. В динамике лазерной терапии проанализировано 187 биопсий от 75 пациентов, в динамике традиционной терапии — 48 биопсий от 24 пациентов.

Забор материала осуществляли по описанной ранее методике [4]. Большую часть биопсии фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. В БАС определяли общее число клеток (цитоз) и подсчитывали цитогамму на мазках, окрашенных по методу Паппенгейма—Крюкова. Данные выражали в абсолютных числах в пересчете на 1 л и обрабатывали статистически с использованием парного критерия Вилкоксона. Часть биоптата и лаважного осадка фиксировали в 4% растворе параформальдегида и в 1% растворе четырехоксида осмия, заливали в смесь эпона и аралдита. В каждом случае готовили парафиновые полутонкие и ультратонкие срезы. Полутонкие срезы окрашивали азуром П, ультратонкие — контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. В 14 случаях часть лаважного осадка и фрагменты бронхиальных биопсий размерами не более 1 мм³, не подвергая фиксации, инкубировали в среде 199, содержащей ³H-уридин или ³H-тимидин. По методике [11] готовили радиоавтографы полутонких срезов.

В качестве основы для оценки патологических процессов в крупных бронхах была использована классификация ультраструктурных изменений бронхиального эпителия при хронических воспалительных заболеваниях легких [6]. С описанными изменениями покровного эпителия были связаны данные радиоавтографического исследования, что позволило по уровню синтеза РНК или ДНК оценить метаболическую и пролиферативную активность бронхиальных эпителиоцитов и клеток подлежащей стромы.

В первой (I) группе наблюдений, согласно классификации Г.И.Непомнящих (1979), покровный эпителий имел структурные признаки многорядного цилиндрического с сохранением целостности реснитчатого аппарата. Инкубация тканевых образцов с ³H-уридином

Таблица 1

Радиоавтографический анализ синтеза РНК и ДНК в бронхиальном эпителии и эндотелиоцитах кровеносных капилляров слизистой оболочки бронхов при эндобронхиальной лазерной терапии хронических воспалительных заболеваний легких ($M \pm m$)

Формы изменения эпителия	Индекс метки, %		
	До воздействия	6—8 суток	Свыше 20 суток
Бронхиальные эпителиоциты			
I ($n=3$)	60,3±4,8		
	1,38±0,08		
II—III ($n=8$)	68,3±4,2	73,2±5,2	
	2,34±0,59*	3,84±0,48**	
IV-метаплазия ($n=5$)	38,5±4,0*	72,9±5,6**	90,8±4,4**
	8,41±0,87*	3,98±0,24**	2,78±0,73
IV-атрофия ($n=4$)	33,9±6,6*	77,3±6,0**	
	0,92±0,08*	3,58±0,32**	
Эндотелиоциты кровеносных сосудов			
I ($n=3$)	61,3±3,7		
	—	—	—
II—III ($n=8$)	78,6±2,5*	98,5±0,4**	
	—	—	—
IV-метаплазия ($n=5$)	46,9±4,4*	98,3±0,3**	99,8±0,1**
	—	—	—
IV-атрофия ($n=4$)	36,9±2,6*	97,9±0,4**	99,8±0,1**
	—	—	—

Примечание. В числителе индекс метки при инкубации с ^3H -уридином, в знаменателе — с ^3H -тимидином. Различия достоверны ($p < 0,05$): звездочка — между I и последующими формами изменений бронхиального эпителия; две звездочки — до облучения и после облучения.

или ^3H -тимидином показала включение метки в эпителиоциты, эндотелиоциты и клетки стромы (табл. 1).

Вторая (II) форма изменений отражала признаки альтерации реснитчатых эпителиоцитов и гиперплазии бокаловидных glandулоцитов. В покровном эпителии при третьей (III) форме ультраструктурных нарушений преобладали признаки повреждения эпителиоцитов (рис. 1). Стадия гиперсекреции бокаловидных glandулоцитов сменялась их дегенерацией, в результате чего их количество и секреторная функция были снижены. Реснитчатый аппарат разрушался почти полностью.

При оценке пролиферативной и метаболической способности бронхиальных эпителиоцитов полученные параметры при второй и третьей формах были объединены, так как их значения были достаточно близкими и отражали нарастание состояния бронхиального эпителия в сравнении с первой формой (см. табл. 1). Очевидно, что в условиях хронического воспаления и в связи с

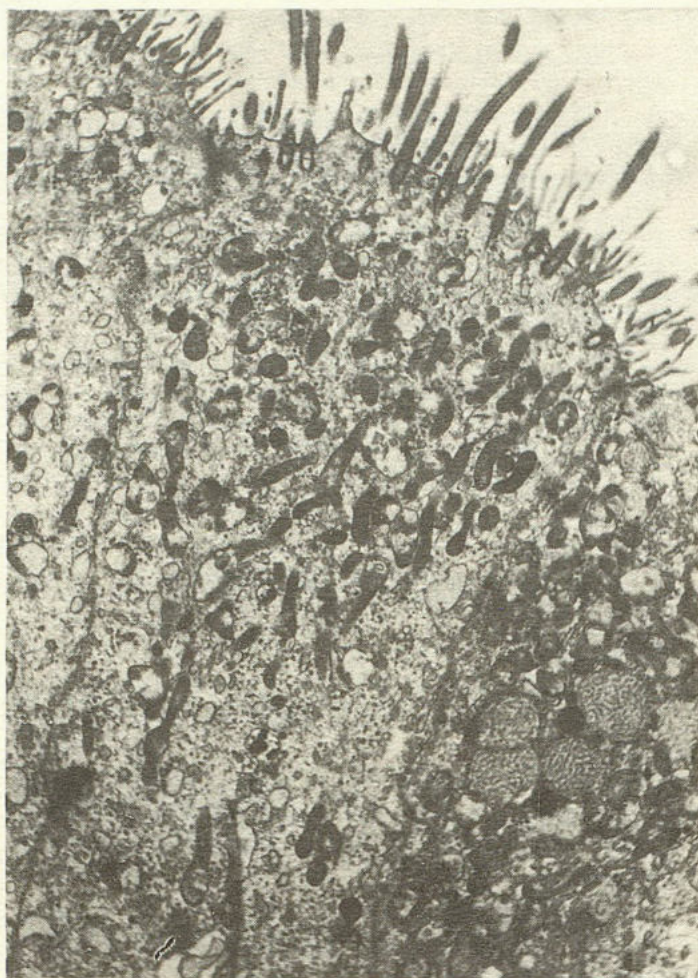


Рис. 1. Альтерация реснитчатого аппарата, частичная деструкция митохондрий и вакуолизация цитоплазматической сети реснитчатых эпителиоцитов. Электронограмма. Ув. 3300.

этим длительного “раздражения” бронхиальной стенки многие клеточные элементы переходят на режим повышенного метаболизма. Это одновременно с пролиферативными реакциями компенсирует дефицит клеток, возникающий в результате их повреждения и гибели.

Наблюдения, в которых отмечалось изменение дифференцировки покровного эпителия, были отнесены к четвертой форме (IV). В этих случаях бронхиальный эпителий подвергался либо атрофии с формированием уплощенного одно-двурядного эпителиального пласта, либо метаплазии в многослойный плоский. Радиоавтографический анализ бронхиальных биоптатов показал, что наблюдаемое повышение метаболической активности эпителиоцитов при второй и третьей формах изменений сменяется ее угнетением (см. табл. 1). Вероятно, наступающее истощение структурно-метаболических резервов клеток приводит в конечном итоге к изменению дифференцировки покровного бронхиального эпителия, направленному на минимизацию функций, но с сохранением основной (опорной) функции. При этом существенно снижалась интенсивность метаболизма эндотелиоцитов и перикапиллярных клеток, обычно являющихся пластически активной зоной стромы.

Цитологическая характеристика бронхоальвеолярных смывов при эндобронхиальной лазерной терапии хронических воспалительных заболеваний легких ($M \pm m$)

Характер патологического процесса в легких	Основные представители клеточного состава бронхоальвеолярных смывов	Абсолютные числа клеточного состава бронхоальвеолярных смывов ($10^6/\text{л}$)		
		До воздействия	После воздействия	
			6—8 сут	свыше 30 сут
Острый абсцесс $n=20$	нейтрофилы	708,5 $\pm$ 54,1	448,1 $\pm$ 17,7*	212,9 $\pm$ 25,8*
	макрофаги	29,8 $\pm$ 3,3	60,5 $\pm$ 7,9*	59,4 $\pm$ 8,2*
	эозинофилы	12,7 $\pm$ 1,6	8,4 $\pm$ 1,1*	5,2 $\pm$ 0,9
	лимфоциты	8,4 $\pm$ 1,1	10,2 $\pm$ 1,1	6,7 $\pm$ 1,0
Гангренозный абсцесс $n=18$	нейтрофилы	1153,7 $\pm$ 103,6	619,9 $\pm$ 45,9*	280,9 $\pm$ 38,9*
	макрофаги	10,2 $\pm$ 2,3	36,1 $\pm$ 5,0*	66,1 $\pm$ 12,1*
	эозинофилы	9,4 $\pm$ 2,4	10,7 $\pm$ 2,3	5,5 $\pm$ 1,5
	лимфоциты	15,2 $\pm$ 2,8	14,1 $\pm$ 2,2	14,0 $\pm$ 2,6
Хронический абсцесс $n=26$	нейтрофилы	930,9 $\pm$ 70,8	538,5 $\pm$ 37,9*	326,8 $\pm$ 38,3*
	макрофаги	21,8 $\pm$ 3,3	47,1 $\pm$ 5,8*	47,6 $\pm$ 9,0*
	эозинофилы	13,4 $\pm$ 2,2	8,4 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 1,3*
	лимфоциты	11,9 $\pm$ 1,8	11,6 $\pm$ 1,4	7,3 $\pm$ 1,3*
Хроническая пневмония $n=27$	нейтрофилы	660,9 $\pm$ 60,6	594,3 $\pm$ 45,7*	417,3 $\pm$ 49,7*
	макрофаги	20,4 $\pm$ 2,9	43,0 $\pm$ 6,1*	49,7 $\pm$ 5,9*
	эозинофилы	9,0 $\pm$ 2,0	8,0 $\pm$ 1,1*	4,5 $\pm$ 1,6*
	лимфоциты	9,2 $\pm$ 1,3	11,9 $\pm$ 1,3	12,5 $\pm$ 3,1
Малопораженный сегмент $n=25$	нейтрофилы	332,9 $\pm$ 27,5	243,7 $\pm$ 20,9*	137,1 $\pm$ 21,0*
	макрофаги	54,6 $\pm$ 8,3	69,0 $\pm$ 5,4*	120,0 $\pm$ 15,2*
	эозинофилы	6,4 $\pm$ 1,1	8,1 $\pm$ 0,9	4,7 $\pm$ 0,9
	лимфоциты	15,3 $\pm$ 2,0	13,9 $\pm$ 1,2	13,4 $\pm$ 2,9
Туберкулез легких $n=40$	нейтрофилы	468,5 $\pm$ 33,7	281,2 $\pm$ 25,7*	215,6 $\pm$ 28,6*
	макрофаги	32,0 $\pm$ 4,9	41,3 $\pm$ 5,6	49,3 $\pm$ 8,3*
	эозинофилы	4,3 $\pm$ 1,0	6,7 $\pm$ 2,2*	2,2 $\pm$ 0,6
	лимфоциты	15,2 $\pm$ 1,9	11,2 $\pm$ 1,3*	6,6 $\pm$ 1,5*

Примечание. Звездочка — достоверность различий ($p < 0,05$) до и после облучения лазером.

Анализ пролиферативной реакции эпителия показал, что по мере нарастания воспалительных проявлений хронического бронхита возможны два варианта перестройки покровного эпителия. Первый сопровождается снижением пролиферативной активности бронхиального эпителия, что приводит к атрофии с формированием одно-двурядного эпителиального пласта. Второй сопровождается увеличением пролиферативной способности, что приводит, в конечном итоге, к метаплазии в многослойный плоский эпителий (см. табл.1).

Наиболее часто определяемыми изменениями в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов были склероз и полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация в сочетании с острыми и хроническими нарушениями гемодинамики.

В бронхах, подвергавшихся действию лазера, через 6—8 суток выявлены значительные изменения эпителия и подлежащей стромы. Для эпителия в эти сроки наиболее характерна резкая гиперплазия базальных клеток с формированием акантотических выростов. Базальные клетки располагались в несколько рядов, дифференцировка на типичные клеточные элементы

отсутствовала. Такая структура бронхиального эпителия рассматривалась как ложная метаплазия и определялась как временное, транзитное, состояние (рис.2, а).

В собственной пластинке слизистой оболочки в эти сроки наблюдалась выраженная гиперемия, сопровождающаяся лейкостазом (рис.2, б) и трансэндотелиальной миграцией лейкоцитов в периваскулярную ткань. Нередко отмеченные изменения в дальнейшем сопровождались пролиферацией кровеносных капилляров и формированием очагов грануляционной ткани, распространенность которых определялась выраженностью склеротических изменений до лазерной терапии.

Радиоавтографическое исследование в эти сроки показало увеличение метаболической активности эпителиоцитов, эндотелиоцитов и клеток стромы (рис.3). Характер пролиферативной реакции эпителия был различным. Если до лазерной терапии бронхиальный эпителий имел строение многорядного цилиндрического или с элементами атрофии, то через 6—8 суток после лазерного воздействия индекс метки с ^3H -тимидином увеличивался почти вдвое. В наблюдениях, где в первичной биопсии была зафиксирована метаплазия

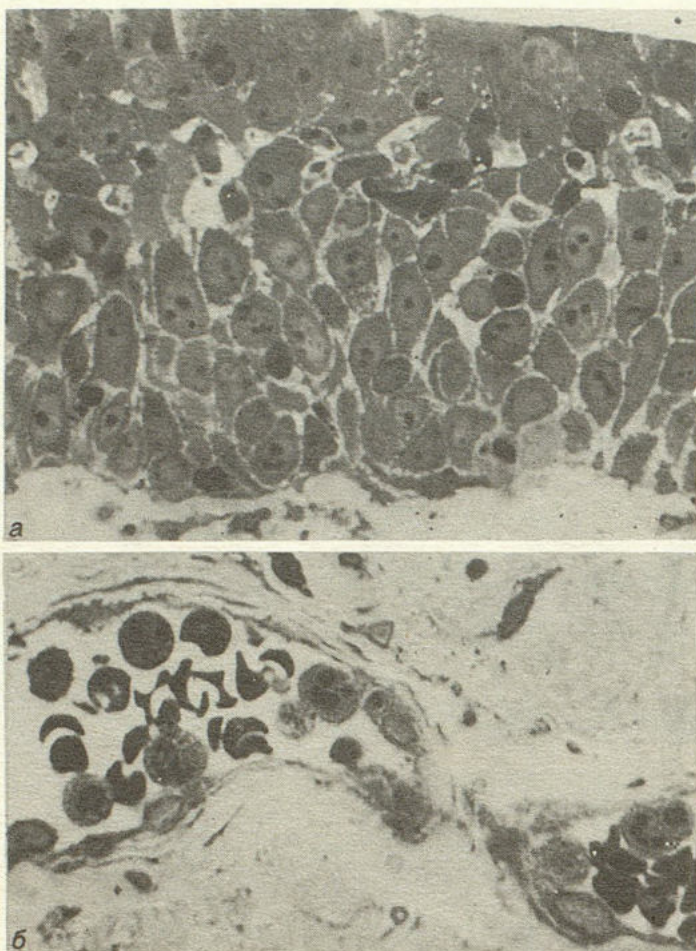


Рис.2. Тканевая реакция на лазерное воздействие.

а — ложно метаплазированный бронхиальный эпителий. Полутонкий срез. Окраска азуром П. Ув. 1000; б — полнокровие и лейкоцитоз в слизистой оболочке. Полутонкий срез. Окраска азуром П. Ув. 1000.

эпителия в многослойный плоский, он, наоборот, снижался с $8,01 \pm 1,37\%$ до $4,31 \pm 0,38\%$ (см. табл.1). Сходные цифры 3,84; 3,98 и 3,58% соответствовали структуре переходного, или ложно метаплазированного, эпителия. В эти же сроки единичные эндотелиоциты и перicyты также включали ^3H -тимидин.

Изменения эпителия и подлежащей ткани слизистой оболочки сохранялись различное время, но в целом через месяц после воздействия уменьшались гиперемия и лейкодиapedез, снижалась степень воспалительно-клеточной инфильтрации. При этом менялся качественный состав инфильтрата — появлялось много фибробластов с ультраструктурными признаками клеток с активной белоксинтетической функцией и высоким уровнем включения ^3H -уридина. Затем обнаруживались коллагеновые волокна, формирующие тонкие нежные пучки и постепенно замещающие очаги грануляций и воспалительные инфильтраты (рис.4).

Синхронно с затиханием воспалительной реакции в строме происходила перестройка покровного бронхиального эпителия. Эпителиоциты, проходя стадию выраженной гиперплазии, принимали вид переходного эпителия, после чего возникала нормальная диффе-

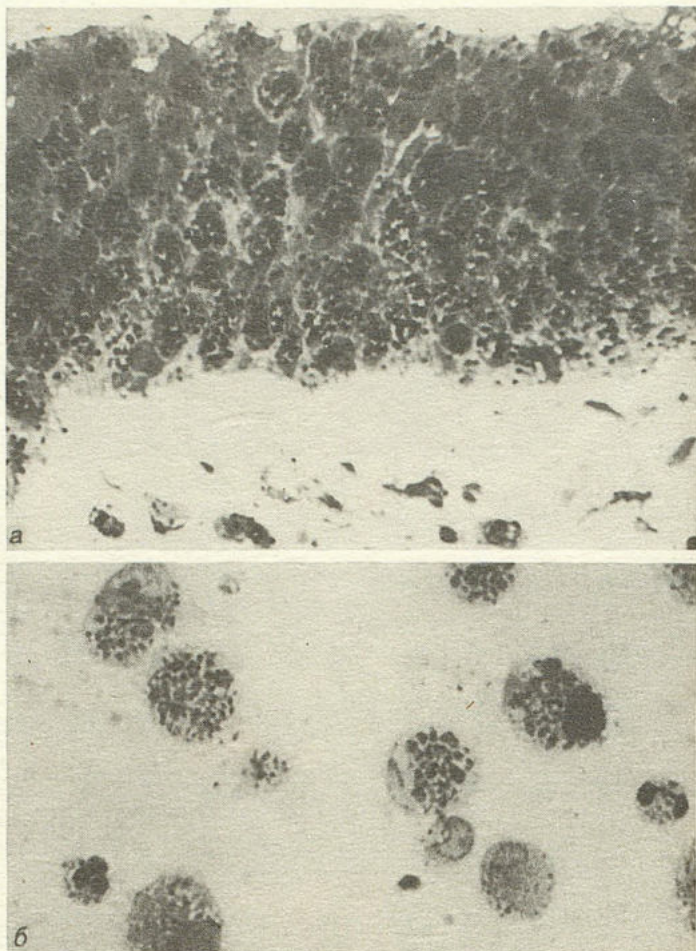


Рис.3. Радиоавтографическое исследование бронхиальных биопсий и бронхоальвеолярных смывов.

а — интенсивный синтез РНК в клетках ложно метаплазированного бронхиального эпителия. Полутонкий срез. Инкубация с ^3H -уридином. Окраска азуром П. Ув. 1000; б — синтез ДНК в альвеолярном макрофаге. Полутонкий срез. Инкубация с ^3H -тимидином. Окраска азуром П. Ув. 1000.

ренцировка его в многорядный реснитчатый эпителий, ультраструктура бокаловидных и реснитчатых клеток которого близка к нормальной (рис.5).

Пролиферативная активность эпителиоцитов через 25—30 суток имела тенденцию к уменьшению. Индекс метки с ^3H -тимидином в эти сроки составлял $2,78 \pm 0,73\%$; показатель для синтеза РНК оставался, по-прежнему, довольно высоким ($90,8 \pm 4,4\%$).

Общая картина структурных изменений, несмотря на общую стереотипность, варьировала по степени выраженности во времени, что зависело от характера патологического процесса, проявлений воспалительных реакций в бронхах и количества сеансов лазерной терапии.

В лаважной жидкости до лазерного воздействия обнаруживались различные клетки, но во всех случаях преобладали нейтрофильные лейкоциты. Цитоз превышал нормальные цифры в 5—6 раз. Довольно часто определялись клетки альтернативно измененного альвеолярного эпителия. Такой высокий цитоз и столь значительное число нейтрофильных лейкоцитов в смывах мы объясняем

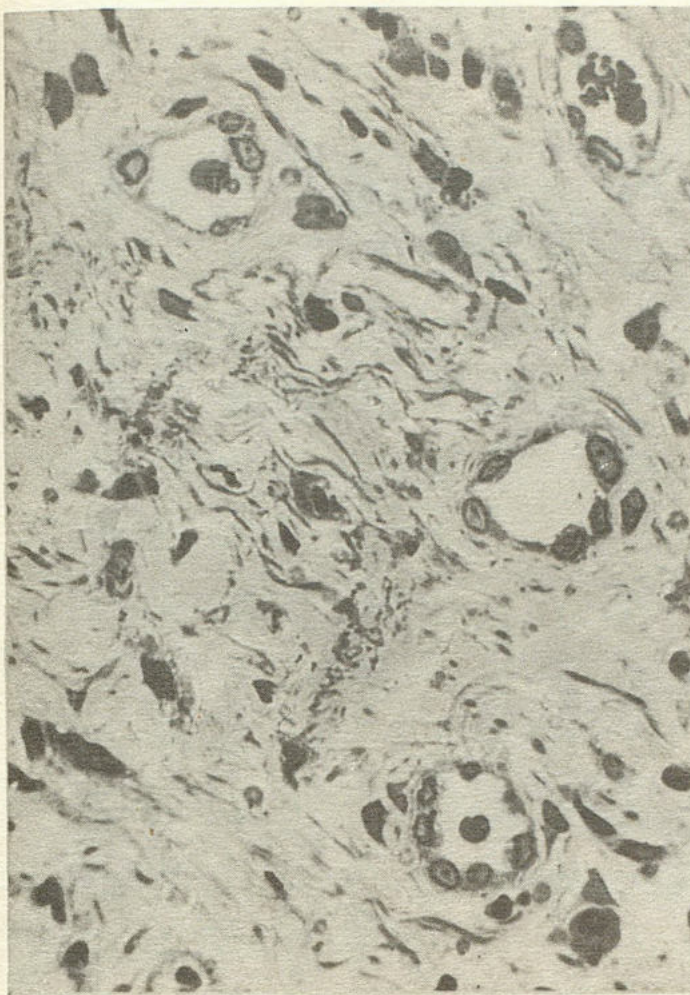


Рис.4. Новообразованная соединительная ткань с упорядоченной ориентацией коллагеновых волокон. Полутонкий срез. Окраска азуром П. Ув. 400.

тем, что эндобронхиальной лазерной терапии подвергались только те пациенты, у которых при бронхоскопическом исследовании был выявлен гнойный распространенный эндобронхит с поступлением из дренирующих бронхов слизисто-гнойной мокроты и с ярко выраженными явлениями воспаления слизистой оболочки. Кроме того, высокий нейтрофилез БАС свидетельствует о прогрессировании и распространенности воспалительного процесса в респираторных отделах легких [10,13].

В процессе лазерной терапии в БАС пациентов наблюдалось снижение общего цитоза, прежде всего за счет уменьшения числа нейтрофильных лейкоцитов. Количество альвеолярных макрофагов при этом увеличивалось (табл.2). Характерным было также исчезновение из смывов клеток альвеолярного эпителия. Изменения в клеточном составе БАС в зависимости от состояния дренирующих бронхов наиболее существенно проявлялись при катаральном бронхите, что соответствовало I—II формам изменений бронхиального эпителия. По истечении 20—30 суток, когда в дренирующих бронхах, по данным биопсийного анализа, наблюдалось восстановление нормальной гистологической структуры бронхиального эпителия, цитологические

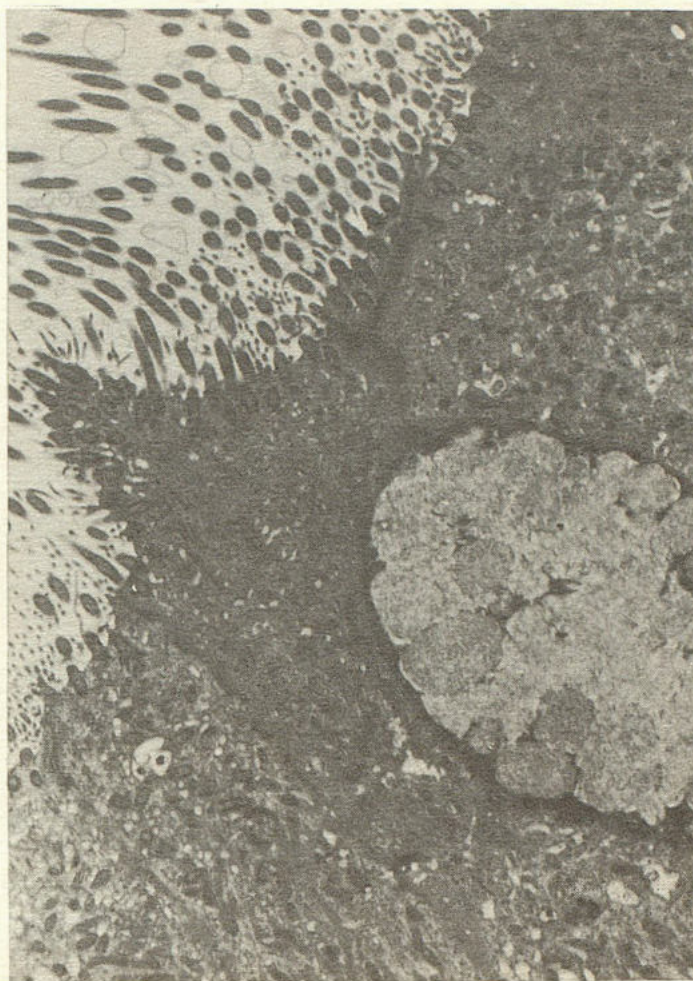


Рис.5. Восстановление нормальной ультраструктуры клеток бронхиального эпителия. Электронограмма. Ув. 3300.

показатели БАС были в большей мере приближены к нормальным.

Нейтрофилы БАС отличались высокой степенью гетерогенности, но все-таки до лазерного воздействия преобладали дегенеративно измененные формы клеток. После первого сеанса лазерной терапии стали преобладать клетки, содержащие сегментированное ядро с высокой степенью конденсации гетерохроматина и большое количество специфических и азурофильных гранул в цитоплазме. Кроме того, было много фагоцитирующих клеток, реже встречались дегенерирующие формы.

До лазерного воздействия среди альвеолярных макрофагов при неспецифических заболеваниях легких преобладали клетки с эксцентричным расположением ядер, большим количеством цитоплазматических включений и формированием глубоких инвагинаций ядерной мембраны. Цитоплазматические включения отличались значительным полиморфизмом. В одних преобладали лизосомы, различающиеся по форме и электронной плотности, в других — фагосомы и фаголизосомы (рис.6). Отдельные клетки были отнесены к дегенерирующим формам. Ядра их подвергались лизису, в цитоплазме формировались крупные фагосомы, ауто-



Рис.6. Альвеолярный макрофаг с большим числом полиморфных фагосом и фаголизосом. Электронограмма. Ув. 3300.

фагосомы, сегрессомы, пластинчатые тела, иногда имел место парциальный некроз. Клетки, имеющие структурные признаки переходных между моноцитами и макрофагами, встречались крайне редко. Данные тенденции были характерны для смывов как из пораженных сегментов легких, так и из малопораженных.

Среди альвеолярных макрофагов при туберкулезе легких преобладали синтезирующие формы, в цитоплазме которых определялись развитая гранулярная цитоплазматическая сеть, мембраны пластинчатого комплекса, множество митохондрий, свободных рибосом и полисом. Однако количество лизосом в этих клетках было сниженным и признаков фагоцитоза они не несли. Другая, меньшая часть макрофагов имела признаки фагоцитирующих клеток. Для них следует отметить довольно частое образование гигантских вакуолей, содержащих единичные электронно-плотные лизосомы, остатки разнообразного фагоцитированного материала и хлопьевидную субстанцию белкового происхождения (рис.7). Механизм возникновения вакуолей, возможно, сходен с фагоцитарным, но малое количество фагоцитированного материала позволяет предполагать наличие нарушений в процессе фагоцитоза.

Радиоавтографический анализ показал, что лишь в $38,1 \pm 4,4\%$ альвеолярных макрофагов при неспеци-

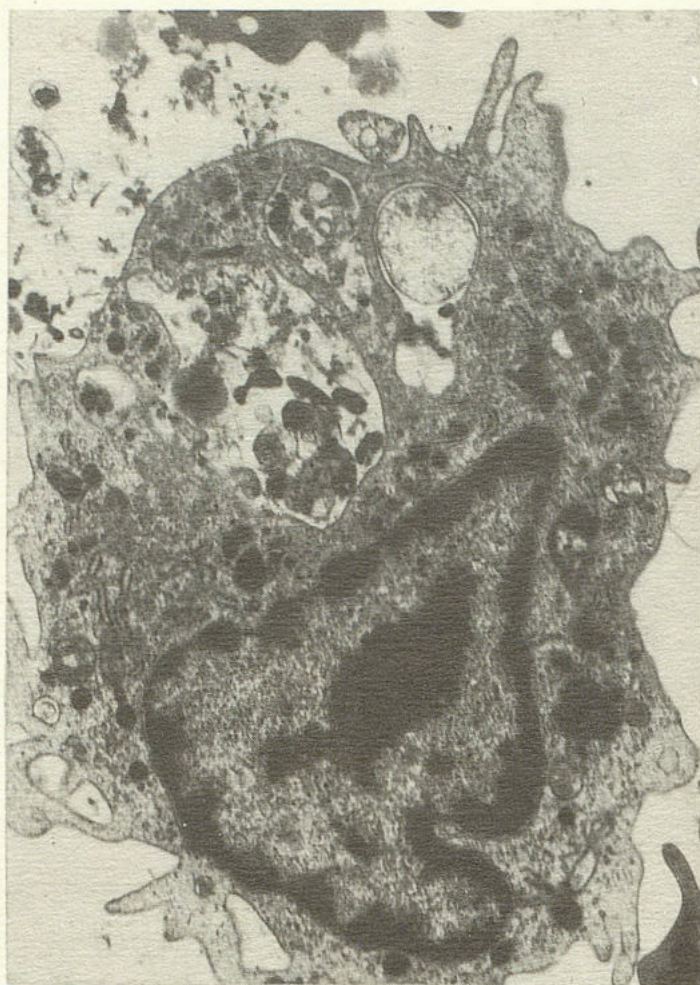


Рис.7. Гигантские вакуоли в цитоплазме альвеолярного макрофага. Электронограмма. Ув. 3300.

ческих заболеваниях легких и $29,0 \pm 7,7\%$ при туберкулезе происходит синтез РНК. Единичные макрофаги включали ^3H -тимидин — $0,27 \pm 0,07\%$ при хронических неспецифических заболеваниях и $0,92 \pm 0,21\%$ при туберкулезе легких.

В ранние сроки после лазерного воздействия (6—8 суток) среди альвеолярных макрофагов были определены существенные сдвиги в соотношениях основных клеточных форм. В подавляющем большинстве случаев преобладали клетки, близкие по структуре к моноцитам крови. Они имели относительно плотное, бобовидное, реже овальное, гиперхромное ядро с ядрышком и округлую форму с небольшими цитоподиями. В цитоплазме их определялись умеренно развитая гранулярная цитоплазматическая сеть, цистерны пластинчатого комплекса, митохондрии и одиночные округлые лизосомы (рис.8). Другую, меньшую часть популяции составляли клетки, относящиеся к зрелым, иногда дегенеративно измененным, формам. Промежуточные формы клеточных элементов были редки. Существенных вариаций как для пораженных, так и для малопораженных сегментов не было отмечено.

Через 30—35 суток в популяции альвеолярных макрофагов преобладали клетки с ворсинчатой поверхностью, эксцентрично расположенным ядром и большим



Рис.8. Альвеолярный макрофаг моноцитоидного типа. Электронограмма. Ув. 5000.



Рис.9. Альвеолярный макрофаг с ультраструктурными признаками активного фагоцитоза. Электронограмма. Ув. 3300.

количеством первичных и вторичных лизосом, фагоцитарных вакуолей, свободных рибосом и полисом (рис.9).

Радиоавтографическое исследование показало увеличение метаболической и пролиферативной активности лаважных макрофагов. Так, индекс метки с ^3H -уридином увеличивался и достигал через 30—35 суток соответственно $69,6 \pm 1,5$ и $62,2 \pm 3,9\%$ при неспецифических заболеваниях и туберкулезе легких. Индекс метки с ^3H -тимидином через 6—8 суток возрастал более чем втрое, в дальнейшем снижался, но все-таки был выше исходной величины (см.рис.3, б).

В популяции лимфоцитов отмечено появление активированных форм. Они выделялись крупными гиперхромными ядрами с инвагинациями нуклеолеммы, большим числом митохондрий, лизосом, профилей гранулярной цитоплазматической сети и цистерн пластинчатого комплекса Гольджи. Эозинофильные лейкоциты лаважной жидкости сохраняли свое типичное строение как до лазерной терапии, так и в ее динамике.

В группе пациентов, получавших традиционную лекарственную терапию, подобной положительной динамики клинических показателей не было отмечено. Их выздоровление протекало неровно, с частыми рецидивами, что в дальнейшем определяло необходимость

оперативного лечения. Сущность происходящих у них изменений в стенке бронхов сводилась лишь к редукции острой фазы воспаления. Цитологические и ультраструктурные характеристики иммуоэффекторных клеток респираторного отдела легких практически не изменялись.

Описанные структурные и метаболические изменения в воздухопроводящих путях и респираторных отделах при эндобронхиальной лазерной терапии заболеваний легких сопровождались стойким терапевтическим эффектом, что более подробно описано в наших ранних публикациях [9].

Анализ материала позволяет предположить, что при переходе хронического катарального бронхита в фиброзный возможны два варианта структурно-функциональной перестройки бронхиального эпителия. Первый характеризуется снижением метаболической и пролиферативной активности эпителиоцитов с последующей атрофией, второй — снижением метаболической функции, но сохранением высокого уровня пролиферации, что в дальнейшем приводит к метаплазии покровного эпителия в многослойный плоский. Эти данные полностью согласуются с результатами работ Г.И.Непомнящих и соавт. [7,8].

Основной характеристикой полученного под действием лазера феномена является гиперпластическая трансформация бронхиального эпителия и коррелятивная перестройка подлежащей соединительной ткани. Подобная перестройка бронхиального эпителия с изменением его дифференцировки и восстановлением естественного морфологического фенотипа в условиях сохраняющегося патологического процесса в респираторной ткани легких представляет собой уникальное явление. Особенно это актуально в случаях с элементами атрофии или плоскоклеточной метаплазии, являющихся завершающими фазами в цикле возможных превращений бронхиального эпителия при нарастающем склерозировании слизистой оболочки.

В общем понимании полученные факты соответствуют концепции паренхиматозно-стромальных взаимоотношений и их частному варианту — эпителиосоединительнотканых корреляций [1]. Анализ, проведенный в процессе лазерной терапии, позволяет считать первичными изменениями реорганизацию микроциркуляторного русла, прежде всего кровеносного капилляра. Резкое полнокровие с миграцией лейкоцитов в строму и последующая пролиферация кровеносных капилляров с формированием очагов грануляционной ткани являются классическими признаками обострения хронического воспалительного процесса [12]. Эпителий, как известно, пролиферирует только при наличии признаков обострения воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки [1].

В респираторном отделе легких уменьшается экссудативно-некротический компонент воспалительной реакции, о чем свидетельствует снижение числа лаважных нейтрофилов, особенно дегенерирующих форм, и исчезновение из смывов клеток альвеолярного эпителия. Одновременно усиливаются компенсаторные реакции, что находит отражение в активации системы мононуклеарных фагоцитов, а также в количественно-качественных перестройках лимфоцитов и нейтрофилов.

Анализ структурно-метаболических изменений в воздухопроводящих путях и респираторных отделах при эндобронхиальной лазерной терапии позволяет сделать вывод о том, что в основе клинического эффекта лазерной терапии лежит стимуляция регенерации. Регенераторные процессы при действии лазера проходят синхронно в воздухоносных и респираторных отделах легких, что в целом отражает взаимосвязь и взаимозависимость тканевых компонентов органов дыхания и приводит к их сбалансированному

функционированию. Важным свойством регенераторных процессов является структурно-функциональная полноценность новообразованной ткани, восстановление ее органоспецифичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. — М.; Л., 1939.
2. Демичева Е.В. Лазеротерапия при хронических обструктивных заболеваниях легких // Сов. мед. — 1991. — № 2. — С.32—36.
3. Климанская Б.В., Шехтер А.Б., Сосюра В.Х. и др. Клинико-морфологический анализ результатов эндобронхиального применения гелий-неонового лазера при лечении хронической пневмонии у детей // Грудная хир. — 1989. — № 4. — С.59—64.
4. Комплексная диагностика бронхиальной астмы и предастматических состояний (на основе бронхолегочного, аллергологического, цитологического и прижизненного патологического исследования): Метод. рекомендации / Непомнящих Г.И., Лобкова О.С., Егунова С.М. и др. — М., 1983.
5. Крюк А.С., Мостовников В.А., Хохлов И.В., Сердюченко Н.С. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения. — Минск, 1986.
6. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких. — Новосибирск, 1979.
7. Непомнящих Г.И., Ефремов В.Н., Непомнящих Л.М., Туманов В.П. Электронно-радиоавтографическое исследование стенки крупных бронхов при хронических воспалительных процессах в легких // Бюл. exper. биол. — 1985. — № 12. — С.744—747.
8. Непомнящих Г.И., Егунова С.М., Непомнящих Л.М. и др. Патоморфология хронических воспалительных заболеваний легких по данным бронхобиопсий и бронхоальвеолярного лаважа // Пробл. туб. — 1986. — № 12. — С.55—60.
9. Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Морфогенетические эффекты применения лазерного излучения в лечении острого и хронического воспаления бронхов. — Новосибирск, 1993.
10. Полосухин В.В., Егунова С.М., Чувакин С.Г. Ультратрунтурное и радиоавтографическое исследование клеток бронхоальвеолярного лаважа при туберкулезе легких в условиях эндобронхиальной лазерной терапии // Пробл. туб. — 1993. — № 4. — С.34—37.
11. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопическая радиоавтография клетки. — М., 1980.
12. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. — М., 1985.
13. Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Дуков Л.Г. Некоторые аспекты участия фагоцитов в патогенезе абсцессов и гангрены // Тер. арх. — 1991. — № 2. — С.95—98.
14. Cornelius W.A. Application of lasers in medicine // Austr. Phys. Eng. Sci. Med. — 1983. — Vol.6, № 3. — P.100—105.
15. Senz R., Muller G. Laser in Medicine // Ber. Bunsenges. Phys. Chem. — 1989. — Bd 93, № 3. — S.269—277.

Поступила 08.09.94.

Ю.Е.Малаховский, Ф.К.Манеров, Е.И.Лютин, Б.А.Паули

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Новокузнецкий институт усовершенствования врачей

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIAS IN CHILDREN

Y.E.Malakhovsky, F.K.Manerov, E.I.Lutina, B.A.Pauly

Summary

The randomised study showed the efficacy of two-day penicillinotherapy programme in 184 patients concerning community-acquired pneumonias and rational use of penicillin in daily dose less than 50 thousands Units/kg.

Резюме

У 184 детей в рандомизированном исследовании доказана эффективность 2-дневной программы пенициллинотерапии при внебольничной неосложненной пневмонии, а также рациональное использование пенициллина в суточной дозе не более 50 тыс. ЕД/кг.

В пневмонии, как и в любом инфекционном заболевании, следует выделять вне- и внутрибольничные (госпитальные) варианты. Необходимость такого подразделения обусловлена принципиальными различиями между этими больными как в их исходном состоянии (фоновая патология, госпитализм), так и в этиологии процесса. Такой подход позволяет выбрать адекватную стартовую антибактериальную терапию, не имея результатов бактериологического исследования, так как в этиологии внебольничных пневмоний доминирует пневмококк, а внутрибольничных — грамотрицательная микрофлора и стафилококк.

Пенициллинотерапия внебольничной неосложненной пневмонии (ВНП) с 40-х годов претерпела ряд изменений: сократилась кратность введения до 2—4 раз в сутки, значительно увеличилась доза (с 8 тыс. ЕД в сутки у ребенка первого года жизни до 500 тыс.—1 млн. ЕД). Однако антибактериальная терапия в современных условиях обычно продолжается до полной инволюции клинко-рентгенологических симптомов (т.е. не менее 7—14 дней), несмотря на рекомендации предшественников отменять антибиотики через 2—3 дня после нормализации температуры [1,2,6]. В последние годы появились работы, авторы которых успешно используют антибиотик при ВНП в течение 4—5 дней [5].

Цель настоящего исследования — выяснить лечебные возможности 2 и 7—10-дневных курсов пенициллинотерапии при ВНП. Основанием для этого является основной постулат химиотерапии: антибиотик вызывает гибель микроба, что в клинике сопровождается улучшением состояния и нормализацией температуры

в ближайшие 24 часа, но не влияет на темпы обратной эволюции индуцированного им воспалительного процесса.

В период январь 1988 г. — январь 1992 г. в клинике лечились 232 ребенка с внебольничной пневмонией, из которых у 184 (79,3%) она соответствовала критериям ВНП (исходно здоровые дети старше 6 месяцев, заболевшие в общей популяции и не имевшие легочно-плевральных осложнений). Больные набирались в опытную (153) и контрольную (31) группы методом открытого рандомизирования. После набора первых больных (31 в контрольной и 33 в опытной группах) в связи с отсутствием различий в результатах лечения все больные, поступавшие в последующем, лечились по укороченной программе. В качестве стартового антибиотика назначался пенициллин в суточной дозе 50—100 тыс. ЕД/кг на протяжении двух дней у детей основной и 7—10 дней — контрольной групп.

В опытной группе методом случайного отбора у 82 больных пенициллин назначался в суточной дозе 50 тыс. ЕД/кг и у 71 — 100 тыс. ЕД/кг.

Бактериологические исследования мокроты, трахеального аспирата с количественным определением микроорганизма проведены у 70 детей, стафилококковый антитоксин в динамике в модификации А.В.Машкова определяли у 56, стрептококковые антитела в реакции нейтрализации — у 80 детей. У 18 больных исследована фармакокинетика пенициллина методом диффузии в агар.

В результате бактериологического исследования этиология пневмонии установлена у 78% и во всех случаях был выделен пневмококк в монокультуре. В 92% он оказался высокочувствительным к пеницил-

Таблица 1

Характеристика больных с ВНП в сравниваемых группах

Характеристика и показатели	Опытная группа n=153	Контрольная группа n=31
Возраст, % больных		
6—12 мес.	5,2	6,2
1—2 года	14,4	12,9
2 года—7 лет	50,3	51,6
Острое и внезапное начало болезни, % больных	75,8	74,2
Температура при поступлении, °C	38,8±0,06	38,6±0,10
Объем поражения (очаговый, очагово-сливной), % больных	64,7	67,7
Симптоматика в легких, % больных:		
укорочение перк. звука	83,0	83,9
измененное дыхание	92,8	100,0
Сроки сохранения:		
лихорадки, часы	18,7±1,1	21,4±2,6
укорочения, дни	4,4±0,4	4,1±0,1
измененного дыхания, дни	6,7±0,5	7,7±0,3
Рентгенологическое разрешение, день	12,5±0,4	12,9±0,6

лину, ампициллин и линкомицину. Стафилококковые и стрептококковые антитела ни у кого не превышали нормальных значений, что дополнительно подтверждало данные бактериологических исследований. Средняя концентрация пенициллина в сыворотке крови после введения его в дозе 25 тыс. ЕД/кг через 15 минут составила $14,6 \pm 0,02$ ЕД/мл, а через 30 минут — $8,6 \pm 0,07$ ЕД/мл, при минимальной подавляющей концентрации для пневмококка $0,06—0,2$ ЕД/мл.

Данные, приведенные в табл.1, свидетельствуют, что возраст детей, острота развития заболевания, объем поражения и основные симптомы ВНП не различались в сравниваемых группах.

Лабораторные показатели, характеризующие остроту воспалительного процесса (количество лейкоцитов, СОЭ, белки острой фазы воспаления), были повышенными и не различались в сравниваемых группах.

После начала пенициллинотерапии температура нормализовалась в первые 12 часов у 60,1% детей основной и 58,1% детей контрольной групп, и во всех случаях у больных с очаговой и сегментарной пневмонией. Средние сроки нормализации температуры после первой инъекции пенициллина в сравниваемых группах не различались ($p > 0,5$) и составили $18,7 \pm 1,1$ и $21,4 \pm 2,6$ часа.

Динамика местных физикальных симптомов в обеих группах была одинаковой. Средние сроки сохранения укорочения перкуторного звука составили $4,43 \pm 0,54$ и $4,11 \pm 0,21$ дня, аускультативных симптомов — $6,76 \pm 0,54$ и $7,74 \pm 0,32$ дня соответственно. К концу недели не определялись укорочение перкуторного звука у 87,4% и 88,5% и аускультативные симптомы у 54,9% и

51,6% соответственно. Спустя две недели укорочение перкуторного звука отсутствовало у всех больных, а выявляемая аускультативная симптоматика у 7,0% и 6,5% была связана с развитием локального постпневмонического бронхита и реже (4,9% и 3,2%) с гиповентиляцией пораженных сегментов.

Количество лейкоцитов в периферической крови восстанавливалось к 10-му дню ($6,7 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ и $7,1 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$). Медленнее снижалась СОЭ, которая к этому сроку в обеих группах оставалась несколько повышенной (18—20 мм/час) и окончательно нормализовалась на третьей неделе.

Рентгенологическое разрешение пневмонического процесса при ВНП наступало у большинства больных в первые две недели (71,9% и 71,0%). Изменения на рентгенограмме свыше трех недель были связаны с сохранением уплотнения костальной и/или междолевой плевры, вентиляционными нарушениями, а также с появлением тонкостенных полостей (булл) без какой-либо клинической симптоматики у 7,2% и 6,4% больных соответственно.

При сравнении результатов лечения пенициллином в суточной дозе 50 тыс. ЕД/кг и 100 тыс. ЕД/кг у детей опытной группы также не установлено различий в сроках нормализации температуры, в темпах разрешения клинко-рентгенологических симптомов и данных гемограммы (табл.2).

Количество лейкоцитов в обеих подгруппах приходило в норму к 10-му дню болезни ($6,6 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$ и $6,8 \pm 0,28 \cdot 10^9/\text{л}$).

Результаты данного исследования, как и ранее проведенные нами и другими авторами [3,5], свидетельствуют о доминировании в этиологии ВНП у детей первых 7 лет жизни пневмококка. В связи с этим стартовым препаратом в лечении ВНП (при отсутствии аллергии) должен являться пенициллин. Эти рекомендации, несмотря на имеющиеся аналогичные работы [2,5], пока не получили широкого распространения в клинической практике.

Таблица 2

Характеристика ВНП и ее динамика в зависимости от дозы пенициллина

Характеристика	Доза пенициллина в сутки	
	50 тыс. ЕД/кг (n=82)	100 тыс. ЕД/кг (n=71)
Средние сроки госпитализации, день	$4,3 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,2$
Температура при поступлении, °C	$38,6 \pm 0,09$	$38,9 \pm 0,11$
Объем поражения (очаговый, очагово-сливной), % больных	65,9	63,3
Сроки сохранения:		
температуры, часы	$17,3 \pm 1,4$	$20,2 \pm 1,6$
укорочения, дни	$4,3 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,3$
измененного дыхания, дни	$6,7 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,5$
Рентгенологическое разрешение процесса, день	$13,0 \pm 0,5$	$12,3 \pm 0,5$

Учитывая представленные данные по фармакокинетики пенициллина и практически не изменившуюся за годы его использования чувствительность пневмококка [4], пенициллин рационально использовать в суточной дозе не более 50 тыс. ЕД/кг.

Исследование убедительно подтвердило основной принцип химиотерапии, высказанный Эрлихом, о ее стерилизующем эффекте в ближайшие часы [3]. Поэтому продолжение пенициллинотерапии после купирования лихорадки и при отсутствии осложнений не влияет на последующие темпы инволюции пневмонического процесса.

Следует отметить, что в современной химиотерапии многих бактериальных инфекций (пиелонефрит, менингит, туберкулез и др.) наблюдается тенденция использования укороченных программ антибиотикотерапии [7—10].

Таким образом, использование 2-дневной программы лечения ВНП позволяет значительно снизить экономические затраты, уменьшить инъекционную нагрузку на больных, а также сократить длительность стационарного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева Т.С., Штейнгардт Ю.Н., Зарипова Т.Н. Двухэтапное лечение острых пневмоний. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1991.

2. Болезни органов дыхания у детей: Руководство / Под ред. С.В.Рачинского, В.К.Таточенко. — М.: Медицина, 1987.
3. Кассирский И.А., Милевская Ю.А. Очерки современной клинической терапии. — Ташкент: Медицина, 1970. — С.28.
4. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
5. Манеров Ф.К. Диагностика и терапия острой пневмонии у детей при разных вариантах течения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991.
6. Молчанов С.Н., Ставская В.В. Клиника и лечение острых пневмоний. — Л.: Медицина, 1971.
7. Dutt A.K., Moers D., Stead W.W. Smear- and culture-negative pulmonary tuberculosis: Fourmonth short-course chemotherapy // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol.139, № 4. — P.867—870.
8. Kavaliotis J., Manios S.G., Kansouzidou A. et al. Treatment of childhood bacterial meningitis with ceftriaxone once daily: Open, prospective, randomized, comparative study of short-course versus standard — length therapy // Chemotherapy. — 1989. — Vol.35, № 4. — P.296—303.
9. Sasinka M. Jednorazova liecba infekcii mocovychciest u deti a mladistvych // Lek. Obzor. — 1988. — Vol.37, № 12. — P.721—727.
10. Sutton D.R., Wicks A.C., Davidson K.L. One-Day Treatment for Lobar Pneumonia // Thorax. — 1970. — Vol.25, № 2. — P.241—244.

Поступила 21.03.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.2-036.3616.745.6-008.331.1

А.Г.Чучалин, Г.Л.Осипова, Н.Б.Егорова, В.Н.Ефремова, К.Г.Каверина,
Е.А.Курбатова, Л.А.Кузьмина

КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИКОМПОНЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ ПРИ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

РГМУ им.Н.И.Пирогова, НИИВС им.И.И.Мечникова РАМН

CONTROLLED STUDIES OF THE POLYCOMPONENT VACCINA EFFICIENCY DURING IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

A.G.Chuchalin, G.L.Osipova, N.B.Egorova, V.N.Efremova, K.G.Kaverina, E.A.Kurbatova, L.A.Kusmina

S u m m a r y

During the hard controlled study, the efficiency of polycomponent vaccina designed by SRI of I.I.Mechnikov was investigated. The satisfactory and excelent effect was found in 71.4% of patients, that expressed in the lastening of remission, the decrease of the exacerbation frequency and the severity of the disease course, the decrease of the quantity of medication, the improvement of respiration. Vaccina therapy induces the increase of the level of antibodies to all the antigen components of the vaccina in the patients. The number of patients with low titres of the antibodies decreases and the number of patients with high ones increases. Vaccina therapy with VP-4 used in according to the offered medication scheme does not induce the increase of the total IgE level in serum. There is the sharp decrease of this parameter in patients with the initial high level of IgE.

В строго контролируемом опыте изучена эффективность поликомпонентной вакцины НИИВС им. И.И.Мечникова. Установлен хороший и отличный терапевтический эффект у 71,4% больных, что выражается в удлинении сроков ремиссии у больных, снижении частоты обострений и тяжести течения заболевания, сокращении количества принимаемых лекарств, улучшении показателей функции внешнего дыхания. Вакциноterapia вызывает у больных подъем уровня антител ко всем антигенным компонентам вакцины. Уменьшается число больных с низкими титрами и увеличивается количество больных с высокими титрами антител. Вакциноterapia ВП-4 по предложенной схеме введения не вызывает подъем уровня общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови больных. У больных с исходно высоким уровнем иммуноглобулина Е отмечается выраженное снижение этого показателя.

В предыдущем сообщении [1] были представлены предварительные материалы изучения реактогенности и эффективности поликомпонентной вакцины из антигенов *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris*, *E.coli K-100* (ВП-4), разработанной в НИИВС им.И.И.Мечникова, для иммунотерапии больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Эти исследования показали, что препарат по предложенной схеме введения обладает невысокой реактогенностью, хорошо переносится больными хроническим бронхитом, инфекционно-зависимой и смешанной формами бронхиальной астмы и оказывает выраженный иммунотерапевтический эффект.

Целью работы являлось проведение контролируемых исследований для получения данных о реактогенности и эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии больных хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с инфекционно-зависимой формой бронхиальной астмы и решения вопроса о целесообразности внедрения препарата в практику.

Работа проведена на базе кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета и Городского аллергологического центра ГКБ № 57.

Вакцину вводили комбинированным интраназально-подкожным методом. Введение начинали с закапывания в нос по 1—2 капли препарата до трех раз, через день, далее приступали к подкожному введению, которое проводили 5-кратно с интервалом 3—5 суток. Дозы вакцины постепенно увеличивали с 0,05 до 0,25 мл. Иммунотерапию проводили на фоне комплексной противовоспалительной и симптоматической терапии. Больным контрольной группы в те же сроки вводили плацебо, в качестве которого использовали 0,9% изотонический раствор хлорида натрия, который применяли и для растворения вакцины.

В опытную и контрольную группы больных подбирали методом случайной выборки. За больными велось наблюдение в течение года и более. По тяжести течения заболевания было выделено три группы: легкое, средней тяжести и тяжелое течение [1]. Клинический эффект определяли по изменению частоты обострений, тяжести заболевания, длительности ремиссий, возможности сокращения объема применяемых лекарственных средств, наличию кашля, мокроты, аускультативным данным, динамике функции внешнего дыхания.

Определение иммунологических сдвигов проводили по изучению в сыворотке крови уровня антител к стафилококку, протею, кишечной палочке и клебсиелле. Титры антител определяли до начала иммунотерапии и через 7—10 суток после окончания.

Исследование иммунологического статуса включало также определение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G, Е до и после иммунотерапии. Количество иммуноглобулинов классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini в модификации Е.В.Чернохвостовой. Содержание общего IgE определяли с помощью иммуноферментной тест-системы, выпускаемой Ставропольским НПО "Аллерген". Количество Т-лимфоцитов определяли в тесте спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана.

Распределение больных по группам представлено в табл.1. Как видно, под наблюдением в опытной и контрольной группах было 31 и 30 больных соответственно. В опытной группе было 19 больных с инфекционно-зависимой и 7 больных со смешанной формами бронхиальной астмы, у 5 больных был хронический обструктивный бронхит. В группе больных, получавших плацебо, было соответственно указанным диагнозам 15, 12 и 3 больных. Распределение больных в сравниваемых группах по диагнозу и тяжести течения заболевания не имеет существенных отличий ($p>0,05$). У большей части больных (24 в опытной группе и 20 — в контрольной) заболевание было средней тяжести. Больных с тяжелым течением заболевания было 6 и 5 соответственно.

Таблица 1

Распределение больных по группам, диагнозу и тяжести течения заболевания

Препарат	Диагноз	Число больных	Тяжесть течения заболевания		
			+	++	+++
ВП-4	ХОБ и инфекционно-зависимая форма БА	19	1	15	3
	ХОБ и смешанная форма БА	7	—	6	1
	ХОБ	5	—	3	2
Плацебо	ХОБ и инфекционно-зависимая форма БА	15	—	12	3
	ХОБ и смешанная форма БА	12	4	6	2
	ХОБ	3	1	2	—

Примечание. + легкое течение, ++ средней тяжести, +++ тяжелое течение. Достоверность разности между суммарными данными в группах: по диагнозу $\chi^2=1,896$, $p>0,05$; по тяжести заболевания $\chi^2=3,11$, $p>0,05$.

Реакция на введение препарата

Препарат для иммунизации	Способ введения вакцины	№ прививок	Температурная реакция, °С			Заложенность носа	Одышка, затрудненное дыхание	Кашель	Местная реакция	
			37,1—37,5	37,6—38,0	38,1—39,0				болезненность	гиперемия
ВП-4	Интраназальный	1	3	—	—	8	—	—		
		2	2	—	—	12	—	1		
		3	1	—	—	8	2	3		
	Подкожный	1	2	1	—	2	3	3	3	1
		2	2	—	1	1	5	2	2	—
Плацебо	Интраназальный	3	2	1	—	1	2	2	2	—
		4	1	1	—	1	3	2	—	1
		5	—	—	—	2	1	2	—	—
	Подкожный	1	—	—	—	3	1	1	—	—
		2	—	—	—	2	—	—	—	—
		3	—	—	—	2	1	1	—	—
		1	1	—	—	2	1	2	—	—
		2	—	—	—	2	4	2	—	—
	Подкожный	3	—	—	—	1	2	1	—	—
		4	—	—	—	1	2	2	—	—
		5	—	—	—	—	1	—	—	—

Введение вакцины большинство больных переносили без выраженных реакций (табл.2). У 3 больных после первого интраназального введения вакцины отмечали повышение температуры тела до 37,5°C. После 2-го и 3-го введений таких больных было 2 и 1. Кроме температурной реакции, отмечали заложенность носа (8 больных),

затрудненность дыхания (2 больных), кашель (3 больных). При последующем подкожном введении реакции были несколько более выражены. Температурную реакцию, превышающую 37,5°C, отмечали по 1 больному после 1—4-го введения вакцины. Также как и при интраназальном введении, у единичных больных отмечали зало-

Таблица 3

Эффективность иммунотерапии в зависимости от тяжести заболевания

Препарат	Диагноз	Степень тяжести	Число больных	Эффективность				
				отсутствует	удовлетворительная	хорошая	отличная	не установлена
ВП-4	ХОБ и инфекционно-зависимая форма БА	+	1	—	—	1	—	—
		+	15	3	—	6	6	—
		+++	3	1	1	—	—	1
	ХОБ и смешанная форма БА	+	5	1	1	1	2	—
		+++	2	—	1	—	1	—
	ХОБ	+	3	—	—	1	1	1
		+++	2	—	—	1	—	1
Плацебо	Всего... абс %		31	5	3	10	10	3
				17,9±6,8	10,7±5,5	35,7±8,6	35,7±8,6	
	ХОБ и инфекционно-зависимая форма БА	+	12	11	—	—	—	1
		+++	3	3	—	—	—	—
	ХОБ и смешанная форма БА	+	4	2	1	—	1	—
		+	8	7	—	—	1	—
	ХОБ	+	1	1	—	—	—	—
		+	2	1	—	—	—	—
	Всего... абс %		30	25	1	—	2	2
				89,3±5,6	3,6±3,4		7,6±4,6	

Примечание. Достоверность разности между суммарными результатами в группах, получавших ВП-4 и плацебо, $\chi^2=29,4$, $p<0,01$.

Частота обострений и тяжесть течения заболевания до и после иммунотерапии

Препарат	Срок наблюдения, мес.	Частота обострений в год	Тяжесть течения						
			до лечения			после лечения			
			+	+	+++	без обострения	+	+	+++
ВП-4	25 и более	5—12	—	—	3	1	—	—	1
		3—4	—	6	—	—	—	3	—
		1—2	—	—	—	—	4	—	—
	13—24	5—12	—	—	1	1	—	—	—
		3—4	—	12	—	3	—	4	—
		1—2	—	—	—	1	4	—	—
	9—12	5—12	—	—	1	—	—	—	—
		3—4	—	4	—	2	—	2	—
		1—2	1	—	—	—	2	—	—
	Итого... абс. %		1 3,6	22 78,6	5 17,8	8 28,6	10 35,7	9 32,1	1 3,6
Плацебо	25 и более	5—12	—	—	—	—	—	—	—
		3—4	—	1	—	—	—	1	—
		1—2	—	—	—	—	—	—	—
	13—24	5—12	—	—	2	—	—	—	2
		3—4	—	9	—	1	—	10	—
		1—2	3	—	—	—	1	—	—
	9—12	5—12	—	—	1	1	—	—	1
		3—4	—	10	—	—	—	11	—
		1—2	2	—	—	—	—	—	—
	Итого... абс. %		5 17,9	20 71,4	3 10,7	2 7,1	1 3,6	22 78,6	3 10,7

Примечание. Достоверность разности в группах: ВП-4 (до и после лечения) $\chi^2=23,2$, $p<0,01$; плацебо (до и после лечения) $\chi^2=4,68$, $p>0,05$; ВП-4 и плацебо $\chi^2=20,9$, $p<0,01$.

женность носа, затруднение дыхания, кашель. Местную реакцию в виде гиперемии и болезненности в месте введения отмечали у 2 больных также после 1—4-го введений вакцины. После 5-го введения вакцины ни температурной, ни местной реакций не было. Важно, что

все отмечаемые реакции были кратковременными, они появлялись через 6—12 часов после прививки, сохранялись 3—4 часа, затем полностью проходили.

В группе больных, получавших плацебо, также отмечены единичные реакции, проявлявшиеся в виде

Таблица 5

Частота использования лекарственных препаратов до и после иммунотерапии ВП-4

Срок исследования	Частота приема лекарственных средств	Число больных, использующих							
		симпатомиметики (ингаляции)	эуфиллин	интал, задитен	антигистаминные	антибиотики	гормоны		
							per os	ингаляции	парентерально
До иммунизации	1—2	6	16	7	4	—	3	3	2
	3—4	8	2	2	—	—	—	4	—
	5—8	3	—	—	—	—	—	—	—
	курсами	—	2	—	—	10	—	—	5
После	1—2	7	3	4	4	—	—	2	—
	3—4	2	—	2	—	—	—	2	—
	5—8	1	—	—	—	—	—	—	—
	курсами	—	—	—	—	4	—	1	—

Показатели ФВД до и после лечения

Препарат	Срок исследования	Показатели ФВД					
		FVC	FEV ₁	FEV ₁ %	MEF ₇₅	MEF ₅₀	MEF ₂₅
ВП-4	до лечения	3,1±0,2	2,4±0,1	67±3	3,9±0,3	2,1±0,2	0,9±0,1
	после лечения	3,4±0,2	2,4±0,1	75±3	4,0±0,4	2,4±0,2*	0,96±0,1*
Плацебо	до лечения	2,9±0,4	1,9±0,3	69±4	2,6±0,4	1,7±0,5	0,8±0,3
	после лечения	2,9±0,3	1,8±0,3	69±6	2,7±0,5	1,6±0,5	0,7±0,3

Примечание. Звездочки — увеличение показателя на 50% и более: MEF₅₀ — у 7 человек, MEF₂₅ — у 5 человек.

заложенности носа (3 больных), кашля, одышки (1 больной), повышения температуры до 37,1°C (1 больной).

Клиническую эффективность иммунотерапии выразили в следующих параметрах:

- отсутствие эффекта;
- эффект удовлетворительный — увеличение ремиссии не менее чем в три раза на фоне приема тех же лекарственных препаратов;
- эффект хороший — увеличение ремиссии не менее чем в два раза, снижение тяжести течения заболевания, уменьшение количества принимаемых лекарственных препаратов;
- эффект отличный — увеличение ремиссии в 3—4 раза, прекращение в период ремиссии приема лекарственных препаратов.

Вакцину больным хроническим обструктивным бронхитом вводили в стадии обострения через 5—7 суток после начала традиционной терапии, в том числе антибиотиками. Из больных бронхиальной астмой 10 человек прошли курс иммунотерапии в стадии ремиссии; у 6 больных отмечали частые ежемесячные обострения и они были вакцинированы в промежутке между ними; 10 больных вакцинированы в стадии стихания обострения.

Анализ результатов иммунотерапии (табл.3) показал, что у 5 больных эффекта не было, у 3 больных

получен удовлетворительный эффект, хороший и отличный эффекты отмечены у 20 больных из 28, находящихся в течение 1—2 лет под наблюдением. Из этой же таблицы видно, что из 7 больных с тяжелым течением заболевания положительный эффект получен у 4 больных, эффект отсутствовал у 1 больного и у 2 больных эффективность не была установлена в связи со скорым отъездом этих больных. В группе, получавшей, наряду с традиционной терапией, плацебо, эффект в отдаленные сроки наблюдения отсутствовал у 25 больных, у одного больного эффективность была удовлетворительная, у 2 — отличная. Аналогичная закономерность отмечена при оценке частоты обострения (табл.4). В группах, получавших вакцину и плацебо, было соответственно 5 и 3 больных, у которых обострения отмечали 5—12 раз в год и по 22 и 20 больных с 3—4 обострениями в год. После проведенной иммунотерапии число обострений у больных существенно снизилось. Из 23 больных, получивших курс вакциноотерапии, у 8 больных обострений не было, у 10 больных заболевание перешло в легкую форму, у них отмечали 1—2 обострения в год; у 9 больных заболевание было средней тяжести и лишь у 1 осталось тяжелым. В группе плацебо количество больных с 5—12 обострениями в год осталось неизменным, у 2 больных не было обострений, у остальных больных динамики как по частоте обострений, так и по тяжести течения заболевания не было. Существенная разница

Таблица 7

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови больных до и после иммунотерапии ВП-4 и плацебо

Препарат для иммунизации	Срок исследования	Средние значения титров иммуноглобулинов			
		IgA, г/л	IgG, г/л	IgM, г/л	IgE, КЕ/л
ВП-4	до иммунизации	2,06±0,24	12,3±0,8	1,2±0,15	81,9±30,7
	после иммунизации	1,97±0,22	13,2±0,6	1,2±0,16	66,6±19,4*
Плацебо	до иммунизации	1,6±0,24	10,99±1,0	0,9±0,1	58,8±17,8
	после иммунизации	1,6±0,2	10,93±1,3	1,0±0,12	62,6±15,6

Примечание. Звездочка — у одного больного содержание IgE снизилось с 400 до 250 КЕ/л, у остальных больных до и после вакциноотерапии содержание IgE в пределах нормы.

Титры антител у больных бронхиальной астмой до и после вакцинотерапии

Антитела к антигенам	Срок исследования	Распределение больных по титрам					Средний титр антител $\pm$ средняя ошибка	Достоверность разности до и после вакцино-терапии
		менее 20	20—40	80—160	320—640	1280 и более		
ВП-4								
Стафилококка	до	—	5	3	5	1	207 $\pm$ 53	=0,05
	после	—	1	4	8	1	360 $\pm$ 51	
Клебсиеллы пневмонии	до	—	3	4	4	3	561 $\pm$ 108,7	>0,05
	после	—	—	3	7	4	885 $\pm$ 412	
Протея	до	4*	7	2	1	—	75,7 $\pm$ 6,6	<0,01
	после	—	6	4	2	1	214 $\pm$ 25,9	
Кишечной палочки	до	1	5**	4	3	1	153 $\pm$ 51,9	<0,05
	после	—	1**	6	6	1	267 $\pm$ 51,9	
Плацебо								
Стафилококка	до	—	7	3	6	—	195 $\pm$ 45	>0,05
	после	—	5	6	4	1	236 $\pm$ 92,2	
Клебсиеллы пневмонии	до	—	1	3	9	3	487,5 $\pm$ 90,7	>0,05
	после	—	—	6	6	4	525 $\pm$ 87,8	
Протея	до	3	10	3	—	—	40,6 $\pm$ 5,1	>0,05
	после	3	12	1	—	—	31,8 $\pm$ 5,1	
Кишечной палочки	до	—	7	8	1	—	155 $\pm$ 90	>0,05
	после	—	6	9	1	—	115 $\pm$ 43,9	

Примечание. Звездочка — достоверность разности до и после вакцинотерапии по числу больных с титром менее 1:20; $\chi^2=4,66$, $p<0,05$; две звездочки — достоверность разности до и после вакцинотерапии по числу сывороток с титром до 1:40, $\chi^2=4,75$, $p<0,05$.

в эффективности терапии в этих группах очевидна ($p<0,01$).

Анализ количества применения лекарственных препаратов показал, что после курса вакцинотерапии значительно снизилась частота приема в сутки эуфилина, ингаляторных симпатомиметиков, курсов лечения антибиотиками. Особое внимание обращает на себя тот факт, что снижается использование больными гормонов и, что особенно важно, парентерально и перорально (табл.5).

Одним из объективных показателей состояния бронхиальной проходимости является определение функции внешнего дыхания. После иммунотерапии выявлено стойкое улучшение показателей максимального экспираторного потока на уровне средних и мелких бронхов у 10 больных. В контрольной группе аналогичные показатели увеличились лишь у 1 больного (табл.6).

Изучение динамики уровней иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови не выявило существенных изменений после вакцинотерапии (табл.7). Однако наблюдалась некоторая тенденция к нарастанию иммуноглобулина G, что происходило в основном за счет снижения числа больных с низким исходным содержанием сывороточного IgE. Определение общего иммуноглобулина E у больных показало, что у большинства больных содержание его не превышало пределы нормы. Средние показатели составили 81,9 и 66,6 КЕ/л соответственно до и после вакцинотерапии. У одного больного после вакцинотерапии содержание

IgE снизилось с 400 до 250 КЕ/л. В контрольной группе больных, получавших плацебо, динамики в содержании IgE не было.

Изучение титров антител ко всем компонентам вакцины до и после иммунотерапии (табл.8) показало, что у больных происходило существенное нарастание уровня антител ко всем компонентам вакцины. Следует иметь в виду, что у рассматриваемой категории больных имеется значительный разброс уровня антител от менее 1:20 до 1:1280. Основное влияние вакцинотерапии на уровень антител проявляется у больных с исходно низкими показателями. Так, в группе, получавшей вакцину, было 5 больных, у которых к стафилококку титр антител был 1:40 и менее, после вакцинотерапии остался один такой больной. Сказанное относится также и к уровню антител к клебсиелле пневмонии, протею и кишечной палочке. В то же время в группе, получавшей плацебо, число лиц с низкими исходными титрами антител осталось без изменений.

Интерес представляет сопоставление данных, полученных в наших исследованиях с материалами, опубликованными в отношении бронховаксома. Были обобщены результаты иммунотерапии бронховаксомом 1218 больных хроническим бронхитом [3]. Показано, что хорошие результаты получены у 69,4% больных. Авторы отмечают, что клинический эффект проявился в снижении частоты обострений и тяжести течения заболевания, уменьшении приема лекарственных препаратов. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [4]. Таким образом,

полученные нами результаты эффективности поликомпонентной вакцины вполне сопоставимы с данными зарубежных исследователей. При этом следует иметь в виду, что схема введения вакцины ВП-4, обеспечивающая указанный эффект, значительно короче. Введение поликомпонентной вакцины проводится 3-кратно интраназально и 5-кратно подкожно, что осуществимо в течение 18—20 суток, тогда как бронховаксом больные принимают первый месяц от 10 до 30 суток, последующие 2 месяца — по 10 дней в месяц. Также сложна схема введения других зарубежных аналогов [2].

В ы в о д ы

1. Вакциноterapia поликомпонентной вакциной НИИВС им.И.И. Мечникова обеспечивает хороший и отличный терапевтический эффект у 71,4% больных, что выражается в удлинении сроков ремиссии, снижении частоты обострений и тяжести течения заболевания, сокращении количества принимаемых лекарств, улучшении показателей функции внешнего дыхания.

2. Вакциноterapia вызывает у больных подъем уровня антител ко всем антигенным компонентам вакцины. Уменьшается число больных с низкими титрами и увеличивается количество больных с высокими титрами антител.

3. Вакциноterapia ВП-4 по предложенной схеме введения не вызывает подъем уровня общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови больных. У больных с исходно высоким уровнем иммуноглобулина Е отмечается выраженное снижение этого показателя.

4. Проведение вакцинотерапии ВП-4 показано больным хроническими обструктивными заболеваниями легких независимо от тяжести течения заболевания, у которых традиционная антибактериальная терапия недостаточно эффективна. Рекомендуется проведение вакцинотерапии в период предсезонного подъема заболеваемости, а также в фазе затихающего обострения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б. и др. // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С.14—20.
2. Петрунов Б., Ненков П., Цветанов И. и др. // Журн. микробиол.— 1991.— № 4.— С.34—39.
3. *Bronchovaxom*. In the Treatment and Prevention of Chronic Bronchitis.— Geneva, 1982.
4. Palma-Carlos A., Palma-Carlos M.H. // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.732—736.

Поступила 18.10.93.

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24—007.273—089—77

Ю.Ф.Некласов, Е.И.Бобров

ЭМБОЛИЗАЦИЯ ДВУХСТОРОННИХ МНОЖЕСТВЕННЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ ФИСТУЛ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

В определении показаний к хирургическому и эндоваскулярному лечению двухсторонних множественных артериовенозных фистул легких до настоящего времени нет единого мнения. И поскольку это так, мы позволили себе изложить собственное представление об эндоваскулярном лечении этого порока с достижением положительного результата в течение одной госпитализации.

Больной Б., 14 лет, житель Кургана, обратился в Институт пульмонологии 19.01.92. с правильным диагнозом: двухсторонние множественные артериовенозные фистулы легких. Диагноз поставлен в возрасте семи лет по данным ангиокардиографии. Консультирован в двух ведущих центрах Москвы, в которых было отказано в хирургическом и/или эндоваскулярном лечении из-за обширности поражения и рекомендована трансплантация легких.

При поступлении жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, периодически возникающие колющие боли в грудной клетке, головокружения. Объективно определялся тотальный цианоз, изменение концевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек", клиновидная деформация грудной клетки. В легких дыхание жесткое, патологических шумов не определялось. Частота дыханий 20, частота сердечных сокращений 82 в мин. Артериальное давление 100/65 мм рт.ст. Рентгенологически выявлялись усиление легочного рисунка и мелкоочаговая инфильтрация в нижней доле левого легкого. Динамическая сцинтиграфия легких подтвердила наличие правого патологического шунтирования крови в малом круге кровообращения.

30.01.92. для уточнения объема и локализации поражения под наркозом произведена чрескожная катетеризация правых камер сердца и легочной артерии. Давление в легочной артерии составило: систолическое — 24 мм рт.ст., диастолическое — 8 мм рт.ст., среднее — 15 мм рт.ст. Насыщение артериальной крови кислородом



Рис.1. Ангиопульмонограмма больного Б., 14 лет.

Определяются двухсторонние множественные ангиоматозные артериовенозные фистулы легких.

86%, PO_2 и PCO_2 соответственно 58 и 45 мм рт.ст., объем правого левого шунта крови — 63,7%.

При двухпроекционной крупнокадровой ангиопульмонографии из ствола легочной артерии (Омнипак 350 — 45 мл, скорость инъекции — 25 мл/с, частота съемки — 2 кадра/с в течение 7 с) выявлены множественные ангиоматозные фистулы нижней доли и язычкового сегмента левого, верхней, средней и нижней долей правого легкого (рис.1). Установлен диагноз: двухсторонние множественные ангиоматозные артериовенозные фистулы легких.

Ангиографический катетер заменен на эмболизационный; последний поэтапно введен в приводящие артерии фистул левого легкого, в которые имплантировано 15 металлических спиралей, фрагменты гидрогеля и пучки фетра. На контрольной ангиопульмонограмме, выполненной из левой ветви легочной артерии, после завершения эмболизации определяется полный герметизм артерий фистул. Отмечено увеличение насыщения артериальной крови кислородом до 94%, PO_2 до 62 мм рт. ст. и снижение гиперкапнии до 38 мм рт. ст. Правый шунт уменьшился до 31,6%. Вместе с тем при манометрии отмечено повышение давления в легочной артерии на 10 мм рт.ст.

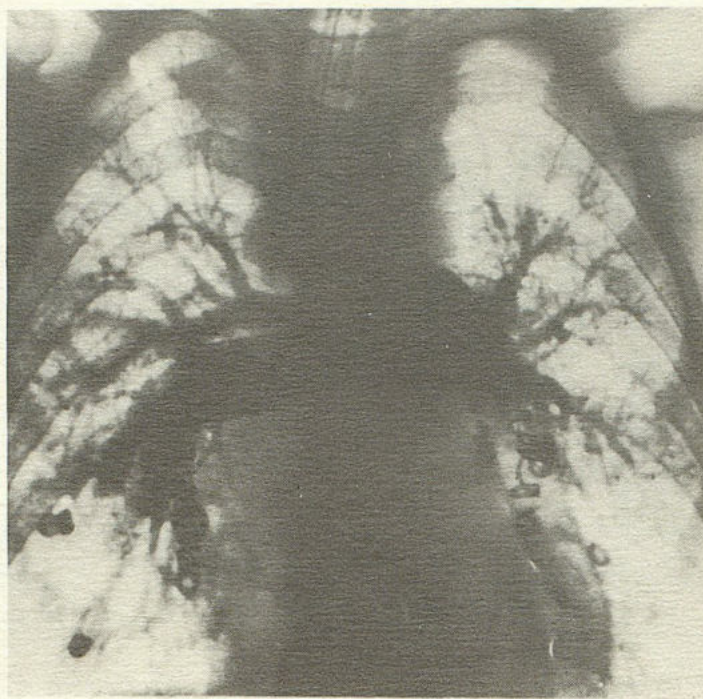


Рис.2. Ангиопульмонограмма больного Б., 14 лет, после эмболизации артериовенозных фистул легких.

Спираль блокировала патологический шунт крови (за исключением A_3 правого легкого).

20.02.92. после адаптации больного к изменившимся условиям гемодинамики (при манометрии выявлена нормализация давления в малом круге кровообращения) выполнен второй этап вмешательства. Эмболизационный катетер чрескожно последовательно введен в приводящие артерии фистул средней и нижней долей правого легкого, куда имплантировано 18 металлических спиралей, фрагменты гидрогеля и пучки фетра. Достигнуто полное прекращение патологического кровотока, что видно на контрольной ангиопульмонограмме, выполненной через 15 минут после эндоваскулярной операции. Эмболизация фистул в зоне артерии третьего сегмента правого легкого не производилась из-за малого объема поражения (рис.2).

Интерес представленного наблюдения заключается в редкости порока и эндоваскулярном лечении аномалии.

Поступила 13.02.93.

М.Я.Годяев, Ф.Ю.Мухарлямов, Р.А.Григорьянц, Т.Л.Пашкова,
А.В.Третьяков

ПРИМЕНЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

НИИ пульмонологии МЗ МП РФ, Москва

Длительная оксигенотерапия (ДОТ) является важнейшим компонентом комплексной терапии больных дыхательной недостаточностью (ДН), вызванной хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ). Первые указания о применении кислорода в лечебных целях относятся к концу 18 века. В 1920 г. *Barach* (США) первым ввел в практику применение кислорода, сконструировав портативный кислородный цилиндр для амбулаторного применения [11]. В 1967 г. *Levine* и соавт. [7] одними из первых опубликовали небольшое исследование об эффектах ДОТ, в котором указали на улучшение клинического состояния пациентов, повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение вторичного эритроцитоза и степени резистентности легочных сосудов у больных ХОЗЛ. В 1968 г. *Abraham* и соавт. [3] сообщили о снижении давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и гематокрита у 6 пациентов с ХОЗЛ, которым от 1 до 4 недель амбулаторно проводилась ДОТ. Другие авторы [6, 10] также отмечают положительное влияние ДОТ на легочную гемодинамику. В 1970 г. *Neff* и *Petty* [8], ссылаясь на работы *Levine*, продемонстрировали значительное снижение смертности у больных с гипоксией, страдающих ХОЗЛ и легочным сердцем (ЛС), когда эти пациенты были подвергнуты длительному динамическому контролю. Эти данные привели к мысли о прямой связи между гипоксией, измененной легочной гемодинамикой и последующей низкой выживаемостью больных. Данная гипотеза помогла *Burrows* и соавт. [5] опубликовать результаты 7-летнего наблюдения за пациентами с ХОЗЛ, демонстрирующие обратную связь между ЛСС и выживаемостью. В 1977 г. Американское торакальное научное общество одобрило назначение ДОТ в домашних условиях и разработало соответствующую программу [4]. В 1980 г. Исследовательская группа ночной оксигенотерапии, работающая в шести центрах, опубликовала результаты рандомизированного исследования, включающего ночную оксигенотерапию и ДОТ у 206 больных, страдающих ХОЗЛ без ЛС и с клиникой вторичного эритроцитоза в сочетании с ЛС [9]. Пациенты с другими сопутствующими заболеваниями или предшествующей кислородотерапией были исключены. Смертность у пациентов, получавших кислород около 12 часов в сутки, была значительно выше по сравнению с больными, ингалировавшими кислород около 19 часов в сутки (1,94/1,0). В результате были определены основные критерии газового состава ар-

териальной крови для назначения ДОТ. Уровень PaO_2 55 мм рт.ст. был принят как пороговый для назначения ДОТ. Для больных с вторичной тканевой гипоксией, ЛС и вторичным эритроцитозом пороговым значением PaO_2 является 59 мм рт.ст. [6].

Источниками кислорода для ДОТ являются баллоны со сжатым либо со сжиженным кислородом и экстракторы кислорода. По сравнению со сжатым и сжиженным кислородом экстракторы являются более современными, перспективными и безопасными источниками кислорода. Принцип их действия основан на абсорбции азота на цеолитовом или алюминиево-силикатном фильтре. На выходе из аппарата при объемной скорости около 1 л/мин создается концентрация кислорода выше 95%, при этом оптимальной скоростью (дебитом) кислорода является 2—3 л/мин. Для доставки кислорода пациенту применяются носовые катетеры, проводимые до уровня носоглотки, спаренные катетеры, так называемые носовые "очки", персонально моделированные маски. Правильно подобранный способ подачи кислорода позволяет поддерживать во время сеанса уровень PaO_2 выше 70 мм рт.ст. Полный отказ от вредных привычек, самодисциплина, 12-часовая и более экспозиция сеансов кислородотерапии позволяют добиться хороших клинических результатов [1, 2].

Больной С., 67 лет, поступил в клинику 21.10.93. с жалобами на одышку в покое, приступы удушья, кашель с гнойной мокротой, повышение температуры, слабость. Из анамнеза известно, что страдает хроническим бронхитом с 1978 г., когда после перенесенной пневмонии у больного появился кашель со слизисто-гнойной мокротой по утрам. Отмечает частые обострения бронхита, особенно в осенне-весенний период. Курит с 18 лет. Настоящее обострение связано с переохлаждением. 07.10.93. значительно усилилась одышка, появился кашель с гнойной мокротой, повысилась температура до 37,8°C. В течение двух недель лечился амбулаторно ампициллином, термолисом. Несмотря на проводимое лечение состояние больного прогрессивно ухудшалось: усилились одышка, кашель, появилась заторможенность. 21.10.93. госпитализирован врачами "скорой помощи" в терапевтическое отделение клиники.

При поступлении состояние тяжелое, сознание спутанное, на вопросы отвечает с трудом. При осмотре отмечается цианоз лица, шеи, акроцианоз, пастозность голеней. Грудная клетка эмфизематозно расширена. Дыхание поверхностное, частота дыхательных движений 34 в минуту. При аускультации в легких дыхание ослаблено, особенно в базальных отделах, выслушиваются сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритм синусовый, частота сердечных сокращений 120 в минуту, артериальное давление 130/80 мм рт.ст. При пальпации живота отмечается увеличенная на 3 см печень.

При обследовании в анализе крови: гемоглобин 173 г/л, лейкоцитоз $14,6 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 4 мм/ч. Анализ мочи без особенностей. На ЭКГ отмечается блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки и гипертрофии правого желудочка. Рентгенологически легочные поля прозрачны, корни

Таблица 1

Динамика газового состава артериальной крови и кислотно-щелочного состояния больного С.

Показатель	Дата определения				
	21.10.93.	26.10.93.	26.11.93.	19.04.94.	22.09.94.
pH	7,33	7,46	7,40	7,36	7,42
PCO ₂ , мм рт.ст.	57,4	58,4	58,2	45,4	46,5
PO ₂ , мм рт.ст.	28,9	50,3	55,7	60,5	60,7
HCO ₃ ⁻ , моль/л	29,5	35,9	35,6	24,9	29,5
SatO ₂ , %	49,7	81,7	85,7	89,4	91,2
O ₂ CT, об. %	7,9	21,2	22,1	22,9	23,1

структурны, уплотнены, диффузный пневмосклероз, умеренное увеличение левого желудочка. Газовый состав артериальной крови представлен в табл. 1. В анализе мокроты высеян золотистый стафилококк, дрожжевые клетки.

Учитывая тяжесть состояния больного и нарастание симптомов ДН, была проведена интубация трахеи, и в течение двух суток проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) аппаратом "Servo-Ventilator 900C". ИВЛ осуществлялась на протяжении первых 10 часов в принудительном режиме с параметрами: минутный объем дыхания 12—15 л/мин, дыхательный объем 0,7—0,9 л, FiO₂ 40%. После восстановления спонтанного дыхания и сознания применялся режим "pressure support" с давлением вдоха 20 см вод. ст., что обеспечивало минутный объем дыхания 8—12 л/мин при частоте дыхания 16—18 в мин. Одновременно проводились сеансы высокочастотной ИВЛ, фибробронхоскопия с лаважом трахеобронхиального дерева. Медикаментозное лечение включало гентамицин, гепарин, переливание свежезамороженной плазмы, инфузионную терапию. Проводилось зондовое кормление, вибрационный массаж, уход за кожными покровами.

В результате состояние больного улучшилось, полностью восстановилось спонтанное дыхание, на фоне вспомогательной ИВЛ нормализовался газовый состав артериальной крови (см. табл. 1). 24.10.94. произведена экстубация, больной переведен на спонтанное дыхание, в дальнейшем проводилась масочная кислородотерапия дебитом 3 л/мин в течение 24 часов в сутки. 26.10.94. больной в удовлетворительном состоянии был переведен в терапевтическое отделение и 05.11.94. выписан с рекомендациями приема теопека в дозе 300 мг в сутки, дигоксина 0,125 мг в сутки и ДОТ в режиме 2 л/мин в течение 19 ч в сутки с помощью концентратора кислорода "Zefir" фирмы "ТАЕМА" (Франция) производительностью до 5 л/мин. Перед выпиской из стационара пациенту было проведено исследование функции внешнего дыхания (табл. 2), показавшее смешанный тип нарушения вентиляции с преобладанием obstructивных процессов, с признаками эмфиземы.

К концу первого месяца пребывания в амбулаторных условиях был отменен дигоксин, и в настоящее время больной получает ДОТ в указанном режиме на фоне пролонгированного теофилина. Отмечается снижение ДН до II степени, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение адаптации пациента.

Согласно данным литературы [1,2,9,10], ДОТ назначается больным ХОЗЛ по следующим критериям:

- А. Наличие у больного заболевания легких, бронхов или грудной клетки, приводящего к тяжелой хронической гипоксемии, резистентной к адекватной медикаментозной терапии.
- В. Наличие одного из следующих критериев:
 1. РаО₂ не более 55 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом,
 2. РаО₂ 56—59 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом и клинические проявления тканевой гипоксии, такие как ЛС и эритроцитоз.

У описываемого пациента эти критерии послужили показателями для назначения ДОТ. Помимо клиничес-

Таблица 2

Динамика показателей функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких больного С.

Показатель, % к должному	Дата исследования		
	26.11.93.	19.04.94.	22.09.94.
ЖЕЛ	68	75	136
ОФВ ₁	34	37	42
П ₇₅	8	8	13
П ₅₀	11	9	11
П ₂₅	7	11	15
ОО	202	166	93
ДСЛ	66	80	68
ДСЛ/АВ	77	81	72

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ОФВ₁ — однократный форсированный выдох, П₇₅, П₅₀, П₂₅ — максимальные экспираторные потоки при различных объемах ЖЕЛ, отражающие проходимость на уровне крупных (П₇₅), средних (П₅₀) и мелких (П₂₅) бронхов, ОО — остаточный объем, ДСЛ — диффузионная способность легких, ДСЛ/АВ — отношение диффузионной способности легких к альвеолярной вентиляции.

кого улучшения, отмечалась динамика показателей вентиляции, диффузии и газового состава артериальной крови (табл. 1 и 2). Так, наблюдалось изменение pH в сторону респираторного алкалоза, снижение артериальной гиперкапнии до верхней границы нормальных значений РаСО₂ и существенное улучшение артериальной оксигенации, что может быть связано с положительным эффектом ДОТ на репаративные процессы в легких [10]. Также отмечалось значительное снижение остаточного объема и параллельное увеличение жизненной емкости легких, что, по данным Petty, объясняется снижением давления в легочной артерии и ЛСС под влиянием ДОТ. Наряду с явными положительными эффектами ДОТ мы не наблюдали улучшения функциональных показателей однократного форсированного выдоха, показателей кривой поток—объем и диффузионной способности легких, что может свидетельствовать о том, что ДОТ вряд ли оказывает существенное влияние на бронхиальную проходимость и на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны у описываемого пациента. Однако наше наблюдение показывает несомненные преимущества ДОТ при ХОЗЛ, а именно, не только положительные эффекты на физиологию дыхания, но и психоэмоциональное и социальное улучшение, качество жизни, снижение частоты обращаемости к врачу.

Таким образом, ДОТ может быть рекомендована как существенный высокоэффективный компонент реабилитационной программы у больных, страдающих ХОЗЛ, осложненными высокой степенью ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков Г.М., Жилин Ю.Н. Долговременная дозированная кислородотерапия в домашних условиях у больных с дыхательной недостаточностью // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й: Материалы. — М., 1994. — № 280.

2. Садуль П. Длительная кислородотерапия у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью // Пульмонология.— 1992.— № 2, Приложение.— С. 22—25.
3. Abraham A.S., Cole R.B., Bishop J.M. Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis // Circ. Res.— 1968.— Vol.23.— P.147—157.
4. Block A.J., Burrows B., Kanner R.E. et al. Oxygen administration in the home // Am. Rev. Respir. Dis.— 1977.— Vol.115.— P.897—899.
5. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular disfunction in chronic obstructive lung disease // N. Engl. J. Med.— 1972.— Vol.286.— P.912—917.
6. Groves R.H., Bailey W.C., Buchalter S.E. Long-term oxygen therapy // Chest.— 1991.— Vol.100.— P.544—549.
7. Levine V.E., Bigelow D.B., Hamstra R.D. et al. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia // Ann. Intern. Med.— 1967.— Vol.66.— P.639—650.
8. Neff T.A., Petty T.L. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction // Ibid.— 1970.— Vol.72.— P.621—626.
9. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic obstructive lung disease // Ibid.— 1980.— Vol.93.— P.391—398.
10. Petty T.L. Pulmonary rehabilitation for COPD // Intensive and Rehabilitative Respiratory Care.— Philadelphia: Lea and Febiger, 1982.— P.385—414.
11. Tiep B.L., Lewis H.I. Oxygen conservation and oxygen-conserving devices in chronic lung disease // Chest.— 1987.— Vol.92.— P.263—272.

Поступила 13.12.94.

Лекции

© ПИСКУНОВ Г.З., 1995

УДК 616.24-008.444-089

Г.З.Пискунов

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ

Центральная клиническая больница Медицинского центра
при Правительстве Российской Федерации

В быту существует мнение, что храпящий человек — просто глубоко спящий. Но это далеко не так. Храп — акустический феномен, вызываемый вибрацией мягких тканей ротоглотки при неполной обструкции дыхательных путей. Это признак неблагополучия в системе дыхания, свидетельствующий о затрудненном прохождении воздуха через верхние дыхательные пути. Крайняя выраженность этого неблагополучия — обструктивное апноэ во время сна.

Этот вид патологии дыхательной системы довольно распространен. Partinen [14] считает, что 7—10% мужчин и 3—7% женщин храпят во сне. Среди людей с выраженным храпом до 10% имеют обструктивный синдром. У мужчин в возрасте 40—59 лет обструктивный синдром встречается в 3—5% случаев. Развитие обструктивного синдрома зависит от многих причин. Многие люди храпят с детства и не имеют обструктивного синдрома. В то же время у некоторых через 4—5 лет от начала заболевания появляется синдром обструкции.

Храпящие люди с высокой сопротивляемостью верхних дыхательных путей и отрицательным внутригрудным давлением выше 70 см вод.ст. могут иметь сердечно-сосудистые заболевания без обструктивного синдрома.

В эксперименте на собаках [6] вызывали обструкцию носа хирургическим путем, и собаки дышали

через рот в течение пяти месяцев. Функциональные, а затем и морфологические исследования показали изменения миокарда даже за столь короткий срок. Этот эксперимент наглядно показывает значение нормального носового дыхания для сердечно-сосудистой системы.

При нарушении носового дыхания снижается газообмен в клетках, вследствие чего уменьшается щелочной резерв крови, изменяется кислотно-щелочное равновесие, газовый состав крови; нарушается работа сердца, повышается артериальное давление; нарушается циркуляция цереброспинальной жидкости; ослабляются защитные свойства коллоидов крови, происходит сдвиг морфологического состава крови и лимфы; изменяется уровень сахара, кальция и хлоридов в крови; угнетается функция щитовидной железы и снижается уровень основного обмена; изменяется секреция желудочного сока, понижается всасывающая способность желудка, угнетается его моторика; нарушается выделительная функция печени; наступают функциональные расстройства нервной системы, появляется головная боль, снижается память, возникает сонливость, психическая подавленность. Указанные нарушения функций организма установлены многочисленными исследованиями, перечисление названий которых может занять не одну страницу [2].

В.А.Буков [1] считает, что при нарушении носового дыхания расстройство жизнедеятельности организма

обуславливается включением афферентной импульсации, идущей от рецепторных полей слизистой оболочки носа. Адекватным раздражителем рецепторных полей является воздушная струя при условии нормальной ее аэродинамики. Слизистая оболочка является мощной и качественно многогранной рефлексогенной зоной. Рефлекторные реакции со стороны слизистой оболочки осуществляются через афферентные системы тройничного, симпатического, парасимпатического и обонятельного нервов. Механическое, химическое и термическое раздражение слизистой оболочки носа вызывает констрикцию бронхов, которая затем сменяется дилатацией. Каждая половина носа имеет рефлекторную связь с соответствующим легким. Еще в 1909 году *F. Chauwet* показал в экспериментах на кроликах, что односторонняя обструкция носа вызывает инспираторную одышку, а спустя месяц развивается деформация гомолатеральной половины грудной клетки, уменьшение ее в размерах. Такая взаимосвязь выявлена и у человека: при окклюзии одной ноздри отмечается большая амплитуда движения в противоположной половине грудной клетки.

Все вышеуказанное достаточно убедительно доказывает большое значение в жизни человека адекватного носового дыхания и необходимость корригирующих хирургических вмешательств как для восстановления носового дыхания, так и для ликвидации нарушений в системах организма, в том числе и синдрома апноэ.

Топодиагностика причины апноэ установила, что 50% случаев синдрома обусловлено состоянием мягкого неба, 30% — гипофангитом и 20% случаев связано с изменением всех отделов дыхательного пути [17].

J.J. Manni и др. [12] определяли синдром апноэ во время сна как 30-кратные фазы апноэ длительностью 10 с на протяжении 7-часового сна. Различают апноэ центрального и периферического происхождения. При апноэ центрального генеза отсутствуют дыхательные движения, а при обструктивном характере этого состояния дыхательные движения сохраняются. При обструктивном апноэ наблюдается резкая усталость днем и сильный храп во время сна, обусловленный вибрацией орофарингеальных мягких тканей при неполном закрытии верхних дыхательных путей.

Обструкция дыхания во время сна обусловлена изменениями центральной нервной системы и нарушением анатомических структур дыхательных путей. Мы будем рассматривать только "местные" причины и способы устранения этих причин.

У многих пациентов, страдающих храпом и синдромом апноэ, наблюдается диспропорция анатомии глотки: тонкое мягкое небо, удлинённая увула, гипертрофия небных, носоглоточной и язычной миндалин, более низкое положение язычной кости, сдвинутая кзади нижняя челюсть, толстый корень языка.

Если рассмотреть наиболее узкие места верхних дыхательных путей, то можно заметить, что причина храпа нередко связана с нарушением анатомических структур и в других местах и хирургическая коррекция этих структур может привести к успеху. Какие это узкие места? Прежде всего клапан носа. Клапан носа

— это наиболее узкое пространство входа в нос. Сразу за вестибулярным отделом носа пространство носа становится уже, и это сужение ограничено передним концом нижней раковины, краем латерального хряща, выступающим в просвет носа, и носовой перегородкой. При форсированном вдохе отмечается втягивание крыла носа, сужение носового клапана, и нередко это происходит с достаточно выраженным звуком, во время сна это воспринимается как храп. Причину такого храпа не всегда легко установить. Когда отоларинголог смотрит в нос, он отодвигает крыло носа носовым зеркалом, таким образом расширяя носовой клапан, и его патологическое сужение становится незаметным. Поэтому преддверие носа следует рассматривать без инструмента, а затем проводить инструментальное исследование полости носа.

Устранить хирургическим путем сужение клапана носа достаточно просто. Передний конец нижней носовой раковины можно резецировать, коагулировать лазером или разрушить ультразвуком. Край латерального хряща выделяется и резецируется до устранения сужения клапана. Также резецируется хрящ перегородки носа. Достаточность расширения носового клапана проверяется после заживления раны. Крыло носа не должно втягиваться при форсированном вдохе.

В настоящее время ринологам мира признается, что первым шагом в лечении храпа и синдрома апноэ является функциональная хирургия носа. Под функциональной хирургией носа подразумевается коррекция внутриносковых структур, восстанавливающая прежде всего дыхательную функцию носа и аэрацию околоносовых пазух и сохраняющая слизистую оболочку носа. Наиболее частой причиной нарушения носового дыхания является деформация носовой перегородки. Чаще всего различные варианты искривления носовой перегородки начинают формироваться с раннего детства. Даже у новорожденных нередко можно видеть искривление перегородки. Искривление перегородки ведет к нарушению аэродинамики в полости носа, что изменяет рефлекторный импульс адекватного для слизистой оболочки раздражителя — воздушного потока.

Постепенно возникает гипертрофия отдельных участков слизистой оболочки, что приводит к затруднению носового дыхания до полной обструкции носа. Одновременно с появлением затрудненного дыхания через нос появляется храп и формируется целый ряд синдромов, связанных с нарушением носового дыхания.

Не останавливаясь на технике выполнения внутриносковых корригирующих операций, отмечу, что следует проводить септопластику, а не подслизистую резекцию; не проводить конхотомию, а использовать приемы реконструкции носовых раковин. Эти положения важны для оториноларингологов и признаны в современной ринологии. Для пульмонологов, не решающихся направить своего пациента на операцию для восстановления носового дыхания из-за боязни обострения легочного процесса, хочу подчеркнуть следующий факт. Обострение процессов возможно, но его можно избежать и свести до минимума щадящей техникой выполнения операций, проведением послеоперационного

периода без тампонов и предоперационной подготовкой. В большей степени это относится к больным, обструкция носа у которых вызвана полипозом или гипертрофией носовых раковин. Использование ультразвука, лазера, эндоскопов дает возможность восстанавливать носовое дыхание с минимальным кровотечением, щадяще и без риска осложнения.

Во всех случаях синдрома апноэ пациент должен быть осмотрен оториноларингологом самым тщательным образом с акцентом внимания на выяснение причин апноэ. Хорошо следует осмотреть носоглотку. Обратить внимание на возможный полипоз, гипертрофию задних концов носовых раковин, аденоиды.

Следует оценить состояние мягкого неба. Гиперплазия слизистой оболочки, длинная увуля, иногда достигающая надгортанника, уменьшенный переднезадний размер глотки на уровне мягкого неба, гипертрофия боковых валиков глотки — все это может вызвать храп и синдром обструкции.

Хирургическое лечение в этом случае заключается в удалении полипов, резекции задних концов нижних носовых раковин, аденотомии, резекции увули.

Морфологический анализ увули у здоровых и страдающих синдромом обструкции дыхательных путей во время сна и храпом показал статистически достоверное увеличение ширины слизистой оболочки увули, уменьшение массы мышечной ткани, увеличение межклеточных пространств, снижение тонуса мягкого неба у больных [10].

Для устранения этих изменений применяются различные приемы увуля-палато-фарингопластики (UPPP). Хирургическое лечение апноэ начато в Японии в 1952 г. *T.Ikematsu*. UPPP внедрена в 1980 г. *S.Fujita* [7].

Наиболее простой прием — резекция увули, бывает достаточно эффективным. Более сложная операция — клиновидное иссечение части тканей мягкого неба, что способствует его ригидности, увеличивает просвет глотки, прекращает вибрацию слизистой оболочки и рефлекторное раздражение слизистой оболочки гортани. Не всегда эта операция приводит к желаемому результату. Из осложнений наблюдается гнусавость и попадание пищи в носоглотку. Об этом следует помнить и не увлекаться иссечением ткани.

Удаление гипертрофированных миндалин, безусловно, способствует восстановлению дыхания и прекращению храпа. Но прежде, чем решиться на удаление миндалин, нужно четко взвесить все аргументы за и против. Следует провести энергичное лечение хронического тонзиллита и при безуспешности его миндалины можно удалить.

Одной из причин синдрома апноэ является спазм голосовой щели, который зависит во многом от состояния вышележащих отделов дыхательных путей. Кроме того, апноэ может провоцироваться отеком голосовых складок, снижением их тонуса, в результате чего при форсированном вдохе голосовые складки притягиваются и смыкаются. Поэтому первым приемом при спазмах голосовой щели следует просить больного вдыхать спокойно. Спазм голосовой щели бывает при нарушении иннервации мышц гортани и изменениях в черепно-перстневидных суставах в результате воспаления (ревматизм) или обменных процессов.

Первый прием, который выполняет оториноларинголог при спазме голосовой щели — введение новокаина или другого местного анестетика, а также гидрокортизона или преднизолона в область бугорка носа или в нижнюю носовую раковину. Рефлекторное воздействие снимает спазм.

Иногда длительные и угрожающие жизни приступы апноэ заставляют прибегать к трахеостомии. Хирургу следует сразу формировать трахеостому, не ограничиваться рассечением трахеи, так как такой больной при трахеостомии может быть обречен на хроническое канюленосительство.

Каких же результатов достигают при хроническом лечении обструктивного апноэ и храпа? Следует сразу отметить, что абсолютного успеха быть не может, так как апноэ вызывается не только изменениями местного характера, а во многом зависит и от изменений нервной системы.

T.Ikematsu (1952) получил положительный результат у 81,6% пациентов, а *S.Fujita* (1980) — у 1/2 пациентов после UPPP. *F.Ermens et al.* [8] у 31 ребенка получил положительный результат после аденотомии, тонзиллэктомии и UPPP. *D.Fairbanks* [9] у 83 взрослых пациентов получил в 72% положительный результат. Он сравнил результат с результатом лечения группы больных из 38 человек, которым проводилась консервативная терапия. В этой группе положительный результат был получен у 5%. Трахеостомия произведена 10% больным с синдромом апноэ.

D.Caldarelli et al. [3] только после септопластики получили положительный результат в 50% случаев. Применяя устройство для фиксации корня языка, повысили его до 57%. *C.H.Chouard et al.* [4] провели лечение 35 больным с храпом и синдромом апноэ. Они выполняли UPPP, тонзиллэктомию, септопластику. У двух больных возникла гнусавость, у 32 больных храп исчез.

F.Martin [13] получил положительный результат во всех случаях UPPP при лечении 32 больных. Он отмечает обязательность восстановления носового дыхания. *A.Cordon et al.* [5] получили положительный результат только у 5 из 11 больных с одним осложнением в виде попадания пищи в нос. Получил хороший результат *M.Strome* [16] при лечении храпа и апноэ у детей с болезнью Дауна.

У *J.T.Johnson* и *Sanders* [11] описано наблюдение смерти пациента через 48 часов после UPPP. Это заставило их наблюдать более тщательно за пациентами в послеоперационном периоде. У одного из трех пациентов было отмечено снижение насыщения крови кислородом в послеоперационном в сравнении с дооперационным периодом, и эти результаты свидетельствуют о необходимости тщательного послеоперационного наблюдения.

C.Simon [15] оперировал 90 больных без синдрома апноэ, но с храпом. Была проведена UPPP. Через месяц положительный результат был у 78% пациентов, через год результат сохранился у 58%.

Как видим, результаты довольно нестабильны у разных исследователей, но положительный результат

хирурги получают не менее чем у 50% оперированных пациентов. У этих больных восстанавливается сон, исчезает дневная сонливость, сон приносит ощущение свежести. Результат операции можно улучшить использованием дополнительных средств, в частности путем продолжительной положительной подачи воздуха во время сна, использованием фиксаторов корня языка, специальных устройств типа "Назавент", которые расширяют носовой клапан и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буков В.А. О роли дыхательных путей для организма в нормальных и патологических условиях // Поволжская конф. физиологов, биохимиков и фармакологов: Тезисы докладов.— Куйбышев, 1957.— С.36—37.
2. Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух.— Воронеж, 1991.
3. Caldarelli D.D., Cartwright R.D., Lilie J.K. Obstructive sleep apnea: Variations in surgical management // Laryngoscope (St Louis).— 1985.— Vol.95, № 9.— P.1070—1073.
4. Chouard C.H., Meyer B., Chaboller F. et al. Le traitement chirurgical du ronflement // Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.— 1986.— Vol.103, № 5.— P.329—333.
5. Cordon A.S.D., Giles M.L., Harding D.A. et al. Surgery of snoring // J. Laryngol. Otol.— 1986.— Vol.100, № 11.— P.1263—1267.
6. Cvetnic V., Cvetnic S., Sankovic F. Snoring caused by experimental nasal obstruction and cardiorespiratory system // European Rhinologic Society. Congress, 14-th.— Roma, 1992.— P.156.
7. Djupesland G. Snoring and obstructive sleep apnea: Surgical treatment // Rhinology.— 1988.— Suppl.1.— P.44.
8. Ermens F., Van Geert G., Kahn A. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in childhood // Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg.— 1984.— Vol.38, № 3.— P.268—276.
9. Fairbanks D.N.F. Snoring: Surgical vs. nonsurgical management // Laryngoscope (St Louis).— 1984.— Vol.94, № 9.— P.1188—1192.
10. Hamans E., Van De Heyning P.H., Van Marek E. et al. Morphometric analysis of the uvula in obstructive sleep apnea, snoring and controls // European Rhinologic Society. Congress, 14-th.— Roma, 1992.— P.158.
11. Johnson J.T., Sanders M.H. Breathing during sleep immediately after uvulopalatopharyngoplasty // Laryngoscope (St Louis).— 1986.— Vol.86, № 11.— P.1236—1238.
12. Manni J.J., Wanters H.J., Folgering H.Th. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom, das Schnarchen und die Uvulopalatopharyngoplastik // Laryngol. Rhinol. Otol.— 1986.— Bd 65, № 10.— S.566—569.
13. Martin F. Die operative Behandlung des Schnarchens durch Korrektur der nasalen und oropharyngealen Obstruktion // Ibid.— S.562—565.
14. Partinen Snoring and obstructive sleep apnea: Epidemiology // Rhinology.— 1988.— Suppl.1.— P.42.
15. Simon C. Surgical treatment for snoring. Long-term results // Ibid.— P.177.
16. Strome M. Obstructive sleep apnea in Down syndrome children: A surgical approach // Laryngoscope (St Louis).— 1968.— Vol.96, № 12.— P.1340—1342.
17. Togawa K., Yamakawa K., Miyazaki S. et al. Topodiagnosis and treatment of obstructive sleep apnea // European Rhinologic Society. Congress, 14-th.— Roma, 1992.— P.158.

Поступила 29.01.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.2-036.11-02:546.171.1

Н.Н.Литвинов, В.И.Казачков, З.П.Григорьевская, З.М.Гасимова,
И.А.Кусакина

ПРОБЛЕМА ОСТРЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ АММИАКА ПРИ ПРОМЫШЛЕННЫХ АВАРИЯХ

Информационно-консультативный токсикологический центр МЗ и МП РФ,
НИИ пульмонологии, Москва

Анализ более 3000 случаев обращаемости в Информационно-консультативный токсикологический центр за 1994 г. показал, что преимущественным путем воздействия химических веществ при острых отравлениях в быту и при суицидальных попытках является пероральный, а острые ингаляционные воздействия не превышают 3—5% от общего числа случаев.

Вместе с тем во многих городах России расположено значительное число средних и крупных промышленных объектов различного назначения, технологические процессы на которых допускают возникновение аварийных ситуаций, сопровождающихся газообразными выбросами различной мощности сильнодействующих ядовитых веществ (СДЯВ).

Причины такого критического положения общеизвестны:

- неудовлетворительное техническое состояние предприятий;
- нарушение технологических процессов;
- неудовлетворительная квалификация персонала;
- повсеместное нарушение технических норм и правил эксплуатации;
- размещение предприятий повышенной взрыво- и пожароопасности в зоне жилой застройки с нарушением параметров санитарно-защитных зон;
- отсутствие эффективных мер по защите персонала и населения, причем последнее полностью не информировано, а в ряде случаев дезинформировано о возможной опасности и др.

Клинико-токсикологическая характеристика газообразного выброса аммиака массой 5 тонн

Расстояние, м	Концентрация аммиака (г/м ³) на оси следа выброса для текущего времени										
	минуты									часы	
	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	5,0	20,0	30,0	1,0	2,0
50	9,49 мгн.см.	32,4 мгн.см.	9,0 мгн.см.	0,42 средн.ф.	0,42 средн.ф.	0,42 средн.ф.	0,42 средн.ф.	0,42 средн.ф.	0,42 средн.ф.	0,42 средн.ф.	0,42 средн.ф.
100	—	0,39 средн.ф.	25,0 мгн.см.	1,5 тяж.ф.	0,25 средн.ф.	0,25 средн.ф.	0,25 средн.ф.	0,25 средн.ф.	0,25 средн.ф.	0,25 средн.ф.	0,25 средн.ф.
150	—	—	—	9,1 мгн.см.	0,13 средн.ф.	0,13 средн.ф.	0,13 средн.ф.	0,13 средн.ф.	0,13 средн.ф.	0,13 средн.ф.	0,13 средн.ф.
200	—	—	—	—	6,58 мгн.см.	0,1 средн.ф.	0,1 средн.ф.	0,1 средн.ф.	0,1 средн.ф.	0,1 средн.ф.	0,1 средн.ф.
300	—	—	—	—	—	7,5 мгн.см.	0,07 легк.ф.	0,07 легк.ф.	0,07 легк.ф.	0,07 легк.ф.	0,07 легк.ф.
400	—	—	—	—	—	—	3,72 мгн.см.	0,05 легк.ф.	0,05 легк.ф.	0,05 легк.ф.	0,05 легк.ф.
500	—	—	—	—	—	—	—	0,03 легк.ф.	0,03 легк.ф.	0,03 легк.ф.	0,03 легк.ф.
1000	—	—	—	—	—	—	—	0,012 легк.ф.	0,012 легк.ф.	0,012 легк.ф.	0,012 легк.ф.

Примечание. Расчеты выполнены для условий: лето: Р=5 т; V=1 м/с; Км=2,0; Ко=3,0; инверсия.
Мгн.см. — мгновенная смерть, тяж.ф. — тяжелая форма отравления, средн.ф. — средняя форма отравления, легк.ф. — легкая форма отравления.

Эти обстоятельства могут привести не только к значительному разрушению промышленных инфраструктур, но главное, к поражению, порой неоправданному, больших масс персонала и населения.

Ситуация обостряется тем, что подавляющее большинство лечебных учреждений, куда в случае аварии будут поступать большие массы пораженных, не готовы к их приему и лечению, прежде всего в связи с отсутствием современных представлений о клинико-токсикологических характеристиках СДЯВ.

Ниже приводятся данные об одном из наиболее распространенных промышленных СДЯВ — аммиаке. Эти данные были использованы нами в совместной работе с АО "Защита населения" при разработке первого в Москве медицинского раздела комплексного проекта защиты населения при возможной аварии на крупном хладокомбинате, использующем аммиак в качестве хладагента.

Острое отравление газообразным аммиаком характеризуется клинической картиной различной тяжести, варьирующей от простого раздражения слизистых оболочек до внезапной смерти на месте несчастного случая. Обычно острые отравления аммиаком разделяют на следующие формы: легкие, средней тяжести, тяжелые, смертельные.

Специфических эффектов при поступлении аммиака в организм в литературе не описано — при ингаляционном поступлении газообразный аммиак проявляет себя как раздражающий яд.

Проведенная нами клинико-токсикологическая оценка

аммиака основывалась на собственных и библиографических данных, описывающих:

- физико-химические свойства;
- пути поступления, распределения, метаболизма и выведения из организма;
- пределы токсичности;
- основной механизм действия и патогенез отравлений;
- клинику отравлений;
- клиническую оценку токсичности;
- токсиметрическую оценку отравлений;
- морфологию отравлений;
- неотложную помощь и др.

Таблица 2

Переносимость человеком различных концентраций газообразного аммиака в зависимости от времени воздействия

Концентрация в воздушной среде, г/м ³	Время воздействия, мин	Степень работоспособности
0,07—0,14	120	Работа возможна
0,14—0,21	120	Работа затруднена
0,25	60	Выдерживается с трудом
0,35	30	Переносится с трудом, эффективная работа невозможна
0,35—0,7	0	Работа невозможна

Были использованы: раздел "АММИАК" собственной информационно-поисковой системы "POISON" [4], раздел "AMMONIA" в подсистеме "POISINDEX" информационной системы фирмы США "MICROMEDEX", критерий — документ № 54 "AMMONIA" Международной программы ЮНЕП/МОТ/ВОЗ по безопасности химических веществ (МПБХВ); база данных Московского отделения Международного регистра ЮНЕП потенциально токсичных химических веществ, другие отечественные и зарубежные литературные источники [3—6,8,10,11,14].

Следует отметить, что для более полного анализа данных было бы желательно провести его на основе зависимости "доза—время—эффект". Однако в имеющейся отечественной и зарубежной информации подобные данные в систематизированном виде отсутствуют. Экспериментальные данные, полученные на животных, мы не включали в отчет принципиально, тем более что имеются международные рекомендации Межправительственного форума по химической безопасности [3] о минимизации экспериментов на позвоночных животных. Что касается клинических данных, то они по зависимости "время—эффект" либо полностью отсутствуют, либо имеют отрывочный характер и получены на добровольцах при изучении ингаляционного воздействия очень низких концентраций аммиака.

Клиническая оценка токсичности ингаляционного воздействия аммиака

Легкая форма отравления ($0,012—0,07 \text{ г/м}^3$)

Обнаруживается характерный запах. Жалобы на снижение работоспособности, головную боль, плохой сон и аппетит, повышение раздражительности; снижение или потерю чувствительности обонятельного анализатора, неврастению, ощущение сухости в носу, раздражение слизистых оболочек носа, глотки, трахеи, сухой кашель; возможен отек слизистых оболочек гортани и трахеи, спазм век, слезоточивость.

Объективно: увеличение минутного объема легких; понижение биоэлектрической активности головного мозга; повышение активности глутаминопировиноградной трансаминазы и снижение уровня витамина С в крови, уменьшение выделения мочевины, увеличение потребности в витамине В₄.

Течение отравления в целом благоприятное. Симптоматика через 2—3 недели без видимых остаточных явлений исчезает.

Отравление средней тяжести ($>0,07—0,7 \text{ г/м}^3$)

При отравлении средней тяжести симптоматология тесно связана с разъедающим действием аммиака на поверхности, подвергающиеся химической агрессии. Больные жалуются на изжогоподобную боль во рту и горле, затрудняющую дыхание и создающую ощущение неизбежной смерти. При этом отмечаются кровавистые выделения из носа, затруднение речи, дыхания и кашля.

Глазные признаки характеризуются спазмом век, обильной слезоточивостью и гиперемией конъюнктив.

В отдельных случаях роговица теряет прозрачность, а на соединительной оболочке век появляются пузырьки. Через несколько часов развивается синюшность, кожные покровы и слизистые приобретают отечный вид и покрываются пузырьками. Пузырьки увеличиваются, сливаются и разрываются, из них вытекает серозно-геморрагическая жидкость. ЛОР-исследование выявляет острое глоточно-трахеальное воспаление. При аускультации легких выслушиваются влажные хрипы и свисты при выдохе. В течение 48—70 часов после отравления состояние больного улучшается. Ослабляется ощущение сжатия грудной клетки и затрудненности дыхания. В мокроте обнаруживаются следы некротического материала, хотя ее количество сокращается, приступы кашля урежаются. При рентгенологическом исследовании легких обнаруживаются отдельные участки ателектазов и уплотнений, исчезающие за несколько дней.

Отравление тяжелой степени ($>0,71—1,50 \text{ г/м}^3$)

Высокие концентрации вызывают обильное слезотечение и боль в глазах, удушье, сильные приступы кашля, головокружение, боли в желудке, рвоту, задержку мочи. Тяжелое отравление протекает на фоне резкого уменьшения легочной вентиляции, острой эмфиземы легких, увеличения печени, ацидоза, повышения глутаминоксалазной и глутаминпируватной активности. Уже через несколько минут после массивного воздействия аммиака наступает мышечная слабость с повышенной рефлекторной возбудимостью, тетанические судороги; резко снижается порог слуха, вследствие чего сильный звук вызывает новый приступ судорог. После действия очень высоких концентраций пострадавшие иногда сильно возбуждены, находятся в состоянии буйного бреда, не способны стоять. Наблюдаются резкие расстройства дыхания и кровообращения; в ближайшие часы (иногда в первые минуты) после отравления может наступить смерть от сердечной слабости или остановки дыхания в фазе вдоха при спазме голосовой щели (рефлекс тройничного нерва). Чаще смерть наступает через несколько часов или дней после несчастного случая от отека гортани или легких. В ряде случаев причиной гибели является воспаление бронхов или дыхательных путей. Возможен химический ожог глаз и верхних дыхательных путей.

У выживающих клиническая симптоматология трехфазная: исходная, улучшение, ухудшение. На исходной фазе в клинической картине преобладают признаки острого токсического отека легких и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Отек легких носит геморрагический характер, тяжелый по форме может явиться причиной смерти, однако больные благоприятно реагируют на проводимое лечение. В фазе улучшения ослабевают симптомы острого отека легких и сердечно-сосудистой недостаточности. В фазе ухудшения, наступающей после периода мнимого улучшения, у больных наблюдаются признаки острой дыхательной недостаточности (одышка, синюшность кожных покровов, выслушиваются двусторонние рассеянные хрипы) и признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности. Общее состояние больного ухудшается, появляется гипер-

термия, отсутствие аппетита, слабость. При рентгено-скопии легких выявляется наличие рассеянного плотного затемнения, иногда локализованного ателектаза.

Определение газа в крови свидетельствует о гипоксемии, гиперкапнии, низком показателе водорода. Фаза ухудшения обусловлена возникновением вторичной инфекции дыхательных путей, приводящей к язвенному поражению слизистой трахеобронхиального дерева с возможным микроабсцедированием в закупоренных бронхах. При таком состоянии больного может наступить смерть за счет недостаточности дыхания, кровообращения, возникновения сепсиса.

Последствиями перенесенного острого отравления могут быть помутнение хрусталика, роговицы, даже ее прободение и потеря зрения; охриплость или полная потеря голоса, хронический бронхит, эмфизема легких, бронхоэктазы, фаринголарингит; кровохарканье; возможна активация туберкулезного процесса. В затянувшихся случаях могут развиваться также массивные пневмонии, иногда геморрагического характера.

При тяжелых формах отравления аммиаком у выживших возможны отдаленные последствия. Описан случай, когда у рабочего, перенесшего острое отравление аммиаком с потерей сознания и выжившего, в дальнейшем отмечались изменения личности, снижение интеллектуального уровня с выпадением памяти, неврологические микросимптомы (тремор рук, нарушение равновесия, тики, понижение тактильной и болевой чувствительности); головокружения, нистагм, гиперрефлексия.

Смертельный исход при воздействии в течение 30 мин ($1,75-3,15 \text{ г/м}^3$)

Остановка дыхания.

Мгновенная смерть ($3,5 \text{ г/м}^3$ и более)

Остановка дыхания.

Далее приводится пример практического использования изложенных данных. АО "Защита населения" представила нам расчетные концентрации газообразного аммиака, которые могут образовываться в результате аварийной ситуации на хладокомбинате в воздушной среде на различных расстояниях и время его действия при выбросе массой 5 тонн. Их клинко-токсикологическая оценка на основании зависимости "концентрация — эффект" с использованием исключительно клинического материала приведена в табл.1.

Проблема организации медицинской помощи персоналу промышленных объектов и населению при возникновении химических аварий освещается нами по работам следующих специалистов [1,2,9,12,13].

Основными принципами организации медицинской помощи являются:

- быстрая эвакуация пораженных из зараженной зоны,
- приближение к очагу поражения первой врачебной помощи,
- оказание в максимально короткий срок первой медицинской помощи пораженным в очаге,

— оказание специализированной медицинской помощи всем пораженным.

В основу организации медицинской помощи пострадавшим при химических авариях положена двухэтапная система лечебно-эвакуационного обеспечения: первая медицинская помощь в очаге, первая медицинская и первая врачебная помощь вблизи очага и специализированная помощь в лечебно-профилактических учреждениях. На обоих этапах должны использоваться единые методы лечения, соблюдаться строгая преемственность и последовательность в оказании медицинской помощи и лечения.

В случае аварии с выделением газообразного аммиака очаг аварии по медицинским критериям относится к нестойкому и быстродействующему, зараженное облако распространяется в верхних слоях атмосферы. При этом следует учитывать установленную по клиническим данным чувствительность человека к воздействию аммиака в зависимости от уровня концентрации и времени экспозиции, а также изменения его работоспособности (табл.2).

Средства индивидуальной защиты

Изолирующий и фильтрующий противогазы марок КД, М, респиратор РПГ-67КД, при их отсутствии — ватно-марлевая повязка, смоченная 5% раствором лимонной кислоты, защитный костюм типа Яа, резиновые сапоги, перчатки.

Организация оказания медицинской помощи

а) первая медицинская помощь в очаге поражения, осуществляемая в порядке само- и взаимопомощи: промыть глаза и лицо водой, надеть противогаз или ватно-марлевую повязку, смоченную 5% раствором лимонной кислоты, открытые участки кожи обильно промыть водой, немедленно покинуть очаг;

б) первая медицинская помощь в очаге поражения, проводимая санитарными дружинами: розыск пораженных; надеть противогаз, если противогаза нет, надеть ватно-марлевую повязку, смоченную 5% раствором лимонной кислоты, промыть глаза и лицо водой, пораженные участки кожи обильно промыть водой, срочно эвакуировать пораженных из очага на носилках;

в) первая медицинская и первая врачебная помощь, проводимая в местах сбора пораженных: снять противогаз, освободить от стесняющей дыхание одежды, согреть, при резких болях в глазах закапать 2% раствор новокаина, пораженные участки кожи обработать 5% раствором лимонной, уксусной или соляной кислот; при сильных болях — внутримышечно наркотические анальгетики (например, фентанил, морфин), при спазме голосовой щели — тепло на область шеи, спазмолитики (например, папаверин, платифиллин), в экстренных случаях — трахеостомия; при остановке дыхания — искусственное дыхание, ингаляции кислорода, незамедлительно эвакуировать в лечебное учреждение;

г) первая врачебная и специализированная помощь в лечебном учреждении (медсанчасти): покой, тепло;

при болях в глазах закапать 2% раствор новокаина, в последующем — 0,1% раствор сернокислого цинка или 30% раствор альбумида; ингаляция водяных паров (с добавлением уксуса или нескольких кристаллов лимонной кислоты) или 10% раствора ментола в хлороформе; внутрь — теплое молоко с боржомом или питьевой содой; противокашлевые — в исключительных случаях!

При спазме голосовой щели — тепло на область шеи, спазмолитики, в экстренных случаях — трахеостомия; при отеке гортани — горчичники на область шеи, спазмолитики, ингаляции новокаина, пенициллина с эфедрином или адреналином, глюкокортикоиды (преднизолон, гидрокортизон).

При токсическом отеке легких — оксигенотерапия с ингаляцией противовспенивающих средств и бронхолитиков, дегидратационная терапия (мочевина или маннитол, лазекс), глюкокортикоиды, (преднизолон, гидрокортизон), ганглиоблокаторы (пентамин, арфонад), успокаивающие и десенсибилизирующие средства (диазепам, димедрол, супрастин, кальция хлорид), жгуты на конечности, антибиотики, коррекция кислотно-щелочного состояния (трисамин, бикарбонат натрия при ацидозе), при необходимости — сердечно-сосудистые средства (коргликон, кордиамин, сульфокамфокаин).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Варава Б.Н.* Первая медицинская, доврачебная и первая врачебная помощь в очагах чрезвычайных ситуаций // Избранные вопросы медицины катастроф. — М., 1994. — С.164—171.
2. *Иванов В.В., Нестеренко А.Ф.* Организация и содержание лечебно-эвакуационных мероприятий при ликвидации медицинских последствий химических катастроф // Там же. — С.200—215.
3. Информационно-поисковая система "POISON". Информационно-консультативный токсикологический центр Минздравмедпрома России. Файл "Аммиак". — М., 1994.
4. *Казачков В.И., Литвинов Н.Н.* Что такое информационно-поисковая токсикологическая система POISON? // Токсикол. вестн. — 1994. — № 6. — С.35.
5. *Лазарев Н.В.* Вредные вещества в промышленности. — Л.: Химия, 1977. — С.90—91.
6. *Лудевиг Р., Лос К.* Острые отравления: Пер. с нем. — М.: Медицина, 1983. — С.33.
7. Международная конференция по химической безопасности: Окончательный отчет. — Стокгольм, 1994.
8. *Могош Г.* Острые отравления. — Бухарест: Мед. изд-во, 1984. — С.434—437.
9. *Путилин В.А.* Современная система лечебно-эвакуационного обеспечения населения при ликвидации медико-санитарных последствий катастроф // Избранные вопросы медицины катастроф. — М., 1994. — С.27—55.
10. Справочник по токсикологии. Неотложная медицинская помощь. — М.: Медицина, 1977. — С.95.
11. *Тареев Е.М., Безродных А.А.* Профессиональные болезни. — М.: Медицина, 1968. — С.93.
12. *Хата З.И.* Принципы организации медицинской помощи пораженным при химических авариях и катастрофах // Рекомендации по организации оказания медицинской помощи населению при возникновении очага химического поражения СДЯВ. — М., 1990. — С.6—10.
13. *Хата З.И., Непша В.Д., Ахтомова Л.В., Колесов Ю.А.* Лечебно-эвакуационные мероприятия при массовых поражениях СДЯВ (медицинские аварийные карточки) Раздел: Аммиак // Там же. — С.14—16.
14. *Ammonia, Environmental Health, Criteria 54, IPCS, International Programme on Chemical Safety. WHO.* — Geneva, 1986.

Поступила 14.12.94.

С.Н.Орлов, И.А.Баранова, А.Г.Чучалин

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ СИГНАЛИЗАЦИИ И ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ. I. ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ

В последние десять—пятнадцать лет достигнут существенный прогресс в выяснении молекулярных механизмов функционирования сигнальных систем клетки, т.е. систем, ответственных за восприятие и проведение гормональных и электрических сигналов от рецепторов на белки-исполнители. Эти системы выполняют ключевую роль в координации работы многоклеточных ансамблей, в том числе такого сложно устроенного органа, каким являются легкие (рис.1). Неудивительно, что даже небольшие (генетически детерминированные или приобретенные благодаря воздействию внешних неблагоприятных факторов) изменения компонентов этих систем приводят к развитию патологических состояний. Эти же системы рассматриваются как основные и наиболее эффективные мишени при разработке новых фармакологических препаратов. В этом обзоре мы постараемся суммировать общие положения и молекулярно-биологические данные о патогенезе и терапии некоторых заболеваний легких, затрагивающих сигнальные системы гладкомышечных клеток и клеток эпителия воздухопроводящих путей. В дальнейшей работе будут рассмотрены данные о клетках эпителия воздухопроводящих путей, альвеолоцитах, макрофагах и клетках крови, вовлеченных в воспалительные реакции.

На рис.2 представлена схема, иллюстрирующая общие принципы восприятия, проведения и усиления сигналов в клетке. В большинстве случаев первые события разворачиваются на уровне плазматической мембраны, где локализованы рецепторы нейромедиаторов и пептидных гормонов (R_1). Активированные рецепторы взаимодействуют

с ГТФ-связывающими белками (G_p), которые передают информацию на мембранные белки-мишени (T_1). В ограниченном числе случаев (постсинаптические Na-каналы, потенциал-оперируемые ионные каналы) рецептор (в данном случае п-холинорецептор и сенсор мембранного потенциала, соответственно) локализован на молекуле T_1 и сигнал передается без участия G_p . Активированный T_1 контролирует внутриклеточную концентрацию вторичных посредников (M), которые в свою очередь модифицируют активность цитоплазматических белков-мишеней (T_2). Последние контролируют функциональную активность, воздействуя на белки-исполнители. Ряд соединений (стероидные и тиреоидные гормоны) свободно проникают через цитоплазматическую мембрану, взаимодействуют с цитоплазматическими рецепторами (R_2), которые, попадая в ядро, изменяют экспрессию белков, в том числе и тех, которые образуют сигнальную систему. Установлено, что один активированный рецептор может активировать 10^3 молекул G_p . Такой же коэффициент усиления сигнала существует и на остальных этапах проведения сигнала ($G_p \rightarrow T_1$, $T_1 \rightarrow M$, $M \rightarrow T_2$, $T_2 \rightarrow$ белки-мишени), обеспечивая таким образом колоссальный коэффициент усиления (10^6 — 10^{12}), что не уступает, а зачастую и превосходит коэффициенты усиления современных систем приема радио- и телесигналов. Продолжая эту аналогию, необходимо отметить, что другим достоинством клеточной сигнализации является ее избирательность, т.е. крайне низкое отношение сигнал/шум, на фоне которого ей приходится работать. Специфичность реакции и ее разнообразие определяется следующими факторами:

1) Вариабельностью и стереоспецифичностью рецепторов для целого ряда химических, электрических и тепловых стимулов. Так, только для нейромедиаторов их число достигает 30. Более того, одни и те же стимулы могут взаимодействовать с разными рецепторами и набор этих рецепторов тканеспецифичен. Так, например, к настоящему времени известно около 10 типов рецепторов катехоламинов и 5 типов рецепторов ацетилхолина.

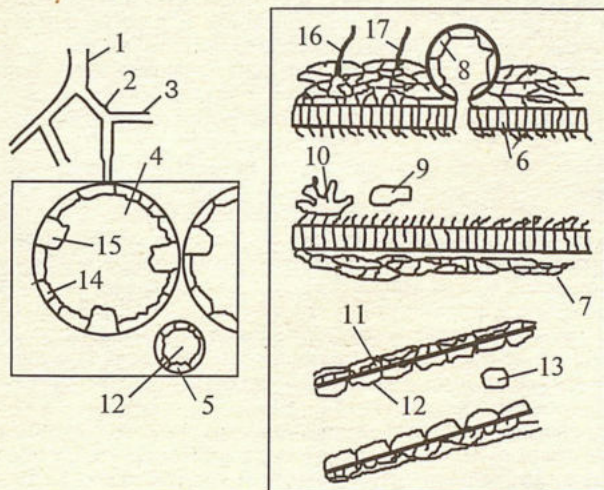


Рис.1. Клетки, вовлеченные в функционирование легких.

1 — трахея; 2 — бронхи; 3 — бронхиолы; 4 — альвеолы; 5 — кровеносные сосуды; 6 — реснитчатый эпителий; 7 — гладкомышечные клетки воздухопроводящих путей; 8 — секреторные клетки подслизистой железы; 9 и 10 — тучная клетка и макрофаг; 11 — гладкомышечные клетки сосудов; 12 — клетки эндотелия; 13 — клетки белой крови, вовлеченные в формирование воспалительной реакции; 14, 15 — альвеолоциты соответственно I и II типов; 16 и 17 — холинергическая и пептидургическая иннервация.

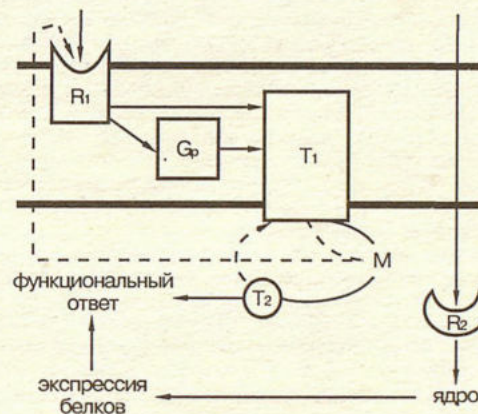


Рис.2. Общая схема основных принципов восприятия, проведения и усиления сигналов в клетке.

R_1 — рецептор нейромедиаторов или пептидных гормонов; G_p — ГТФ-связывающий белок; T_1 — белок-мишень; M — вторичный посредник; T_2 — цитоплазматический белок-мишень.

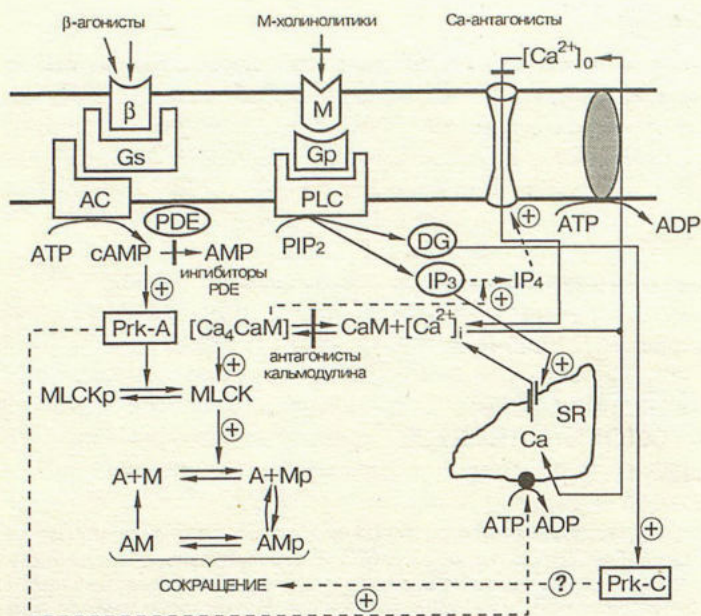


Рис.3. Схема, иллюстрирующая основные пути регуляции сокращения гладкомышечной клетки.

b — β-адренорецептор; AC — аденилатциклаза; M — М-холинорецептор; G_p — ГТФ-связывающий белок; PLC — фосфолипаза C; PDE — фосфодиэстераза; PIP₂ — трифосфоинозитиды; DG — диацилглицерол; IP₃ — инозитолтрифосфат; IP₄ — инозитол 1,3,4,5-тетрафосфат; Prk-A — протеинкиназа А; CaM — кальмодулин; [Ca₄ CaM] — комплекс кальмодулина и кальция; MLCK — киназа легких цепей миозина; А — актин; М — миозин; SR — саркоплазматический ретикулум; [Ca²⁺]_i — свободный ионизированный кальций; Prk-C — протеинкиназа С.

2) Большим набором G_p, состоящих из трех субъединиц (α, β, γ). К настоящему времени известно около 20 α субъединиц и 4 типа β и γ субъединиц, что увеличивает общее число комбинаций приблизительно до 300.

3) Разнообразием мишеней M₁, локализованных в цитоплазме. Например, ионные каналы различаются по селективности, проводимости, чувствительности к изменениям мембранного потенциала и воздействию G_p. Ферменты имеют другое большое число изоформ, отличающихся по механизму регуляции их активности (аденилатциклаза — 6, фосфолипаза C — 5, фосфолипаза A₂ — 6 изоформ).

4) Наличием нескольких вторичных посредников, среди которых наиболее полно изучены циклические нуклеотиды (cAMP, cGMP), продукты гидролиза фосфолипидов (инозитолфосфаты и диацилглицерол) и кальций. Кроме того, в последнее время функции вторичных посредников приписываются полифосфоинозитидам (PIP и PIP₂), лизофосфатидной кислоте, продукту гидролиза сфингомиелина керамида и др. В ряде случаев вторичные посредники диффундируют из клетки и воздействуют на специфические рецепторы, изолированные на этой же или соседних клетках (т.н. короткодистантные гормоны, например, простагландины и лейкотриены, образующиеся при активации фосфолипазы A₂). Этот механизм, а также другие пути передачи сигнала, обозначенные на рис.2 пунктирными стрелками, образуют сложную тканеспецифичную систему обратных связей, обеспечивающую согласованную работу (cross-talking) сигнальных систем.

В следующих разделах будут рассмотрены специфические особенности сигнальных систем на примере клеток, вовлеченных в функционирование легких. Более детальную информацию по общим вопросам проведения сигналов в клетке читатель может найти в других работах [2,5]. Последние достижения в этой области суммированы в работах [9,17,39].

На рис.3 представлена общая схема, описывающая основные пути регуляции сокращения гладкомышечных клеток, составленная на основании данных обзоров [19,41]. Согласно этой схеме основным триггером сокращения является прирост концентрации свободного ионизированного кальция ([Ca²⁺]_i). Этот прирост обеспечивается как за счет спонтанной электрической активности клеток, открытия потенциал-управляемых каналов и входа Ca²⁺ из внеклеточного пространства, так и за счет высвобождения кальция из саркоплазматического ретикула (SR). В данном случае сигналом к этому

является высвобождение инозитолтрифосфата (IP₃) при гидролизе трифосфоинозитидов (PIP₂) специфической фосфолипазой C (PLC). В свою очередь PLC связана с целым спектром рецепторов (в данном случае приведен М-холинорецептор). В большинстве случаев эта связь опосредована через G_i или неидентифицированные GTP-связывающие белки (G_p). Согласно последним данным, IP₃ фосфорилируется СаМ-зависимой киназой до инозитол 1,3,4,5-тетрафосфата (IP₄), и это соединение может приводить к открытию Ca²⁺-каналов плазматической мембраны. При увеличении Ca²⁺ в диапазоне от 10⁻⁷ до 10⁻⁶ происходит его связывание с универсальной цитоплазматической мишенью — кальмодулином (CaM) и активация киназы легких цепей миозина (MLCK). Именно этот фермент, осуществляя фосфорилирование миозина (М), инициирует его взаимодействие с актином (А) и сокращение ГМК. Другой продукт гидролиза PIP₂ фосфолипазой C диацилглицерол является мощным активатором протеинкиназы С. Механизм вовлечения этого фермента в регуляцию сокращения ГМК до сих пор не установлен [6].

В соответствии со схемой на рис.3 выделяются следующие основные пути расслабления гладкомышечных клеток:

- Уменьшение концентрации Ca²⁺ за счет функционирования Ca²⁺-АТФазы и Na⁺/Ca²⁺-обменника сарколеммы и Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикула.
- Уменьшение сродства MLCK к Ca₄... CaM за счет фосфорилирования фермента.

Приведенная здесь схема объясняет и механизм действия основных классов лекарственных препаратов, используемых в качестве бронхолитиков или рассматриваемых как потенциально перспективные в этом плане соединения. Это особенно важно в терапии бронхообструктивных заболеваний и, прежде всего, бронхиальной астмы. Антагонисты М-холинорецепторов блокируют действие ацетилхолина на фосфолипазу C, снижая тем самым уровень фосфоинозитидного ответа и прироста [Ca²⁺]_i. Агонисты β-рецепторов (β) вызывают активацию аденилатциклазы (AC) через G_s-белок и прирост cAMP. Этот вторичный посредник в свою очередь активирует протеинкиназу А (Prk-A), которая, фосфорилируя MLCK, уменьшает ее сродство к комплексу Ca₄...CaM. Предполагается, что протеинкиназа А (Prk-A), фосфорилируя специфический белок фосфоламбан, увеличивает активность Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикула. Ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) препятствуют быстрому падению уровня cAMP в клетке. Антагонисты кальмодулина препятствуют образованию активной конформации комплекса Ca₄...CaM, а кальциевые антагонисты — входу Ca²⁺ через потенциалуправляемые кальциевые каналы.

Слабым местом такого рода схем является то обстоятельство, что они построены, как правило, на основании синтеза данных, полученных для разного типа клеток. Так, например, данные о модификации активности MLCK протеинкиназой А в наиболее полной мере разработаны только для гладкой мускулатуры желудка птиц. Сведения об участии протеинкиназы А в регуляции активности Ca²⁺-насоса саркоплазматического ретикула получены на кардиомиоцитах. Данные о кинетических характеристиках формирования фосфоинозитидного ответа в гладкомышечных клетках воздухопроводящих путей (ГМК ВП) ограничены единичными сообщениями. Это замечание особенно существенно при анализе путей фармакологической регуляции гладкомышечных клеток, характеризующихся крайне высокой тканевой и видовой специфичностью. Следует особо отметить, что именно знание особенностей принципов функционирования клеток специализированной ткани позволяет создать тропные к ней фармакологические препараты, обладающие минимумом побочных действий. Поясним это на примере прогресса, достигнутого в последние годы при выяснении механизма действия имеющихся бронхолитиков и создания новых лекарственных препаратов.

Гладкомышечные клетки воздухопроводящих путей большинства млекопитающих, в том числе и человека [43] (из распространенных экспериментальных животных исключение составляет морская свинка [12]), лишены спонтанной электрической активности и осцилляций мембранного потенциала, вызванного распространением потенциала действия. Это означает, что, несмотря на существование в ГМК ВП потенциалуправляемых Ca²⁺-каналов (это положение подтверждено в экспериментах по связыванию меченых Ca²⁺-антагонистов), эти каналы не будут вносить существенного вклада в общую величину входящего потока кальция за счет сохранения мембранного потенциала на уровне, обеспечивающем поддержание этих каналов в закрытом состоянии. По всей видимости, именно этим объясняется тот факт, что в отличие от патологий сердечно-сосудистой системы и, в частности, гипертонической болезни, органические антагонисты Ca²⁺ (производные верапамила, дилтиазема и дигидропиридинов) не получили широкого распространения в терапии бронхиальной астмы [7].

Т а б л и ц а 1

Влияние изопреналина, каталитической субъединицы протеинкиназы А и оадевой кислоты на кинетические характеристики K^+ -каналов гладкой мускулатуры трахеи кролика [30]

Соединение	Вероятность нахождения канала в открытом состоянии
Контроль	0,012±0,004
Изопреналин ($2 \cdot 10^{-7}$ М)	0,08±0,02
Изопреналин + оокаевая кислота (10^{-5} М)	0,19±0,08
Протеинкиназа А — 10 ЕД/мл (каталитическая субъединица)	0,033±0,006
Протеинкиназа А (10 ЕД/мл) + оокаевая кислота (10^{-5} М)	0,23±0,05

В этой связи особое внимание привлекают исследования, посвященные механизмам регуляции потенциала сарколеммы ГМК ВП. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что решающая роль в этом процессе принадлежит высокой калиевой проводимости. Так, было обнаружено, что неспецифический ингибитор K^+ -каналов тетраэтиламмоний (ТЭА) вызывает появление спонтанной электрической активности и сокращение ГМК ВП [25,27,36]. В этой связи гиперполяризующее действие β -агонистов и ингибиторов фосфоэстеразы [14,21] можно рассматривать как опосредованное через увеличение проводимости K^+ -каналов.

Сравнительно недавно это положение нашло подтверждение в экспериментах по регистрации одиночной проводимости каналов. Было установлено, что β -агонисты увеличивают вероятность нахождения K^+ -каналов в открытом состоянии. Этот эффект модулировался добавлением каталитической субъединицы протеинкиназы А и ингибитора фосфопроteinфосфатаз—окадевой кислоты (табл. 1). Позднее было установлено, что увеличение K^+ -проводимости наблюдается после добавления негидролизуемых аналогов GTP, которые потенцируют действие β -агонистов, что указывало на участие в этом процессе ГТФ-связывающих белков. В самом деле, открытие K^+ -каналов наблюдалось при добавлении G_s -или его α -субъединицы в комплексе с ГТФ, но не с ГДФ [28]. В ГМК ВП обнаружено три типа K^+ -каналов: потенциал-управляемые K^+ -каналы, K^+ -каналы большой проводимости, K^+ -каналы, активируемые харибдотоксином (ChTX), а также K^+ -каналы, время нахождения которых в открытом состоянии резко возрастает при падении внутриклеточной концентрации АТФ. Эти каналы ингибируются глибенкламидом (*glibenclamide*) и активируются никорандилом (*nicorandil*), кромокалимом (*cromocalim*), пинацидилом (*pinacidil*) и апикалимом (*apikalim*, или соединение RP 52891) [11, 13].

Следующие данные свидетельствуют о том, что действие β -рецепторов и системы cAMP связано с активностью Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов большой проводимости, содержание которых в ГМК ВП наиболее велико [15,33].

1) Действие β -агонистов, каталитической субъединицы протеинкиназы А и G_s на K^+ -проводимость наблюдалось только при наличии в растворе, омывающем внутреннюю поверхность мембраны, микромолярных концентраций Ca^{2+} [28,30].

2) Расслабляющее действие умеренных концентраций β -агонистов на тонус ГМК ВП морской свинки и человека, предварительно обработанных ацетилхолином, уменьшалось в присутствии ChTX, но не ингибитора АТР-чувствительных K^+ -каналов или амина (ингибитора Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов средней проводимости) [24,35]. В этих же работах установлено, что ингибирующий эффект ChTX ослабевал по мере концентрации β -агониста, был относительно невелик при использовании ингибиторов фосфодиэстеразы и не был отмечен, когда расслабление ГМК осуществлялось за счет введения активатора АТР-чувствительных K^+ -каналов.

Выводом является тот факт, что в процессе активации М-холинорецепторов парасимпатической нервной системы играет центральную роль в сокращении гладкомышечных клеток, в том числе и ВП. Тем не менее, как уже отмечалось выше, последовательность событий, приводящих к сокращению ГМ ВП при активации М-холинорецепторов, до сих пор не установлена.

Было выявлено, что ацетилхолин, действуя через М-холинорецепторы, уменьшает время нахождения Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов в открытом состоянии. Действие агонистов М-холинорецепторов усиливалось в присутствии ГТФ и блокировалось ГДФ, а также коклюшным токсином [28,29]. Известно, что при действии коклюшного токсина происходит АДФ-рибозилирование целого семейства G-белков, отличающихся своей α -субъединицей (т.н. $\text{G}\alpha_1$, $\text{G}\alpha_2$ и $\text{G}\alpha_3$ ГТФ-связывающие белки). Тем не менее ни α_1 , ни α_2 субъединицы не вызывали ингибирования Ca -активируемых K^+ -каналов ГМК ВП [28]. Трудно предположить, что в этом процессе вовлечена α_3 субъединица, до сих пор обнаруживаемая только в наружных сегментах палочек сетчатки. В этой связи можно предположить, что действие М-холинолитиков на Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы либо опосредовано через новый класс α -субъединиц, чувствительных к коклюшному токсину, либо в этом взаимодействии участвуют также β и γ субъединицы.

Приведенные здесь сведения позволяют предположить следующую схему регуляции Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов при действии агонистов β -адрено- и M -холинорецепторов (рис.4). Агонисты M -холинорецепторов приводят к высвобождению кальция из внутриклеточных депо и входу Ca^{2+} через рецептороперируемые каналы, открываемые либо в ответ на повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ либо за счет продукции IP_4 . Открытие низкоселективных рецептороперируемых Ca^{2+} -каналов стремится вызвать деполаризацию мембраны. Деполаризация мембраны препятствует выходу калия через каналы, открывающиеся в ответ на повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Сравнительно недавно это было убедительно продемонстрировано нами в экспериментах на эритроцитах человека и полосках гладкой мускулатуры мочеочника, где транзитный гиперполяризационный ответ также связан с активацией $[\text{Ca}^{2+}]_i$, K^+ -каналов [1]. Как уже отмечалось выше, саркоlemma ГМК ВП обогащена высокопроводящими Ca^{2+} -активируемыми K^+ -каналами, блокируемыми ChTX , которые препятствуют деполаризации мембраны и входу Ca^{2+} через рецепторуправляемые каналы, блокируемые органическими антагонистами Ca^{2+} . Тем не менее такая возможность, по-видимому, реализуется в силу ингибирования M -холинорецепторами через неидентифицированный G -белок, блокируемый коклюшным токсином, Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов. Гиперполяризующее действие агонистов β -рецепторов связано как с непосредственным стимулирующим действием активированного G_s белка на K^+ -каналы (т.н. "*membrane-limited*" механизм), так и через активацию аденилатциклазы, протеинкиназы A и фосфорилирование неидентифицированного белка или, возможно, непосредственно каналоформера. Можно предположить, что второй механизм играет центральную роль в расслаблении ГМК ВП при повышении концентрации β -агониста.

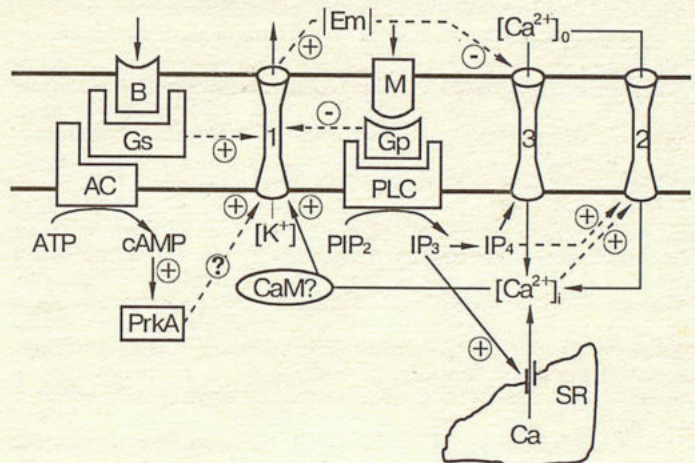


Рис. 4. Схема вовлечения β -адренергических и m-холинергических рецепторов в регуляцию мембранного потенциала (E_m) и проводимости Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов (1), рецепторуправляемых (2) и потенциалуправляемых (3) Ca -каналов в сарколемме гладкомышечных клеток воздухопроводящих путей.

b — β -адренорецептор; AC — аденилатциклаза; M — M-холинорецептор; G_p — ГТФ-связывающий белок; PLC — фосфолипаза C; PIP_2 — трифосфоинозитиды; IP_3 — инозитолтрифосфат; IP_4 — инозитол 1, 3, 4, 5-тетрафосфат; Prk-A — протеинкиназа A; SR — саркоплазматический ретикулум; $[Ca^{2+}]_i$ — свободный ионизированный кальций.

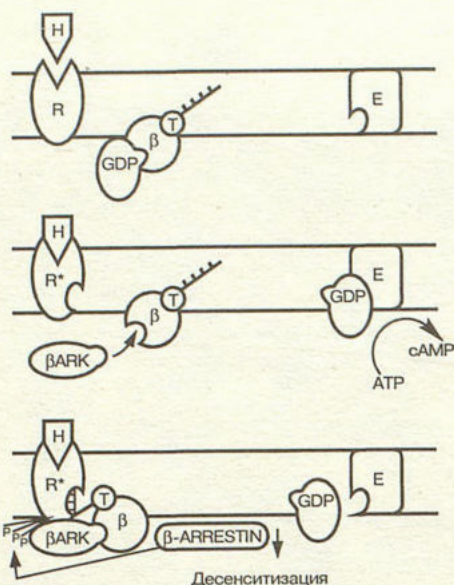


Рис.5. Схематическое представление возможного механизма инактивации β-адренорецептора G_p-связанной киназой рецептора. Пояснения см. в тексте.

H—гормон или агонист лиганда; K — β-адренергический рецептор α, β и γ субъединицы гетеротримерных G-протеинов; E — эффекторный фермент аденилатциклаза; RK — родопсин киназа; волнистая линия — пренильная группа γ-субъединицы.

Рассмотренные выше результаты исследований намечают новые подходы фармакологической коррекции бронхоконстрикции, а также заставляют по-новому взглянуть на традиционно развиваемые направления. Проиллюстрируем это положение некоторыми примерами, ограничиваясь только рассмотрением взаимодействия лекарственных препаратов с ГМК. Возможные побочные эффекты, связанные с воздействием этих средств на клетки эпителия воздухопроводящих путей, альвеолоциты, макрофаги и нейтрофилы, будут рассмотрены нами в других частях нашего обзора.

I. Существующие подходы

1. β-агонисты

β-агонисты остаются пока наиболее широко используемыми и эффективными бронходилататорами в клинической практике. Механизм их действия на гладкую мускулатуру ВП уже рассмотрен нами подробно выше. Надежды в развитии этого направления связывались с созданием высокоселективных агонистов β-рецепторов ГМК ВП и β-агонистов пролонгированного действия.

Однако достижение архиселективности вряд ли целесообразно для клинического использования, поскольку ингаляционное введение уже имеющихся препаратов обеспечивает бронходилатирующий эффект на 90—95%, а побочные эффекты (тремор, тахикардия, гипокалиемия) опосредуются, как правило, через β₁-рецепторы. Что же касается пролонгированности, то она оправдана лишь в том случае, если не приводит к развитию так называемого феномена *down-regulation* (уменьшение числа β-рецепторов в ответ на пролонгированность действия) и достигается за счет снижения дозы β₂-агониста.

Классический механизм десенситизации рецепторов, взаимодействующих с G_p белками, опосредован через фосфорилирование α-субъединицы G_p различными типами протеинкиназ, в том числе протеинкиназой A. Для β₂-адренорецепторов этот механизм детально рассмотрен в обзоре [20]. Из сказанного выше следует, что использование ингибиторов этого фермента для предотвращения *down-regulation* β-рецепторов нежелательно, т.к. этот же фермент вовлечен в регуляцию сродства MLCK к Ca²⁺...CaM. Сравнительно недавно было, однако, обнаружено наличие особого класса киназ, взаимодействующих с G_p и избирательно фосфорилирующих β-адренорецепторы. Наиболее полно изучен этот механизм на примере киназы β-адренорецепторов, получившей название βARK₁. Современные сведения о механизме работы этого фермента приведены на рис.5. Центральным моментом этой модели является взаимодействие βARK₁ с β-димером, после чего фермент способен фосфо-

рилировать β-рецепторы и вызывать их последующее взаимодействие с белком-ингибитором β-аррестином [31]. В бесклеточных системах βARK₁ ингибируется гепарином. Фармакологические подходы модификации βARK₁ в интактной клетке не разработаны.

Наиболее важным событием последних лет явилось создание ингалярованных β₂-агонистов пролонгированного действия, таких как салметерол (*salmeterol*) и формотерол (*formoterol*), обеспечивающих бронходилатацию и предупреждение бронхоконстрикции более чем на 12 часов [32]. Клинические исследования показали, что оба этих препарата высокоспецифичны и не имеют побочных эффектов. Не описано появление толерантности к бронходилатирующему действию препаратов [26,45], а толерантность на защиту от бронхоконстрикторных влияний описана в небольшом количестве наблюдений [7]. В свете модели, изображенной на рис.4, это особенно важно, так как на стадии профилактики, когда синдром бронхоспазма еще не выражен, электрическую активность можно поддерживать низкими концентрациями β₂-агониста, которые гиперполяризуют мембрану через "membrane-limited" механизм и не вызывают существенного прироста cAMP с последующей интернализацией β-рецепторов.

2. Теофиллин и родственные соединения

Действие этих соединений как бронходилататоров связывалось с ингибированием фосфодиэстеразы ГМК и повышением уровня cAMP. В этой связи изучалось распространение различных изоформ фосфодиэстеразы в ГМК ВП и поиск их селективных ингибиторов, как, например, ингибитор III изоформы фермента соединение SK&F 94836 [44]. Исследования последних лет позволили предположить, что в гладкой мускулатуре дыхательных путей человека активны II, III, IV и V изоформы фосфодиэстеразы и что их ингибиторы могут быть бронходилататорами *in vitro* [7].

Теофиллин в настоящее время рассматривается как неселективный ингибитор фосфодиэстеразы. Материалы, представленные в табл.2, показывают, что относительное участие ингибиторов фосфодиэстеразы в регуляции мембранного потенциала ГМК ВП относительно невелико. В самом деле, как видно из табл.2, ЕС 50 для расслабляющего действия изопротеренола на контрактуру ГМК ВП человека увеличивается примерно в 5 раз в присутствии хариботоксина (ChTX). Этот результат иллюстрирует рассмотренные выше данные электрофизиологических экспериментов, показывающих роль открытия Ca²⁺-активируемых K⁺-каналов в механизме бронхорасширяющего действия β-агонистов. Из этой же таблицы видно, что эффективность теофиллина как бронходилататора на 4 порядка ниже, чем β-агонистов, и относительно слабо уменьшается в присутствии ChTX. Ранее было установлено, что другое соединение, форсколин, резко повышающее cAMP за счет непосредственной активации аденилатциклазы (т.е. минуя стадию активации G_p), также оказывается малоэффективным расслабляющим агентом ГМК ВП *in vitro* [46]. В этой связи можно предположить, что основной мишенью теофиллина при терапии бронхиальной астмы являются клетки, отличные от гладкомышечных. В самом деле, в настоящее время широко обсуждается вопрос об участии этих препаратов в подавлении воспалительной и аллергической реакции (подробнее см. [7]).

В литературе дискутируется вопрос о совместном использовании β₂-агонистов и производных теофиллина для купирования приступов удушья. Теоретической предпосылкой является гипотеза о пролонгировании прироста cAMP, вызванного активацией β-рецепторов. Эта гипотеза в свою очередь основывается на предпосылке о ключевой роли фосфодиэстеразы в нормализации уровня внутриклеточного cAMP в ответ на действие активатора аденилатциклазы. Следует, однако, отметить, что в последнее время эта концепция, высказанная первооткрывателем системы циклического AMP Сьюзер-

Таблица 2

Влияние хариботоксина (ChTX) на расслабление гладкомышечных клеток бронхов человека, индуцированное изопротеренолом и теофиллином [35]

Препараты	ЕС 50 (мкМ)	
	-ChTX	+ChTX
Изопротеренол	0,0046	0,019
Теофиллин	32	71

ландом [42], претерпела существенные изменения. Так, по крайней мере для клеток гладкой мускулатуры сосудов было установлено, что основной причиной нормализации уровня сАМР является его транспорт из клетки через плазматическую мембрану [18,38]. Механизм транспорта циклических нуклеотидов из клеток до сих пор не установлен. Решение этой проблемы, наряду с созданием веществ, регулирующих активность этой системы, открывает новые перспективы терапии бронхиальной астмы.

3. Холинолитики

Из рис.4 следует, что одними из наиболее мощных бронхолитиков должны быть антагонисты М-холинорецепторов и особенно M_3 -холинорецепторов, локализованных на сарколемме ГМК ВП. Последнее обстоятельство особенно важно в связи с тем, что M_1 - и M_2 -холинорецепторы расположены на ганглиях, а M_2 -рецепторы — на пресинаптической мембране нервных окончаний парасимпатической системы [22]. Стимуляция M_1 -рецепторов ведет к увеличению высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний, а M_2 -рецепторы — напротив, к ингибированию этого процесса. Антагонист М-холинорецепторов ипратропиум бромид не различает указанные выше подтипы рецепторов, в связи с чем трудно предсказать его конечный эффект. В этой связи желательно иметь специфические антагонисты M_3 - и M_2 -рецепторов. Однако, учитывая особенности структуры холинорецепторов, такая задача кажется трудноразрешимой [22].

II. Новые подходы

1. Ca^{2+} -антагонисты

Как уже отмечалось выше, эти соединения должны проявлять свое бронхорасширяющее действие на фоне частичной деполаризации и появления спонтанной электрической активности ГМК. Такая ситуация ожидается в условиях повышенной активности парасимпатической иннервации. Так как высокоселективные антагонисты M_3 -рецепторов отсутствуют, нам представляется эффективным использование Са-антагонистов на фоне неселективных антагонистов М-холинорецепторов. Многообещающим является также создание соединений, блокирующих рецепторуправляемые Ca^{2+} -каналы. В настоящее время такие соединения находятся в начальной стадии преclinical испытаний [37].

2. Антагонисты кальмодулина

К настоящему времени имеется достаточное количество соединений, высокоселективно взаимодействующих с комплексом Ca^{2+} -кальмодулин. В качестве контроля в этих экспериментах используют близкородственные Ca^{2+} -связывающие белки, и прежде всего тропонин С [2]. Тем не менее такой подход нам кажется малоперспективным. Кальмодулин (СаМ) является универсальным связывающим белком, в силу чего использование его антагонистов может сопровождаться сильным побочным цитотоксическим действием. Кроме того, в эритроцитах [3,4] и клетках некоторых других тканей антагонисты СаМ блокируют открытие Ca^{2+} -активированных K^+ -каналов и связанный с этим гиперполяризационный ответ. Если СаМ также вовлечен в функционирование высокопроницаемых Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов ГМК ВП, то от использования его антагонистов можно ожидать двоякого эффекта: расслабление за счет ингибирования киназы легких цепей миозина (см. рис.3) и развитие контрактуры при ингибировании Ca^{2+} -индуцированной проводимости и реполяризации ГМК (см. рис.4).

3. Активаторы K^+ -каналов

К настоящему времени расслабляющее действие этих соединений на ГМК ВП надежно установлено только в опытах *in vitro* [10,12]. *In vitro* эффект активаторов K^+ -каналов гораздо слабее [7], что, возможно, связано с тем, что используемые в настоящее время соединения открывают только один тип K^+ -каналов, а именно, K^+ -каналы, чувствительные к АТР. Первоначально эти каналы были обнаружены в островковых клетках поджелудочной железы и их блокирование толбутамидом или глибенкламидом, приводящее выбросу инсулина, до сих пор является одним из основных методов терапии инсулиннезависимой формы диабета. Из данных, представленных на рис.6, видно, что в миоцитах эти каналы в контрольных условиях (кривая 1) находятся в открытом состоянии при концентрации $[ATP]_i < 2 \cdot 10^{-4}$ М. Активаторы АТР-чувствительных K^+ -каналов (в данном случае RP 49359) уменьшают сродство этих каналов к АТР, и их частичное открытие наблюдается при $[ATP]_i < 1—2 \cdot 10^{-3}$ М. Следует, однако, отметить, что именно в этом диапазоне находится концентрация АТР в ГМК, а потому действие такого рода соединений может быть эффективно только в случае частично ишемизированных тканей. Не исключено, что в ряде случаев расслабляющее действие соединений, открывающих АТР-чувствительные K^+ -каналы, вовсе не связано с этими каналами и реполяризацией клеток. Подробнее этот вопрос рассмотрен в работе [40]. Специфи-

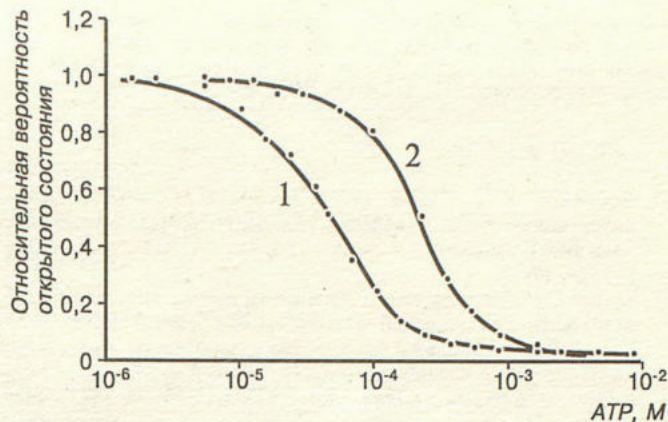


Рис.6. Зависимость проводимости АТР-чувствительных K^+ -каналов сарколеммы кардиомиоцитов от концентрации АТР (inside-out-patch-clamp) [13]. 1 — контроль, 2 — +30 иМ RP 49359.

ческие активаторы Ca^{2+} -активированных K^+ -каналов, вносящих основной вклад в формирование мембранного потенциала ГМК ВП в условиях действия возбуждающих стимулов, до сих пор не обнаружены, если не считать одиночной работы, появившейся в момент подготовки нашего обзора к публикации [34].

4. Соединения, повышающие уровень сГМР

Нитропруссид и другие соединения, активирующие растворимую форму гуанилатциклазы, оказывают мощное расслабляющее действие на ГМК ВП экспериментальных животных *in vitro* [16]. Данные об эффективности этих соединений при бронхиальной астме противоречивы [7]. Совсем недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что NO может выступать в роли нейромедиатора некоторых систем иннервации ВП [8]. В этой связи перспективным может оказаться использование атриального натрийуретического фактора (АНФ) и других родственных ему пептидных регуляторов мембраносвязанной формы гуанилатциклазы. Прогресс в этом направлении существенным образом зависит от выяснения механизма расслабляющего действия активаторов гуанилатциклазы на ГМК ВП. К настоящему времени этот вопрос фактически не изучен. Не ясным остаются и следующие его аспекты:

- 1) В отличие от агонистов β -рецепторов расслабляющее действие активаторов растворимой гуанилатциклазы на ГМ ВП уменьшается по мере продвижения от трахеи к бронхам [16].
- 2) АНФ в концентрации $10^{-8}—10^{-7}$ М вызывает полное расслабление ГМ трахеи крупного рогатого скота после воздействия холиномиметиков, но не влияет на контрактуру, вызванную K^+ -деполяризацией [23]. Не исключено, что этот эффект связан с ингибированием сГМФ-зависимой формой протеинкиназы передачи сигнала от M_3 -холинорецепторов на полифосфоинозитид-специфичную форму фосфолипазы С. В этом случае в плане фармакологии представляется интересным сопоставление эффективности этого механизма гашения сигнала по отношению к другим формам протеинкиназы.
5. Модуляторы взаимодействия G-белков с рецепторами и белками-исполнителями

Эти соединения должны модифицировать эффективность проведения сигнала на самых ранних стадиях. Как показали последние исследования, результаты которых рассмотрены нами выше, именно эти стадии оказывают наиболее существенное влияние на формирование электрической активности ГМК ВП, осуществляя контроль проводимости Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов агонистами β_2 -адренорецепторов и M_3 -холинорецепторов. В первом случае центральная роль принадлежит α -субъединице G_s -белка, освобождающейся в комплексе в ГТФ после взаимодействия с β -рецепторами. Эта реакция инактивируется во времени за счет ГТФ-азной активности α -субъединицы, ингибируемой холерным токсином, катализирующим ее АДФ-рибозилирование. Трансдукция сигнала от M_3 -рецептора опосредована G-белком, инактивирующимся при реакции АТР-рибозилирования, катализируемых коклюшным токсином. Быстрый прогресс в области клонирования генов различных субъединиц и в применении нуклеотидов, избирательно блокирующих транскрипцию индивидуального белка, позволяют с уверенностью говорить, что субъединицы G-белков, вовлеченные в это взаимодействие, будут идентифицированы в самое ближайшее время. Гораздо более сложная задача — научиться избирательно модифицировать взаимо-

действие данных субъединиц G_p с белками-исполнителями. Можно, однако, с уверенностью сказать, что именно этот подход позволит разработать новые эффективные пути контроля функциональной активности клеток, в т.ч. и клеток ГМК ВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков М.Б., Орлов С.Н., Азнаев В.М. и др. Высоко-селективный хелатор кальция (квин 2) подавляет активацию кальцием K^+ -каналов // Биол. мембраны.— 1989.— Т.6, № 2.— С.167—176.
2. Орлов С.Н. Кальмодулин (Итоги науки и техники. Общие проблемы физико-химической биологии. Т.8)— М.: ВИНТИ, 1987.
3. Орлов С.Н., Кравцов Г.М. Участие кальмодулина в регуляции электрического потенциала плазматической мембраны внутриклеточным кальцием // Биохимия.— 1983.— Т.48.— С.1447—1455.
4. Орлов С.Н., Покудин Н.И., Азнаев В.М. Блокатор кальмодулин-зависимых реакций (R 24571) подавляет активацию кальцием калиевых каналов и не влияет на активность Са-насоса эритроцитов // Докл. АН СССР.— 1989.— Т.304.— С.213—216.
5. Ткачук В.А. Введение в молекулярную биологию.— М.: Изд-во МГУ, 1983.
6. Andrea J.A., Walsh M.P. Protein kinase C of smooth muscle // Hypertension.— 1992.— Vol.20.— P.585—595.
7. Barnes P.J. New drugs in asthma // Eur. Respir. J.— 1992.— Vol.5.— P.1126—1136.
8. Belvisi M.J., Strelton C.D., Barnes P.J. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways // Eur. J. Pharmacol.— 1992.— Vol.210.— P.221—222.
9. Berridge M.J. Inositol triphosphate and calcium signalling // Nature.— 1993.— Vol.361.— P.315—325.
10. Black J.L., Armour C.L., Johnson P.R.A. et al. The action of potassium channel activator BRL 38227 (Iemakalim) on human airway smooth muscle // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.1384—1389.
11. Black J.L., Barnes P.J. Potassium channels and airway function: a new therapeutic approaches // Thorax.— 1990.— Vol.45.— P.213—218.
12. Clark L.A., Small R.C. Simultaneous recording of electrical and mechanical activity from smooth muscle from guinea-pig isolated trachea (abstr.) // J. Physiol. (Lond.).— 1979.— Vol.300.— P.5P.
13. Escande D., Cavera I. K^+ -channel openers and natural cardioprotection // Trends Pharmacol. Sci.— 1992.— Vol.13.— P.269—271.
14. Fredholm B.B., Brodin K., Stantberg K. On the mechanism of relaxation of tracheal muscle by theophylline and other cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors // Acta Pharmacol. Toxicol.— 1979.— Vol.45.— P.336—344.
15. Green K.A., Foster R.W., Small R.C. A patch-clamp study of K^+ -channel activity in bovine isolated tracheal smooth muscle cells // Br. J. Pharmacol.— 1991.— Vol.102.— P.871—878.
16. Gruetter C.A., Childers C.C., Bosserman M.K. Comparison of relaxation induced by glycerol trinitrate, isosorbide dinitrate and sodium nitroprusside in bovine airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139.— P.1192—1197.
17. Hamet P., Orlov S.N., Tremblay J. Intracellular signalling in hypertension // Hypertension / Eds J.H.Laragh, B.M.Brenner. 2nd Ed.— New York: Raven Press, 1994.— P.634—667.
18. Hamet P., Pang S.C., Tremblay J. Atrial natriuretic factor-induced aggression of cGMP in cultured vascular smooth muscle and endothelial cells // J. Biol. Chem.— 1989.— Vol.264.— P.12364—12369.
19. Hartshome D.S., Kawanuira T. Regulation of contraction-relaxation in smooth muscle // NIPS.— 1992.— Vol.7.— P.59—64.
20. Hausdorff W.P., Caron M.G., Lefkowitz R.J. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function // FASEB J.— 1990.— Vol.4.— P.2881—2889.
21. Honda K., Satake T., Takagi K., Tomita T. Effect of relaxant on electrical and mechanical activities in guinea-pig trachea muscle // Br. J. Pharmacol.— 1986.— Vol.87.— P.665—671.
22. Hulme E.C., Birdsall N.J.M., Buckley N.J. Muscarinic receptor subtypes // Am. Rev. Pharmacol.— 1990.— Vol.30.— P.633—673.
23. Ishi K., Murad F. ANF relax bovine tracheal smooth muscle and increase cGMP // Am. J. Physiol.— 1989.— Vol.256.— P.C495—C500.
24. Jones T.R., Charette L., Garcia M.L., Kaczorowski G.J. Selective inhibition of relaxation of guinea-pig trachea by charybdotoxin, a potent Ca^{2+} -activated K^+ -channel inhibitor // J. Pharmacol. Ther.— 1990.— Vol.255.— P.697—706.
25. Kannan M.S., Jager L.P., Daniel E.E., Garfield R.E. Effect of 4-aminopyridine and tetraethylammonium chloride on the electrical activity and cable properties of canine tracheal smooth muscle // Ibid.— 1983.— Vol. 227.— P.706—715.
26. Kesten S., Chapman K.R., Broder I. et al. A 3 month comparison of twice daily inhaled albuterol in the management of stable asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.144.— P.622—625.
27. Kroeger E.A., Stephens N.L. Effect of tetraethylammonium on tonic airway smooth muscle: initiation of phasic electrical activity // Am. J. Physiol.— 1975.— Vol.228.— P.633—636.
28. Kume H., Graziano M.P., Kotlikoff M.J. Stimulatory and inhibitory regulation of calcium-activated potassium channels by guanine nucleotide-binding proteins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1992.— Vol.89.— P.11051—11055.
29. Kume H., Kotlikoff M.J. Muscarinic inhibition of single K channels in smooth muscle cells by a pertussis-sensitive G-protein // Am. J. Physiol.— 1991.— Vol.261.— P.C1204—C1209.
30. Kume H., Takai A., Tokuno H., Tomita T. Regulation of Ca^{2+} -dependent K^+ -channel activity in tracheal myocytes by phosphorylation // Nature.— 1989.— Vol.341.— P.152—154.
31. Lefkowitz R.L. G-protein coupled receptor kinases // Cell.— 1993.— Vol.74.— P.409—412.
32. Lofdahl C.G., Chung K.F. Long-acting β_2 -adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4.— P.218—226.
33. McCann J.D., Welsh M.J. Calcium-activated potassium channels in canine airway smooth muscle // J. Physiol. (Lond.).— 1986.— Vol.372.— P.113—127.
34. McManus O.B., Harris G.H., Giangiacomo K.M. et al. An activator of calcium-dependent potassium channels isolated from a medicinal herb // Biochemistry.— 1993.— Vol.32.— P.6128—6133.
35. Miura M., Belvisi M.G., Strelton C.D. et al. Role of potassium channel in bronchodilator responses in human airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.146.— P.132—136.
36. Morthan R., Martin C., Amidce T., Mirroneau J. Calcium channel currents in isolated smooth muscle cells from human bronchus // J. Appl. Physiol.— 1989.— Vol.66.— P.1706—1714.
37. Murry L.F. Effects of a receptor operated channel blocker on intracellular calcium in human airway smooth muscle cells // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.145.— P.A205.
38. Orlov S.N., Tremblay J., Hamet P. cAMP and cGMP influx and efflux in cultured vascularized smooth muscle cells (VSMC). // International Congress of Pharmacology, 12-th: Abstracts.— Montreal, 1994.— P.R1381.
39. Pike L.J. Phosphatidylinositol 4-kinases and the role of polyphosphoinositides in cellular regulation // Endocrinol. Rev.— 1992.— Vol.13.— P.692—706.
40. Quast U. Do the K^+ channel openers relax smooth muscle by opening K^+ channels? // Trends Pharmacol. Sci.— 1993.— Vol.14.— P.331—337.
41. Rembold C.M. Regulation of contraction and relaxation in arterial smooth muscle // Hypertension.— 1992.— Vol.20.— P.129—137.
42. Robison G.A., Sutherland E.W. Cyclic AMP and the function of eukaryotic cells: an introduction // Ann. N.Y. Acad. Sci.— 1971.— Vol.185.— P.5—9.
43. Small R.C., Foster R.W. Electrophysiology of the airway smooth muscle cell // Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management / Eds P.J.Barnes, I.W.Rodger, N.C.Thompson.— London: Academic Press, 1988.— P.35—56.
44. Torphy T.J., Undem R.J. Phosphodiesterase inhibitors — new opportunities for the treatment of asthma // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.488—503.
45. Ullman A., Hedner J., Svedmyr N. Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. An evaluation of asthma symptoms and the possible development of tachyphylaxis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142.— P.571—575.
46. Waldeck B., Widmacker E. Comparison of the effects of forskolin and isoprenaline on tracheal, cardiac and skeletal muscle from guinea-pig // Eur. J. Pharmacol.— 1985.— Vol.112.— P.349—359.

Поступила 04.07.94.

В.Н.Сучкова, М.Г.Въяскова

РЕСПИРАТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ

Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

*"Глупцы спешат туда,
куда боятся ступить ангелы".*

Недоношенные новорожденные массой тела менее 1500 г (< 32 недель гестации) *"very low birth weight"* и массой тела < 1000 г (< 28 недель гестации) *"extremely low birth weight"* составляют 1% от общего числа недоношенных новорожденных, а перинатальная смертность составляет 80%. В этиологии перинатальной заболеваемости и смертности решающую роль играют социальные условия жизни родителей, патология беременности и родов, послеродовые заболевания ребенка [10].

Истоки респираторных расстройств (РР) в большинстве случаев следует искать во внутриутробном периоде (антенатальный период). Большое влияние на формирование РР и их клиническое течение оказывают состояние реактивности организма матери, нарушение процессов адаптации, метаболизма, микроциркуляции в органах-мишенях плода [5].

Рождение ребенка (интранатальный период) — переход от внутриутробной жизни к новой внешней среде обитания вызывает необходимость функционирования легких как органа дыхания. Так завершается важнейший период жизни, во многом определяющий дальнейшее полноценное здоровье новорожденного.

В ранний неонатальный период жизни (первые 6 суток 23 часа 59 мин) новорожденного развитие дыхательной системы в онтогенезе (в концепции системогенеза П.К.Анохина [2]) находится в новом межсистемном и межорганоном соответствии.

РР у новорожденных возникают в условиях внутриматочной гипоксии и гипоксемии, поэтому считаются асфиксической патологией [7]. Встречаются РР у 10—26% новорожденных массой тела < 1500 г (н.м.т. < 1500 г), проявляются в первые 6—12 часов жизни, зависят от возраста эмбриона и/или плода, в котором он подвергался действию гипоксии, относительная частота этого явления снижается с увеличением гестационного возраста.

В данном обзоре РР представлены у недоношенных новорожденных перинатальными заболеваниями легких неинфекционного генеза. К ним относят: ателектаз легких, синдром респираторного дистресса, гиалиново-мембранную болезнь, синдромы утечки воздуха.

Первые три заболевания, имеющие ряд общих звеньев патогенеза, сводящихся к незрелости легких, дефициту сурфактанта (С), обычно объединяют термином респираторный дистресс-синдром (РДС). В понятие РДС включаются случаи без летального исхода, которые нельзя объяснить иначе, как недостаточностью С. Термином гиалиново-мембранная болезнь (ГМБ) обычно обозначают состояние, обусловленное дефицитом С. Считают, что ателектаз и РДС — это стадии одного процесса (ГМБ). Хотя однозначного определения РДС и ГМБ нет, полагают, что эта патология встречается у 1% живорожденных и у 14% н.м.т. менее 2500 г [23]. ГМБ обнаружена при патологоанатомическом исследовании у 18% новорожденных [50]. В настоящее время удельный вес летальности от ГМБ в неонатальном периоде снизился, поскольку смерть н.м.т. более 2500 г менее вероятна, хотя увеличивается выживаемость, а следовательно, и заболеваемость новорожденных с меньшей массой тела.

Легочный сурфактант

Во внутриутробном периоде формирование легких проходит четыре стадии [34]. Ранний эмбриональный период, псевдоглангулярный (5—16 нед), каналикулярный (16—26 нед). Особенностью этого периода является наличие тесного контакта капилляров с эпителием дыхательных путей, это свидетельство тому, что плод к

концу этого периода (в среднем уже на 24-й неделе, хотя возможны отклонения во времени в пределах 22—26 нед) способен осуществлять газообмен. В этот же период эпителиальные клетки, выстилающие воздухоносные пути, начинают делиться на два типа [39]. Период терминальных расширений — 4-й период — это появление пневмоцитов II типа, играющих важную роль в синтезе, накоплении и секреции легочного С, который начинает вырабатываться у плода с 20—24-й нед, накапливается в виде гранул, мигрирующих на поверхности альвеол, образуя на ней тонкую пленку.

Основными компонентами С являются фосфолипиды, нейтральные липиды и белки. По меньшей мере 60% фосфатидилхолина — главного компонента С составляет насыщенная фракция, что определяет способность С снижать поверхностное натяжение [24]. Фосфатидилхолин незрелого легкого относительно ненасыщен. Интенсивный выброс С происходит в момент рождения ребенка, что облегчает процесс первичного расправления легких. С играет важную роль в установлении нормального дыхания после рождения, т.к. он понижает поверхностное натяжение в альвеолах и тем самым дает им возможность расправиться, действуя как антиателектатический фактор [38].

Процесс образования С путем метилирования происходит до 36 недель гестации, его тормозят гипоксия, гипотермия и ацидоз. Поэтому считается, что С созревает полностью к 36 неделям. В организме ребенка, родившегося до этого срока, могут быть некоторые запасы С.

Однако вследствие отставания синтеза от темпов его распада постепенно развиваются РР, они могут возникнуть и сразу после рождения, если запасы С недостаточны для обеспечения аэрации легких или механизмы его синтеза (либо высвобождения) были подавлены [12]. Адекватное количество С необходимо, чтобы освободить начавшие дышать легкие от фетальной жидкости.

Регуляция синтеза С осуществляется такими веществами, как глюкоза, жирные кислоты, холин [13]. Физиологическая роль эндогенных гормонов в регуляции нормального развития легкого не совсем понятна, однако, по последним данным, глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны оказывают влияние, хотя и второстепенное, на созревание этого органа. Применение женщиной глюкокортикоидов в период беременности индуцирует активность "ключевых" ферментов и тем самым вызывает преждевременное появление С в легких плода [59].

Рандомизированные клинические испытания показали, что возможно обратное развитие ГМБ новорожденных, если глюкокортикоиды назначают на 30—34-й неделе беременности или за 1—7 сут. до родов [20,33].

Стимуляторами синтеза С являются также тиреоидные гормоны, эстрадиол, героин и α -адренергические препараты. Все указанные вещества ускоряют синтез С, α -адренергические препараты, влияя на обмен катехоламинов, способствуют выходу С в альвеолы [13]. Артериальная гипертензия у беременной, недостаточность плаценты, роды, применение окситоцина усиливают продукцию С. Возможно, что в стрессовых ситуациях в кровь поступает больше глюкокортикоидов, хотя нельзя исключить действие эндогенных катехоламинов, опосредуемое рецепторами легких. И наоборот, риск недостаточности С повышен для детей, родившихся у женщин, больных диабетом, причем независимо от гестационного возраста и характера родов. Дело в том, что инсулин подавляет стимулирующее влияние глюкокортикоидов на синтез С [13,56].

Высвобождение С также зависит от вентиляции легких и степени расправления альвеол после рождения. Период полураспада С составляет 10—14 ч. Он удаляется из легких по бронхиальному тракту, частично всасывается эпителием альвеол, частично поглощается альвеолярными макрофагами. Процесс распада С ускоряется при перерастяжении легких и применении чистого кислорода, однако его можно замедлить, если во время управляемой вентиляции легких создавать положительное давление на выдохе.

Физиология дыхания в перинатальном периоде

Первые дыхательные движения обнаружены у плода на 11-й нед гестации. Физиологическая роль и биологический смысл дыхания неясны. Возможно, что оно способствует росту легких, развитию системы дыхания [54].

"Начало дыхания" после рождения — естественное развитие и выражение механизмов регуляции, которые начали формироваться *in utero* [58]. Дыхательный аппарат и система его регуляции продолжают совершенствоваться у новорожденных. Процесс адаптации дыхания после рождения включает четыре компонента [63]: (1) Активность нервного регулирующего механизма, который определяет первый вдох, (2) Заполнение легких воздухом, благодаря чему создается ФОЕ, (3) Освобождение легких от фетальной жидкости и прекращение ее секреции, (4) Снижение сосудистого сопротивления в легких в сочетании с увеличением легочного кровотока и закрытием фетальных шунтов между малым и большим кругом кровообращения.

При первом вдохе в легкие поступает от 20 до 80 мл воздуха, давление на вдохе 10—30 см. вод. ст., в результате этого к концу 1-го часа жизни ФОЕ составляет 80—90% от физиологической нормы. Установившееся соотношение между объемом и давлением делает каждый последующий вдох более легким [45].

Химическая регуляция дыхания осуществляется за счет раздражения тензорецепторов в легких и контролируется H^+ -рецепторами в продолговатом мозге. Чувствительность хеморецепторов возрастает к концу гестации в течение всего постнатального периода [32].

Сон у н.м.т. < 1500 г оказывает глубокое воздействие на дыхание, он состоит из быстрой и медленной фаз. В фазу быстрого сна влияние CO_2 на вентиляцию легких выражено слабее из-за снижения тонуса мускулатуры грудной клетки [51]. Респираторные рефлексы Гада и особенно Геринга-Брейера реализуются посредством блуждающего нерва, последний важен, по-видимому, для регуляции дыхания у недоношенных, у которых в легких всегда имеются ателактазы [32]. Интересно отметить, что он полностью исчезает в фазу быстрого сна [51].

Слабость мускулатуры, участвующей в акте дыхания, — существенная особенность у недоношенных. Около 10% ткани диафрагмы у недоношенных составляют мышечные волокна (у взрослых 50%, у доношенных 25%), в которых протекают окислительные процессы, такие волокна отличаются способностью к значительной нагрузке. Рефрактерность мускулатуры диафрагмы может возникнуть, в частности, в фазу быстрого сна, когда интенсивность дыхания обеспечивается в основном за счет растяжения грудной клетки [17]. В результате дыхание замедляется, объем вентилируемого воздуха уменьшается, наблюдаются периоды апноэ.

Патофизиология

Приблизительно 5% новорожденных сразу после рождения находятся в состоянии апноэ, но только менее чем у 10% из них развивается терминальная стадия. Гипоксия и ацидоз вызывают спазм легочных артерий, отек альвеолярной стенки, обуславливают нарушение вентиляционно-перфузионных отношений в легких [21]. При этом происходит изменение системы микрокровоотока (СМК), определяющей уровень метаболических процессов в тканях и органах [8]. Спазм сосудов и нарушенная микроциркуляция в легких определяют длительную легочную гипертензию и развитие эстрапульмональных шунтов. На фоне усиленного дыхания и неравномерной вентиляции может произойти разрыв альвеол, ведущий к утечке воздуха из легких. Скорость метаболических процессов в перерасчете на 1 кг массы тела у н.м.т. < 1500 г в 2 раза больше, чем у взрослого, это свидетельствует о меньшей резервной дыхательной поверхности легких [65].

Артериальное давление, величину которого определяли Pipkin и Smales [53], значительно снижается при РР. Как известно, СМК обусловлена не только самой сосудистой стенкой, но количественным и качественным состоянием сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолитического звена гемостаза. Система гемостаза матери и плода во время беременности функционирует относительно раздельно. Тромбоцитарное звено осуществляет регуляцию кровотока в спиральных артериолах путем взаимодействия тромбоксангенирирующей системы тромбоцитов и простагландин-генирирующей системы эндотелия [6].

В раннем постнатальном периоде отмечается физиологическое снижение (до 40—60%) как К-витаминзависимых факторов свертывания, так и А III, протенина С, плазминогена и ряда других компонентов [18]. Можно думать, что этот более низкий уровень активности системы гемостаза является в определенной степени

физиологической мерой защиты от неизбежной активации системы в родах и в раннем послеродовом периоде. Об этом говорит тот любопытный, но пока недостаточно оцененный факт, что у новорожденных тромбоцитические осложнения регистрируются чаще (около 4,5%), чем геморрагические (около 3%), хотя первые значительно менее манифестированы и являются часто "неожиданной" патологоанатомической находкой [3].

РР патогенетически тесно связан с ДВС-синдромом и, по мнению ряда авторов, служат проявлением последнего [11,44]. Гиалиновые мембраны образованы фибринными сгустками, поэтому в крови новорожденных выявляется гипофибриногенемия, глубокий, более чем обычно, дефицит А III, резко угнетен фибринолиз [11,18].

В регуляции тромбоцитарного гемостаза важную роль играют производные арахидоновой кислоты простагландин (простагландин I) и тромбоксан A_2 (TxA_2). При РР возрастает продукция мощного вазоконстриктора TxA_2 , ответственного за развитие легочной гипертензии. При синдроме микротромбоза сосудов легких причиной легочной гипертензии является не только сосудосуживающее действие простагландина F_2 и TxA_2 , высвобождаемых при агрегации тромбоцитов, но и физиологический эффект от уменьшения площади поперечного сечения сосудов вследствие их закупорки тромбоцитами [41].

Простагландин участвует в регуляции кровотока: его повышенное поступление в кровь сопровождается гипотензией, уменьшением легочного сосудистого сопротивления. Контроль регионарного легочного кровотока осуществляется системой простаноидов (ПН). Биосинтез, ингибирование и транспорт ПН происходит в легких [1,9]. PGF_2 , D_2 , TxA_2 , некоторые лейкотриены (LTB_4) вызывают сужение гладких мышц сосудов и бронхов [4,52]. Friedman и Demers [28] обнаружили, что PGF_2 опосредуют вазопрессорный эффект, повышают резистентность легочных сосудов, уменьшают легочную перфузию при РР. Существует мнение, что PGF_2 и TxA_2 церебральные вазоконстрикторы [67], повышение их концентрации находят у н.м.т. < 1500 г с РР и одновременно наличием у этих же детей перивентрикулярных кровоизлияний.

В регуляции тонуса артериального протока (АП) участвуют простагландины E и E_2 . Позднее его закрытие у новорожденного связано с дисбалансом между констриктивным действием кислорода на гладкомышечные клетки стенки протока, скоростью синтеза простагландинов и реакцией протока на кислород и простагландины [47].

Гиалиново-мембранная болезнь

Определяющий фактор развития ГМБ — гестационный возраст. К другим факторам риска, которые обуславливают развитие ГМБ, относят сахарный диабет, кровотечения у беременной, кесарево сечение, перинатальную асфиксию.

Макроскопически легкие безвоздушны, при микроскопии определяют диффузный ателектаз и некроз клеток альвеолярного эпителия [36]. Многие из расширенных терминальных бронхиол и альвеолярных ходов содержат эозинофильные мембраны на фибринозной основе. Последняя образуется из крови и разрушенных эпителиальных клеток. Эти гиалиновые мембраны редко обнаруживают у новорожденных, умерших в первые часы жизни. При ГМБ проницаемость альвеолярно-капиллярных мембран повышается в первые три дня после рождения [36].

Ателектаз и, как следствие его, уменьшение ФОЕ объясняют дефицитом С. Дыхание учащено, дыхательный объем снижен. Поскольку более 50% вдыхаемого воздуха поступает в неперфузируемые альвеолы, физиологическое мертвое пространство увеличивается, а альвеолярная вентиляция снижается. Снижение динамической и специфической растяжимости легких ведет к увеличению энергетических затрат на дыхание. Соппротивление дыхательных путей на вдохе нормальное, но на выдохе оно увеличено, т.к. новорожденный дышит через частично суженную гортань (издавая характерные звуки). Это замедляет вдох и ухудшает ФОЕ, напоминая терапевтическое действие постоянного положительного давления (ППД). Поскольку часть легочного кровотока приходится на безвоздушные участки легких, развивается гипоксемия [12,14]. Кроме того, персистирующая легочная гипертензия вследствие ателектаза, ацидемии и гипоксии ведут к сбросу крови справа налево через незарезанный АП и овальное отверстие. На внутри- и внелегочное шунтирование крови может приходиться до 80% сердечного выброса. В свою очередь уменьшенная оксигенация и ацидоз отрицательно действуют на сократительную функцию миокарда, уменьшают сердечный выброс. Недостаточная перфузия, гипоксигенация периферических тканей обуславливают лактат-ацидоз, почечную недостаточность и перивентрикулярные кровоизлияния [31,64].

Клиническая картина респираторного дистресса начинается уже при рождении, но манифестируется только через несколько часов.

Признаки этого состояния — тахипноэ, раздувание ноздрей, западение мечевидного отростка грудины, втяжение межреберных промежутков, хриплое дыхание на выдохе и цианоз. Аскультативно дыхание ослаблено, с грубыми хрипами. При легкой и средней степени РР нарастают в течение 24—48 ч, а в последующие 48—72 ч быстро исчезают. Об улучшении функции дыхания свидетельствуют начинающийся диурез [22]. При тяжелом течении ГМБ, когда требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или происходит утечка воздуха из легких, наблюдается застой в легких вследствие функционирования АП, новорожденного выдерживают только через несколько дней или недель. Известна триада рентгенологических признаков: диффузные очаги пониженной прозрачности, воздух на бронхограммах, пониженная пневматизация легочной ткани [26]. Указанные признаки могут не выявляться на первых рентгенограммах, но если их нет в течение 8 ч после рождения, диагноз ГМБ сомнителен. Рентгенологически признаки ГМБ исчезают через 1—4 нед в зависимости от тяжести заболевания.

Ключ к лечению — прогнозирование и предупреждение. Когда РР установлено, нельзя предложить ничего другого кроме поддерживающего лечения. Применяют адекватные меры по борьбе с перинатальной асфиксией сразу же после рождения. Необходимо бороться с гипоксемией, ацидозом и гипотермией, которые тормозят синтез С. Все новорожденные с РР подлежат непрерывному мониторингу частоты дыхания и сердечных сокращений, измерению температуры тела, АД и концентрации O_2 во вдыхаемом воздухе.

Новорожденного М.Т. < 1500 г помещают в термонеютральную среду, в которой организм тратит минимальное количество кислорода на терморегуляцию. Автоматические терморегуляторы настраивают на температуру кожи живота 36°C. Недоношенные с малой массой тела помещаются в кувез, чтобы уменьшить потери тепла через конвекцию [30,70].

Жидкость вводят из расчета 60 мл/(кг·сут), доводя к концу 1-й нед до 150 мл/(кг·сут). Если к 3-му дню, когда ГМБ обычно разрешается, не усваивается молоко, н.м.т. < 1500 г, находящийся на ИВЛ переводят на парентеральное питание, включающее аминокислоты и жиры [70]. Существует противоречивое мнение по вопросу, что более опасно: введение щелочей или персистирующая ацидемия. Считают, что при недоношенности дефицит щелочей свыше 10 ммоль/л следует корректировать, чтобы он был в пределах 5—10 ммоль/л.

Нормальное АД необходимо поддерживать с помощью трансфузий целой крови в количестве 10—12 мл/кг, если гематокрит ниже 40—45% обычно применяют консервированную эритроцитную массу с целью повысить кислородную емкость крови. Для улучшения оксигенации тканей показано обменное переливание свежей крови взрослых доноров, которая содержит повышенное количество 2,3-дифосфоглицерата. Если реакция на увеличение объема крови отсутствует, для борьбы с гипотензией применяют вазопрессорные средства, такие как дофамин [26,70].

Фармакотерапия при подозрении на ГМБ осуществляется назначением антибактериальной терапии, при необходимости назначают миорелаксанты, витамин Е, аспирин (ингибитор циклооксигеназы) и др. [25,35].

Кислородотерапию достаточно проводить при легкой и средней степени тяжести ГМБ 2—6-дневным курсом. Главная цель ППД — увеличение ФОЕ, улучшение соотношения между вентиляцией и перфузией, снижение шунтирования крови справа налево. Показания к ИВЛ включают апноэ, тяжелую гипоксемию и гиперкапнию. Принято считать гипоксемию тяжелой, если PaO_2 меньше 60 мм рт.ст. при содержании кислорода во вдыхаемом воздухе 80—90% или на фоне ППД. Если гестационный возраст меньше 30 нед, то при $PaCO_2$ больше 50 мм рт.ст. показана механическая вентиляция, чтобы избежать расширения мозговых сосудов и уменьшить риск периваскулярного кровоизлияния [64].

В последнее время применяют высокочастотную вентиляцию в качестве экспериментального метода лечения. При этом используются малые дыхательные объемы (меньше объема мертвого пространства), которые поступают в легкие с частотой 1—40 вдохов в сек, т.е. 60—2400 вдохов в мин. Механизм действия этого метода не совсем ясен: полагают, что имеет место усиление молекулярной диффузии или конвекции [19].

Поскольку РР есть следствие дефицита С, предпринимались попытки ввести эту субстанцию в легкие после рождения. Для экспериментов использован С различного происхождения: искусственный, бычий и человеческий. Сообщают данные об улучшении оксигенации и характеристик дыхания, о рентгенологической картине и летальности. Показано, что под влиянием лечения С возрастает шунт крови слева направо по артериальному протоку вследствие падения сосудистого сопротивления в легких [29].

Синдромы утечки воздуха

При синдроме утечки из воздухоносных путей воздух может проникать в интерстициальные пространства легких (интерстициальная эмфизема легких, ИЭЛ), в средостение (пневмомедиастинум), плевральную полость (пневмоторакс), околосердечную сорочку (пневмоперикард), брюшную полость (пневмоперитонеум). Все эти состояния — проявления единого процесса, имеющие общий патогенез.

Высокое давление в дыхательных путях, чрезмерная аэрация легких и отсутствие сообщения между альвеолами (поры Кона) и между бронхиолами и прилегающими альвеолами (каналы Ламберта) могут привести к разрыву альвеол у новорожденного с утечкой воздуха в периваскулярное ложе центра легочной долики [55]. У большинства недоношенных свободный воздух распространяется в дистальном направлении, к плевре, образуя пузыри. В результате разрыва субплевральных пузырей или дефектов в стенке средостения развивается пневмоторакс.

Интерстициальная эмфизема легких (ИЭЛ) обнаружена в 8% случаев при патологоанатомическом вскрытии [55]. При массе тела < 1500 г частота ИЭЛ составляет 20—30% [70]. Чем меньше гестационный период, тем выше риск ИЭЛ, поскольку у недоношенных более развита соединительная ткань в легких и ИЭЛ почти всегда возникает в связи с проведением ИВЛ.

Известны две формы ИЭЛ: диффузная (внутрилегочная) и локальная (внутриплевральная) [55]. Вентиляционная функция при ИЭЛ ухудшается, растяжимость легочной ткани снижена, функционирующая часть легких сдавлена, кровоток ограничен. Вследствие тяжелой легочной гипертензии возникают экстрапульмональные шунты.

Клинические признаки ИЭЛ развиваются исподволь у новорожденных, находящихся на ИЭЛ. Можно говорить о порочном круге при ИЭЛ, т.к. это состояние требует повышения вентиляционного давления, в свою очередь способствующего дальнейшему утечке воздуха. Дыхание учащено, дыхательные шумы ослаблены. В одних случаях грудная клетка вздута, экскурсия ее уменьшена, в других — выраженная ретракция межреберий. При односторонней ИЭЛ средостение смещается в противоположную сторону. Рентгенологические признаки: повышенная пневматизация легочной ткани, округлые и продольные зоны повышенной прозрачности образуют грубый сетчатый рисунок. Почти каждый второй случай ИЭЛ осложняется пневмотораксом. Со временем возможна спонтанная регрессия процесса; при легкой ИЭЛ рентгенологические признаки исчезают в течение 5 дней, в тяжелых — могут сохраняться до нескольких недель и даже месяцев.

Лечение заключается в уменьшении максимального давления на вдохе и давления в конце выдоха за счет учащения дыхания и повышения концентрации кислорода. Вдыхание 100% кислорода у недоношенных создает опасность гипероксии. Тяжелую ИЭЛ лечили также ручной вентиляцией со скоростью 100—140 дыханий в 1 мин и высокочастотной вентиляцией [27,48].

Пневмомедиастинум (ПМ) встречается у 0,25% новорожденных [46], у н.м.т. < 1500 г эта патология обнаружена в 3% случаев [68]. Если ПМ развился как изолированное состояние, в 90% случаев он бессимптомен и выявляется случайно при рентгенографии грудной клетки. Отмечают увеличение переднезаднего размера грудной клетки, приглушенность сердечных тонов. Поступление венозной крови в сердце и сердечный выброс уменьшены. Воздух проникает к тимусу, создавая характерную рентгенологическую картину, на которой видны края железы, окруженные воздухом.

Активное лечение требуется редко. Можно использовать дыхание 100% кислородом. К хирургическому дренажу обычно не прибегают, т.к. воздух скапливается в нескольких участках, но если нарушается приток венозной крови к сердцу, можно пунктировать средостение из субстернального доступа.

Пневмоторакс обнаружен у 1% новорожденных, но только у 10% из них развиваются клинические признаки [61]. Эта патология сопровождается легкой формой РДС в 5% случаев, однако частота возрастает до 10—20%, если применяют ППД, и до 20—40%, если применяют ИВЛ [68].

Небольшой пневмоторакс сопровождается увеличением сердечного выброса в сочетании с учащением сердцебиений, повышением пульсового и артериального систолического давления. Однако при нарастании пневмоторакса сердечный выброс падает, причем между этими явлениями существует тесная обратная корреляция. Ухудшение сердечного выброса зависит от трех факторов, каждый из которых обуславливает повышение сопротивления легочных сосудов и центрального венозного давления. Это — смещение средостения, спадание легочной ткани и сдавление внутригрудных сосудов. В свою очередь брадикардия и гипотензия отрицательно сказываются на центральном кровотоке, поскольку у н.м.т. < 1500 г с нарушением

дыхания, по-видимому, отсутствует ауторегуляция и церебральный кровоток пассивно зависит от системного артериального давления [42].

Клиническая картина может развиваться постепенно, в течение нескольких часов, или внезапно, сопровождаясь серьезными функциональными нарушениями. Грудная клетка расширена, определяется повышенный резонанс и укороченное дыхание на пораженной стороне; верхушка сердца смещена в противоположную сторону.

Решение о проведении клинического наблюдения, дыхании чистым кислородом ("вымывании" азота), использовании аспирации иглой или дренажа для ликвидации пневмоторакса принимается в зависимости от состояния больного. Аспирация воздуха иглой показана при спонтанном пневмотораксе (если есть симптоматика) или как временная мера при напряженном пневмотораксе. В последнем случае или при ИВЛ требуется введение дренажной трубки, соединенной с водоструйным насосом, для создания отрицательного давления в плевральной полости (10—20 см вод.ст.). Повышенный выброс вазопрессина в кровь вследствие пневмоторакса требует контроля за потреблением жидкости с целью предупреждения неадекватного положительного водного баланса [62].

Пневмоперикард возникает у 16% новорожденных с РДС и у 2% н.м.т. < 1500 г [68]. Спонтанный пневмоперикард — редкая находка, представляет собой изолированное поражение менее чем в 10% случаев [16]. Его следует заподозрить, если АД и частота сердечных сокращений внезапно падают у новорожденного с признаками прорыва воздуха в другие полости, находящегося на ИВЛ. Лечение проводят введением иглы под мечевидный отросток параллельно грудине и аспирацией воздуха из околосердечной сумки [40]. Имеются данные, что после этой процедуры рецидив, сопровождающийся тампонадой сердца, возникает в 53% случаев.

Пневмоперитонеум как осложнение ИВЛ составляет 2% [43]. Его развитие ухудшает клиническую картину только в тех случаях, когда значительное увеличение брюшной полости отрицательно влияет на вентиляцию легких. В сложных случаях прибегают к рентгеноконтрастному исследованию. Специфического лечения не требуется.

Прогноз

Среди новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, перенесших асфиксию, высока вероятность дыхательной недостаточности и летального исхода [68]. Обнаружено, что состояние новорожденного при рождении — наиболее важный из факторов, определенных при прогнозировании выживаемости с помощью многофакторного регрессионного анализа [15]. Доказана также связь между низким показателем по шкале Апгар или тяжелым ацидозом и низкой выживаемостью новорожденных с массой тела при рождении 1000 г и менее [68]. Следовательно, можно предположить, что предупреждение, быстрое обнаружение и адекватное лечение перинатальной асфиксии у н.м.т. < 1500 г должны повысить их выживаемость.

Robertson и Tizard [57] сообщили, что средняя летальность при ГМБ у н.м.т. более 1000 г составила 10%. Если после рождения установилось спонтанное дыхание, показатель летальности составил 5%, в противном случае он увеличился до 57%.

Для н.м.т. < 1500 г ГМБ — самая частая причина дыхательной недостаточности. При вспомогательной вентиляции летальность у новорожденных с массой тела 500—1000 г составила 48%, а массой тела 1001—1500 г — 23% [68].

В последние годы не только повысилась выживаемость новорожденных с ГМБ, находящихся на вспомогательном дыхании, но и улучшился показатель поздних осложнений [68].

В какой степени РР влияют на последствия недоношенности? Установлено, что длительность гестации и масса тела при рождении являются главными детерминантами развития нервной системы. Прогностическое значение этого фактора существенно возрастает, если присоединяются перинатальная асфиксия, тяжелые дыхательные расстройства, необходимость применения ИВЛ и длительное ее проведение [37]. У недоношенных с малым гестационным возрастом и ГМБ, масса тела которых меньше 1000 г, высок риск поздних осложнений. Доказано, что в этой группе длительность оксигенотерапии и вспомогательного дыхания не влияет на увеличение летальности, частоту физических расстройств или задержку развития [49].

Частота значительных функциональных нарушений среди выживших с массой тела 501—1000 г составляет 15—20% и только 4% при массе тела 1001—1500 г. При ГМБ показатель смертности возрастает в 2 раза (достигает 31%), если она осложнена пневмотораксом.

Показатели летальности н.м.т. < 1500 г при ИЭЛ достигали 67%, что в 2 раза превышало показатели летальности для этой группы без ИЭЛ [37,49].

Прогноз при пневмоперикарде серьезный. Даже если проводятся лечебные мероприятия, летальность достигает 20—60% [16,68].

У большинства новорожденных, выживших после перенесенных РР, легкие здоровы, однако повышенный риск хронических легочных заболеваний, в частности бронхолегочной дисплазии, существует для тех, кому проводилась вспомогательная вентиляция легких. В течение первого года жизни у находившихся на ИВЛ отмечали повышенный объем торакального газа, снижение динамической растяжимости и повышение сопротивления дыхательных путей. Рост и развитие ребенка тесно связаны с тяжестью и длительностью РР, а также с другими патологическими состояниями в перинатальном периоде. Задержка роста отмечена у 1/3, а другие отклонения от нормы — у 25—40% выживших [69]. Большинство легочных нарушений исчезает к концу первого года жизни, и к школьному возрасту сердечно-легочная патология встречается у этих детей редко [60,66].

*"Когда свершается судьба,
врач чувствует себя глупцом".*

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажгихин И.С. Простагландины. — М., 1978.
2. Анохин П.К. Принципы системной организации функций. — М.: Наука, 1973. — С.32—37.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1988.
4. Марков Х.М. Биологически активные вещества в педиатрии: Актовая речь. — М., 1983.
5. Набухотный Т.К., Маркевич В.Э., Павлюк В.П. // Акуш. и гин. — 1989. — № 9. — С.65—67.
6. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М., 1987.
7. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. — М., 1975. — С.148.
8. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.Б. Микроциркуляция. — М., 1984. — С.429.
9. Чукалин А.Г., Мухарлямов Ф.Ю. Первичная легочная гипертензия // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 3. — С.27—28.
10. Эггерс Г., Холлбейм С. Перинатальная патология. — М.: Медицина, 1984. — С.9—24.
11. Ambrus C.M., Weintraub D.H., Choi T.S. Plasminogen in the prevention of hyaline membrane disease // Am. J. Dis. Child. — 1974. — Vol.127. — P.189—194.
12. Avery M.D., Fletcher B.D., Williams R.G. The Lung and its Disorders in the Newborn Infant. — Philadelphia: Saunders, 1981. — P.63.
13. Ballard P.L. Hormonal regulation of the surfactant system // Physiological and Biochemical Basis for Perinatal Medicine / Eds. M. Monnet-Couchard, A. Mincowski. — Basel: Karger, 1981. — P.42.
14. Bancalari E. Pulmonary function testing and other diagnostic laboratory procedures // Neonatal Pulmonary Care / Eds. D.W.Thibeault, G.A.Gregory. — Menlo Park: Addison — Welsey, 1979. — P.99.
15. Bayuk B., Kitchen W., Lissenden J.V., Yu V.Y.H. Perinatal factors affecting survival of very low birthweight infants — a study from two hospitals // Austr. Pediatr. J. — 1981. — Vol.17. — P.277—280.
16. Brans Y.W., Pitts N., Cassidy G. Neonatal pneumopericardium // Am. J. Dis. Child. — 1976. — Vol.130. — P.393—396.
17. Bryan A.C. Diaphragmatic fatigue in newborns // Am. Rev. Respir. Dis. — 1979. — Vol.119. — P.143—144.
18. Buchanan G. Coagulation disorders in the neonate // Pediatr. Clin. North Am. — 1986. — Vol.33, № 3. — P.202—219.
19. Carbo W.A., Chatburn R.L., Martin P.J. et al. Decrease in airway pressure during high frequency jet ventilation in infants with respiratory distress syndrome // J. Pediatr. — 1984. — Vol.104. — P.101—107.
20. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy Effect of antenatal dexamethazone administration for the prevention of respiratory distress syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol.141. — P.276—286.
21. Drew J. Immediate intubation at birth of the very low birthweight infant; effect on survival // Am. J. Dis. Child. — 1982. — Vol. 136. — P.207—210.

22. Engle W.D., Arrant B.S., Winyathian S., Rosenfeld C.R. Diuresis and respiratory distress syndrome; physiologic mechanisms and therapeutic implication // *J. Pediatr.*— 1982.— Vol.102.— P.912—917.
23. Farrell P.M., Avery M.E. Hyaline membrane disease // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1975.— Vol.111.— P.657—688.
24. Farrell P.M., Hamoch M. The biochemistry of fetal lung development // *Clin. Perinatol.*— 1978.— Vol.5.— P.197—229.
25. Finer N.N., Boyd J. Chest Physiotherapy in neonates: a controlled study // *Pediatrics.*— 1978.— Vol.61.— P.282—285.
26. Fletcher B.D. The radiology of respiratory distress syndrome and its sequelae // *Hyaline Membrane Disease* / Ed. L. Stern.— Orlando: Grune and Stratton, 1984.— P.119.
27. Frants J.D., Start A.R., Verthamneer J. Improvement in pulmonary emphysema with high frequency ventilation // *Pediatr. Res.*— 1981.— Vol.15.— P.719—721.
28. Friedman Z., Demers L.M. Essential fatty acids prostaglandins and respiratory distress syndrome of the newborn // *Pediatrics.*— 1978.— Vol.61, № 3.— P.341—347.
29. Fujiwara T., Maeta H., Chida S. et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease // *Lancet.*— 1980.— Vol.1, № 8159.— P.55—59.
30. Greenough A., Robertson N.R.C. Morbidity and survival in neonates ventilated for the respiratory distress syndrome // *Br. Med. J.*— 1985.— Vol.290.— P.597—600.
31. Guignard J.P., Torrado A., Mazouini S.M., Gautier E. Renal function and respiratory distress syndrome // *J. Pediatr.*— 1976.— Vol.88.— P.845—850.
32. Haddad G.G., Mellins R.B. The role of airway receptors in the control of respiration in infants // *Ibid.*— 1977.— Vol.91.— P.281—286.
33. Howie R.N., Liggins G.C. Lung Development; Biological and Clinical Perspectives.— New York, 1982.— P.255.
34. Inselman L.S., Mellins R.B. Growth and development of the lung // *J. Pediatr.*— 1981.— Vol.98.— P.1—15.
35. Jaffe E.A., Weksler B.B. Recovery of endothelial cell prostacyclin after inhibition by low doses of aspirin // *J. Clin. Invest.*— 1979.— Vol.63.— P.532—535.
36. Jefferies A.L., Coates G., O'Broodovich H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline membrane disease // *N. Engl. J. Med.*— 1984.— Vol.311.— P.1075—1080.
37. Kitchen W.H., Yu V.Y.H., Orgill A.A. et al. Collaborative study of very low birthweight infants: correlation of handicap with risk factors // *Am. J. Dis. Child.*— 1983.— Vol.137.— P.555—559.
38. Kotas R.V. Surface tension forces and liquid balance in the lung // *Neonatal Pulmonary Care* / Eds. D.W.Thibeanlt, G.A.Gregory.— Menlo Park: Addison Wesley, 1979.— P.35.
39. Kuhn C. The cytology of the lung; ultrastructure of the respiratory epithelium and extracellular lining layers // *Lung Development, Biological and Clinical Perspectives. Vol.1. Biochemistry and Physiology* / Ed. P.M.Farrell.— New York: Academic Press, 1982.— P.13.
40. Lawson E.E., Gould J.B., Taensch H.W. Neonatal pneumopericardium: current management // *J. Pediatr. Surg.*— 1980.— Vol.1980.— Vol.15.— P.181—185.
41. Levin D.L., Weinberg A.G., Perkin R.M. Pulmonary microthrombic syndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension // *J. Pediatr.*— 1983.— Vol.102.— P.299—303.
42. Lou H.C., Lassen N.A., Friss-Hansen W. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn // *J. Pediatr.*— 1979.— Vol.94.— P.118—121.
43. Madansky D.L., Lawson E.E., Chernick V. et al. Pneumothorax and other forms of pulmonary air leak in newborn // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1970.— Vol.120.— P.729—737.
44. Margolis C.Z., Orzalesi M.M., Schwartz A.D. Disseminated intravascular coagulation in the respiratory distress syndrome // *Am. J. Dis. Child.*— 1973.— Vol.125.— P.324.
45. Milner A.D., Vyas H. Lung expansion at birth // *J. Pediatr.*— 1982.— Vol.101.— P.879—886.
46. Morrow G., Hope J.W., Boggs T.R. Pneumomediastinum: a silent lesion in the newborn // *J. Pediatr.*— 1969.— Vol.70.— P.554—560.
47. Needleman P., Holmberg S., Mandlebaum B. Ductus arteriosus closure may result from suppression of prostacyclin synthesis by an intrinsic hydroperoxy fatty acid // *Prostaglandins.*— 1981.— Vol.22.— P.675—677.
48. Ng K.P., Easa D. Management of interstitial emphysema by high frequency low positive — pressure hand ventilation in neonates // *J. Pediatr.*— 1979.— Vol.95.— P.117—118.
49. Orgil A.A., Astbury J., Bayuk B., Yu V.Y.H. Earle development of infants 1000 g or less at birth // *Arch. Dis. Child.*— 1982.— Vol.57.— P.823—827.
50. Perelman R.H., Farrell P.M. Analysis of causes of neonatal death in the United States with specific emphasis of fetal hyaline membrane disease // *Pediatrics.*— 1982.— Vol.70.— P.570—575.
51. Phillipson E.A. Control of breathing during sleep // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1978.— Vol.118.— P.909—939.
52. Piper P.J. Pharmacology of leukotrienes // *Br. Med. Bull.*— 1983.— Vol.39, № 3.— P.255—259.
53. Pipkin F., Smales O.R.C. A study of factors affecting blood pressure and angiotensin II in newborn infants // *J. Pediatr.*— 1977.— Vol.91.— P.113—199.
54. Platt L.D., Manning F.A. Fetal breathing movement an update // *Clin. Perinatol.*— 1980.— Vol.7.— P.423—433.
55. Plenat F., Vert P., Didwr T., Anrea M. Pulmonary interstitial emphysema // *Ibid.*— 1978.— Vol.5.— P.351—375.
56. Robert M.T., Neff R.K., Hubbell J.P., Taeusch H.W., Avery M.E. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn // *N. Engl. J. Med.*— 1976.— Vol.299.— P.357—360.
57. Robertson N.R.C., Tizard J.P.M. Prognosis for infants with idiopathic respiratory distress syndrome // *Br. Med. J.*— 1975.— Vol.3, № 5978.— P.271—274.
58. Scarpelli E.M., Moss J.R. Control of fetal and neonatal breathing and its disturbance // *Clin. Chest Med.*— 1980.— Vol.1.— P.145—159.
59. Shields J.R., Resnic R. Fetal lung maturation and the antenatal use of glucocorticoids to prevent the respiratory distress syndrome // *Obstet. Gynecol. Surv.*— 1979.— Vol.34.— P.343—363.
60. Stahlman M., Hedvall G., Lindstrom D., Shell J. Role of hyaline membrane disease in production of later childhood lung abnormalities // *Pediatrics.*— 1982.— Vol.69.— P.572—576.
61. Steele R.W., Metz J.R., Bass J.W., Dubois J.J. Pneumothorax and pneumomediastinum in the newborn // *Radiology.*— 1971.— Vol.98.— P.629—632.
62. Stern P., La Rochelle T.T., Little G.L. Vasopressin and pneumothorax in the neonate // *Pediatrics.*— 1981.— Vol.68.— P.499—503.
63. Strang L. The Physiology of respiratory adaptation at birth // *Physiological and Biochemical Basis for Perinatal Medicine* / Eds. M.Moncet-Couchard, A.Mincowski.— Basel: Karger, 1981.— P.6.
64. Szymonwicz W., Yu Y.H. Timing and evolution of peiventricular haemorrhage in infants 1250 grams or less at birth // *Arch. Dis. Child.*— 1984.— Vol.59.— P.7—12.
65. Thurbleck W.M. Postnatal growth and development of the lung // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1975.— Vol.111.— P.803—844.
66. Victor Y.H.Y.U. Respiratory Disorders in the Newborn.— London, 1986.— P.175.
67. White R.O., Lefler C.W., Bado H.C. Eicosanoid levels in CSF of premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus // *Am. J. Med. Sci.*— 1990.— Vol.229, № 4.— P.230—235.
68. Yu V.H., Zhao S.M., Bayuk B. Result of intensive care for 375 very low birthweight infants // *Austr. Pediatr. J.*— 1982.— Vol.18.— P.182—192.
69. Yu V.Y.H., Orgill A.A., Lim S.B., Bayuk B., Astbury J. Growth and development of very low birthweight recovering from bronchopulmonary dysplasia // *Arch. Dis. Child.*— 1983.— Vol.58.— P.791—794.
70. Yu V.Y.H. Parenteral nutrition in the newborn // *Textbook of Neonatology* / Ed. N.R.C. Robertson.— Edinburgh: Churchill, Livingstone, 1985.— P.211—222.

Поступила 23.08.94.

Н.М.Ненашева, Л.А.Горячкина

КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ В ТЕРАПИИ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИИ

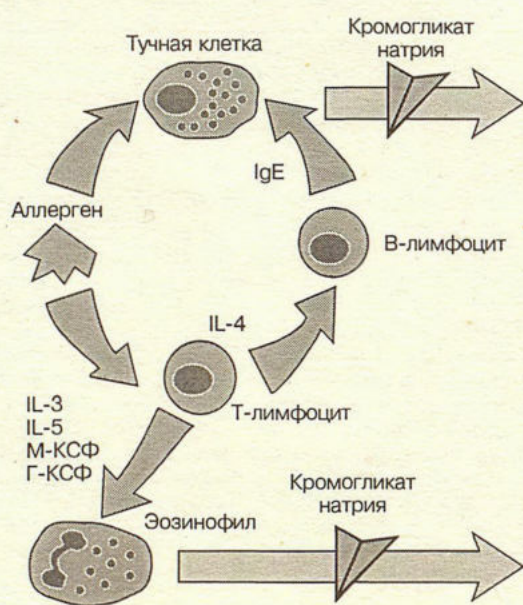
Кафедра клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, г.Москва

Почти 30-летняя история применения кромогликата натрия для лечения аллергических заболеваний не убавила интерес к этому препарату. Напротив, использование кромогликата натрия, с точки зрения современных концепций генеза аллергического воспаления, становится еще более актуальным в силу его противовоспалительного действия, обусловленного фармакологическими эффектами на клетки воспаления. Кромогликат натрия стабилизирует мембраны тучных клеток, возможно, блокируя клеточные Са-каналы, и снижает высвобождение преформированных и вновь образованных медиаторов из этих клеток [5], ингибирует активацию эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов [3,6,7]. В дополнение к ингибирующему действию на первичные и вторичные эффекторные клетки воспаления кромогликат натрия подавляет высвобождение нейропептидов (субстанция Р, такикинины) [4]. Такая множественность фармакологических эффектов кромогликата натрия, по-видимому, и

обуславливает высокую клиническую эффективность препарата в терапии аллергических болезней.

Кафедра клинической аллергологии РМАПО располагает опытом применения различных форм кромогликата натрия в терапии не только бронхиальной астмы, но и внелегочных проявлений аллергии: аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, истинной и ложной пищевой аллергии. Анализ этого опыта, а также определение места кромогликата натрия в фармакотерапии внелегочных проявлений аллергии составили цель настоящей работы.

Для лечения аллергического ринита применяли 2% водный раствор кромогликата натрия (назальный спрей Ломузол), при аллергическом конъюнктивите — 2% водный раствор кромогликата натрия (глазные капли Оптикрот), при пищевой аллергии и пищевой непереносимости — желатиновые капсулы, содержащие 100 мг кромогликата натрия для применения *per os* (препарат Налкрот).



Симптомы острого аллергического

ринита

- зуд в носу
- чихание
- ринорея
- гиперемия слизистой носа

конъюнктивита

- зуд глаз
- слезотечение
- гиперемия конъюнктив

Симптомы хронического аллергического

ринита

- заложенность носа
- нарушение обоняния
- опухание глаз

конъюнктивита

- постоянная гиперемия конъюнктив
- ощущение инородного тела в глазу
- слизистое отделяемое
- назальная гиперреактивность

Рис.1. Схема развития аллергического ринита (Durham S. et al., 1992) и механизм действия кромогликата натрия.

В соответствии с международным консенсусом по ринитам [2], аллергический ринит следует рассматривать как воспаление слизистой носа, в основе которого лежит классическая IgE-обусловленная аллергическая реакция и которое характеризуется двумя (или более) следующими симптомами: ринорея, чихание и зуд в носу, затруднение носового дыхания. Аллергический ринит может быть круглогодичным, если имеется сенсибилизации к домашней пыли, клещу *Dermatophagoides* или перхоти животных, и сезонным, в случае пыльцевой аллергии или аллергии к непатогенным плесневым грибам (*Alternaria*, *Cladosporium*). Около половины больных, страдающих аллергическим ринитом, имеют симптомы аллергического поражения глаз. В основе сезонного и круглогодичного аллергического конъюнктивита также лежит IgE-обусловленная аллергическая реакция с высвобождением медиаторов из тучных клеток конъюнктивы, вовлечением в процесс эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и развитием аллергического воспаления конъюнктивальной оболочки.

Основные принципы терапии аллергических ринитов и конъюнктивитов заключаются в следующем:

1. Удаление аллергена,
2. Специфическая иммунотерапия,
3. Фармакотерапия, включающая кромогликат и недокромил натрия, антигистаминные препараты, вазоконстрикторные средства, местные глюкокортикостероиды, ипратропиум бромид — в случае аллергического ринита с выраженной ринореей.

Безусловно, наиболее эффективны первые два способа лечения аллергического ринита и конъюнктивита, однако выполнение их не всегда возможно, поэтому не будет преувеличением сказать, что каждый больной прибегает к фармакотерапии, в большей или меньшей степени, для контроля симптомов аллергического поражения глаз и носа.

На рис.1. представлена схема механизма развития аллергического ринита и конъюнктивита (за основу взята схема развития аллергического ринита по *Durham S.* [1]) и возможные пути влияния кромогликата натрия. Таким образом, применение кромогликата натрия препятствует появлению симптомов как острого аллергического ринита и конъюнктивита, так и хронического.

Итак, 46 больных сезонным аллергическим ринитом (у 21 — легкие симптомы, у 25 — умеренные) и 43



Рис.2. Эффективность ломузола у больных аллергическим ринитом.

пациента, страдающие круглогодичным аллергическим ринитом (у 16 — легкие симптомы, у 27 — умеренные), получали кромогликат натрия в виде назального спрея Ломузол по 1 дозе в каждую половинку носа 4—6 раз в день. Курс лечения составлял от 2 до 6 недель и зависел от формы и выраженности симптома ринита, также как и кратность применения препарата. Лечение кромогликатом натрия проводилось в качестве монотерапии в фазу обострения ринита.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании:

1. Оценки динамики клинических проявлений врачом,
2. Оценки симптомов ринита (конъюнктивита) пациентом по шкале (0 — симптомы отсутствуют, 1 — слабые, 2 — средние, 3 — выраженные) с помощью дневников самонаблюдения.

Клинический эффект препарата оценивали как “отличный” — в случае полной редукции симптомов ринита (конъюнктивита), “хороший” — если в результате лечения оставались лишь слабые, эпизодические симптомы, “удовлетворительный” — в случае незначительного уменьшения симптомов, “неудовлетворительный” — при отсутствии эффекта.

Эффективность Ломузола проявлялась с 3—5-го дня лечения и была максимальной к концу второй — на третьей неделе лечения. У больных уменьшались или полностью купировались такие симптомы аллергического ринита, как зуд в носу, чихание и ринорея. В меньшей мере влиянию кромогликата натрия поддавалась заложенность носа, в связи с чем некоторым пациентам было рекомендовано использование местных вазоконстрикторных средств (ксилометазолин) перед применением ломузола в первые дни лечения, однако не дольше 7 дней. В результате лечения ломузолом “отличный” эффект был получен у 23% больных круглогодичным ринитом и 24% — сезонным, “хороший” — у 42% пациентов, страдающих круглогодичным ринитом, и у 54% — сезонным, “удовлетворительный” — у 21% и 11% соответственно, “неудовлетворительный” — у 14% больных круглогодичным ринитом и у 11% — сезонным (рис.2). Никому из пациентов препарат не был отменен из-за побочных действий. Лишь четверо пациентов отметили легкое жжение в носу после применения ломузола в первые дни лечения.

23 пациента с явлениями сезонного аллергического конъюнктивита (8 — имели легкие симптомы, 15 —



Рис.3. Эффективность оптикрома у больных аллергическим конъюнктивитом.

умеренные) и 17 больных круглогодичным аллергическим конъюнктивитом (у 7 — легкие симптомы, у 10 — умеренные) получали кромогликат натрия в качестве монотерапии в виде глазных капель Оптикром по 1—2 капли в каждый глаз 4—6 раз в день. Курс лечения составил от 2 до 4 недель в зависимости от формы и выраженности конъюнктивита. Эффективность препарата у больных сезонным конъюнктивитом начинала проявляться со 2—3-го дня лечения, у больных круглогодичным конъюнктивитом — с 3—5-го дня лечения. У больных значительно уменьшались или полностью редуцировались такие симптомы аллергического конъюнктивита, как зуд и жжение глаз, слезотечение, гиперемия. Максимальный эффект препарата проявлялся к концу второй недели лечения. В результате терапии Оптикромом “отличный” эффект был получен у 65% больных круглогодичным аллергическим конъюнктивитом и у 48% — сезонным конъюнктивитом, “хороший” — у 29% и 35% соответственно, “удовлетворительный” — у 17% больных сезонным аллергическим конъюнктивитом, “неудовлетворительный” — у 6% больных круглогодичным конъюнктивитом (рис.3). Оптикром хорошо переносился больными, лишь 5 пациентов отметили легкое жжение в первые минуты после закапывания препарата, которое наблюдалось в первые два дня лечения.

На основании наших наблюдений, а также основываясь на принципах фармакотерапии аллергических ринитов, которые рекомендуются международным консенсусом по ринитам, можно сформулировать следующие ниже принципы фармакотерапии аллергического ринита и конъюнктивита.

При легком течении или эпизодических симптомах — кромогликат натрия в нос и глаза или антигистаминные препараты.

При умеренно выраженных симптомах (среднетяжелое течение) — кромогликат натрия в нос и глаза (возможно в комбинации с местными сосудосуживающими средствами) и (или) антигистаминные препараты. При отсутствии эффекта целесообразно применение местных глюкокортикостероидов.

При выраженных симптомах (тяжелое течение) — местные глюкокортикостероиды в нос и глаза, антигистаминные препараты.

При сезонном аллергическом рините и конъюнктивите применение кромогликата натрия и местных глюкокортикостероидов следует начинать раньше (за 5—7 дней) до сезона палинации.

Реакции истинной пищевой аллергии ответственны за развитие лишь половины или даже меньше тех симптомов, которые часто приписываются ей: крапивница, дерматит, диарея, ринит и астма. Не обсуждая иные, кроме пищевых продуктов, причины возникновения указанных клинических проявлений, следует иметь в виду, что пищевая непереносимость, то есть ложная пищевая аллергия, может быть причиной возникновения другой половины клинических симптомов, связанных с пищей. Пищевая непереносимость может быть результатом высокого содержания биологически активных веществ (гистамин,

тирамин, серотонин, допамин и др.) в некоторых пищевых продуктах или способностью определенных пищевых компонентов или пищевых добавок вызывать непосредственное высвобождение гистамина из тучных клеток. Однако, несмотря на различные пути развития, клинические проявления пищевой аллергии и пищевой непереносимости сходны в силу опосредованности одними и теми же медиаторами. Кроме этого, многие пищевые продукты способны формировать и истинные, и ложные аллергические реакции, причем, возможно, в одно и то же время. Все это затрудняет дифференциальную диагностику пищевой аллергии и пищевой непереносимости и обуславливает необходимость формирования единых принципов их терапии.

Безусловно, наиболее эффективным путем лечения пищевой аллергии или пищевой непереносимости является элиминация “виновного” пищевого продукта из рациона питания. Для этого, во-первых, его нужно идентифицировать, во-вторых, действительно исключить, что при современной пищевой индустрии и сложнокомпонентных пищевых продуктах является трудной и не всегда выполнимой задачей для врача и пациента. Поэтому фармакологическая терапия может явиться необходимым ключом к решению этой задачи. Такая терапия должна следовать двум целям: предотвращать высвобождение медиаторов из тучной клетки и блокировать эффекты гистамина. Эффективность кромогликата натрия — препарата, отвечающего этим целям при превентивном его использовании, изучалась у 50 пациентов с клиническими синдромами, в развитии которых предполагалась ответственность истинной или ложной пищевой аллергии (таблица).

Налкром назначали по 2 капсулы (200 мг) 4 раза в день за 30 минут до еды взрослым пациентам и по 1 капсуле (100 мг) 4 раза в день детям. Курс лечения зависел от выраженности и динамики клинических проявлений и продолжался от 2 недель до 3—4 месяцев. Препарат применяли в качестве монотерапии в фазу обострения и сочетали с гипоаллергенной или элиминационной диетой.

В результате лечения отмечена высокая эффективность налкрома у детей и лиц молодого возраста, страдающих атопическим дерматитом, обострение которого обусловлено пищевой аллергией или пищевой непереносимостью (рис.4). Препарат оказался эффек-

Т а б л и ц а

Распределение больных пищевой аллергией и пищевой непереносимостью

Клинический синдром	Число больных	Возраст	Пол	
			муж.	жен.
Атопический дерматит	19	5—35	4	15
Перекрестная пищевая аллергия	8	15—40	4	4
Острая крапивница	8	30—42	2	6
Хроническая крапивница	15	20—50	2	13



Рис.4. Эффективность налкрома у больных с различными клиническими синдромами пищевой аллергии или пищевой

тивен у 60% больных. У этих пациентов уже к концу первой недели лечения наблюдалось уменьшение отечности и гиперемии кожи, кожного зуда, редуцировались диспепсические явления.

Налкром был эффективен у всех больных с перекрестной пищевой аллергией на злаковые продукты, которая клинически выражалась обострением ринита и конъюнктивита у 2 пациентов, крапивницей и диспепсией — у 4, кожным зудом и диспепсическими явлениями — у 2 больных.

У 8 больных острой крапивницей с анамnestическими указаниями на пищевую аллергию или непереносимость применение налкрома дало эффект в половине случаев. В группе больных хронической крапивницей лечение налкромом оказалось эффективным лишь у тех 5 (33%) пациентов, у которых в последующем была выявлена сенсibilизация к определенным пищевым продуктам.

Таким образом, наши результаты еще раз демонстрируют эффективность и целесообразность применения кромогликата натрия (налкрома) в случаях тех клинических синдромов (чаще всего это кожный и гастроинтестинальный), при которых имеется или подозревается связь с пищевой аллергией или пищевой непереносимостью. Следует стремиться к превентивному использованию препарата, что может обеспечить полный контроль симптомов истинной и ложной пищевой аллергии.

Выводы

1. Кромогликат натрия (Оптикром — глазные капли, Ломузол — назальный спрей) высокоэффективен в случае легкого течения или эпизодических симптомов аллергического сезонного и круглогодичного ринита и конъюнктивита.

2. При среднетяжелом течении аллергического ринита и конъюнктивита возможно сочетание кромогликата натрия с антигистаминными препаратами и (или) местными сосудосуживающими средствами. При неэффективности вышеперечисленной терапия отменяется и показано применение местных глюкокортикостероидов.

3. При сезонном аллергическом рините и конъюнктивите применение кромогликата натрия целесообразно начинать раньше (за 5—7 дней) до сезона палинации.

4. Кромогликат натрия (Налкром) высокоэффективен при клинических синдромах: кожном, гастроинтестинальном, обусловленных пищевой аллергией или пищевой непереносимостью. Защитное действие кромогликата натрия в отношении симптомов истинной и ложной пищевой аллергии проявляется эффективнее в случае превентивного его использования.

5. 30-летняя история жизни препарата, его хорошая переносимость, практически полное отсутствие побочных действий обеспечивают возможность успешного использования кромогликата натрия без ограничений возраста и сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Durham S. // J. Immunol.— 1992.— Vol.148.— P.2390—2394.
2. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis // Eur. J. Allergy Clin. Immunol.— 1994.— Vol.49, Suppl.19.
3. Johnson C.E., Belfield P.W., Davis S. et al. // Thorax.— 1986.— Vol.41, № 4.— P.290—294.
4. Joos A.B., Pauwels R., Van Der Straeten M. // Rev. Exp. Allergol. Immunol.— 1987.— Vol.2, № 2.— P.197.
5. Kay A.B. // Clin. Allergy.— 1987.— Vol.17, № 2, P.153-164.
6. Kay A.B., Walsh G.M., Moqbel R. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1987.— Vol.80, № 1.— P.1—8.
7. Moqbel R., Walsh G.M., Mac Dauld A.J., Kay A.B. // Clin. Allergy.— 1986.— Vol.16, № 1.— P.73—84.

Поступила 19.04.95.

Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога

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

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 27

У 70-летнего больного хроническим обструктивным бронхитом на фоне ОРВИ усилился непродуктивный кашель, появилась сильная одышка. Объективно: заторможен, выраженный цианоз, диффузные высокочастотные сухие свистящие хрипы, ЧД 38/мин, ЧСС 120/мин. Рентгенологически усиление легочного рисунка. Наиболее вероятным этиологическим фактором ОРВИ в данном случае является:

- А. Вирус гриппа А
- Б. Вирус парагриппа
- В. Аденовирус
- Г. Риновирус
- Д. Респираторно-синтициальный вирус

№ 28

У больного хроническим алкоголизмом выявлена пневмония с множественными полостями распада в обоих легких. Лечение пенициллином неэффективно. Из бронхоальвеолярной лаважной жидкости высеян золотистый стафилококк, устойчивый к метициллину. Назначение какого из антибиотиков является оптимальным в данной ситуации?

- А. Ванкомицин
- Б. Карбенициллин
- В. Цефтазидим
- Г. Клиндамицин
- Д. Амоксиклав (амоксциллин с клавулановой кислотой)

№ 29

У лиц пожилого возраста могут выявляться все изменения показателей ФВД, кроме:

- А. Снижения жизненной емкости легких (ЖЕЛ)
- Б. Увеличения остаточного объема легких (ООЛ)

В. Увеличения соотношения ООЛ/ЖЕЛ

Г. Увеличения минутной вентиляции легких (МВЛ)

Д. Снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)

№ 30

35-летняя больная страдает атопической формой бронхиальной астмы в течение 12 лет. За последние 2 года приступы участились, в связи с чем был назначен преднизолон в суточной дозе 20 мг, не давший, однако, отчетливого эффекта. При аллергологическом обследовании выявлены положительные пробы к аллергенам домашней пыли, шерсти животных, пыльцы растений. ОФВ₁ — 60%. В связи с резистентностью к терапии обсуждается вопрос о целесообразности специфической иммунотерапии (СИТ). Какой из перечисленных факторов не препятствует проведению СИТ и в связи с этим не снижает ее эффективность в данной ситуации?

- А. Отсутствие специализированного аллергологического кабинета
- Б. Наличие множественной сенсибилизации к неродственным аллергенам
- В. Длительность заболевания более 10 лет
- Г. Снижение ОФВ₁ ниже 60% от должного
- Д. Лечение глюкокортикоидами

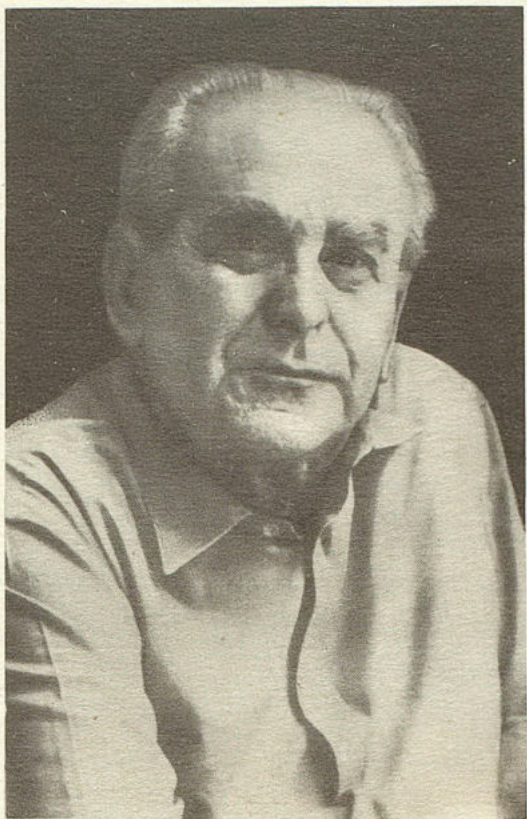
№ 31

При каком из перечисленных синдромов наиболее часто наблюдается развитие спонтанного пневмоторакса (СП):

- А. Синдром Марфана
- Б. Синдром Зиверта-Картагенера
- В. Синдром Мунье-Куна
- Г. Синдром Лефгрена
- Д. Синдром Вейнгартена

Ответы к ситуационным
задачам см. на стр.91.

ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ГРИГОРЬЕВИЧА ДЕМБО



После непродолжительной болезни 4 февраля 1995 г. на 88-м году жизни скончался Александр Григорьевич Дембо, доктор медицинских наук, профессор, крупный ученый, одаренный врач, талантливый педагог, деятельный участник научно-общественной жизни. Имя А.Г. Дембо навсегда вошло в историю отечественной внутренней медицины благодаря его фундаментальному вкладу в развитие одной из ее центральных проблем — дыхательной недостаточности, а также созданию клинического направления современной спортивной внутренней медицины.

А.Г. Дембо родился в Санкт-Петербурге 2 января 1908 г. в семье профессора Г.И. Дембо, одного из основоположников отечественной социальной гигиены, видного общественного деятеля. По окончании в 1929 г. I ЛМИ и ряда лет практической работы А.Г. Дембо снова в вузе — сначала как аспирант, а далее как ассистент кафедры факультетской терапии, руководимой Георгием Федоровичем Лангом. Учитель поручает А.Г. Дембо разработку малоизученной тогда проблемы дыхательной недостаточности. В 1939 г. Александр Григорьевич защищает кандидатскую диссертацию — первую в стране, посвященную этой теме.

С 1941 по 1945 гг. А.Г. Дембо в действующих войсках: главным терапевтом 42-й армии в блокиро-

ванном Ленинграде, позднее — главным терапевтом фронтового эвакупункта 2-го Украинского фронта. Даже в тяжелые блокадные годы, благодаря энергии Александра Григорьевича, систематически проводились научно-практические конференции армейских терапевтов, издавались редактируемые им сборники научных работ.

После демобилизации в 1946 г. А.Г. Дембо в родном I ЛМИ. В 1945 г. он защищает докторскую диссертацию, содержание которой легло в основу монографии “Недостаточность функции внешнего дыхания” (1957) — фундаментального труда, не утратившего своего значения до сих пор: выдержали испытание временем ряд должных величин, представления о сущности дыхательной недостаточности, ее формах, критериях оценки ее степеней и др.

Вскоре выяснилось, что для нового доктора наук должности в *Alma mater* нет. Это был 1954 г., и 1953-й с его “делом врачей-отравителей” был совсем рядом. Тогда А.Г. Дембо как “пособника врага народа” М.С. Вовси исключили из партии, уволили из института — до ареста оставались считанные дни. На серии собраний, соответственно партийной структуре, А.Г. Дембо держался независимо, даже дерзко. Это, видимо, не забылось... Встала дилемма: принять кафедру на периферии или предложение Ленинградского НИИ физической культуры возглавить сектор спортивной медицины. А.Г. Дембо выбрал второе и всегда считал, что поступил правильно. Такой крутой поворот был, однако, вполне органичен: еще до кончины Г.Ф. Ланга, последовавшей летом 1948 г., А.Г. Дембо стал руководить рядом исследований в этом институте в качестве консультанта, продолжая по мере сил линию развития спортивной кардиологии, основы которой были заложены классической работой учителя “Спорт и система кровообращения (о так называемом спортивном сердце)” (1936).

Огромный врачебный опыт, широкий кругозор, эрудиция, ланговская школа и целеустремленность позволила А.Г. Дембо вместе с сотрудниками с годами сделать огромной важности дело — превратить “ведомственную” нормативно-оценочную дисциплину “врачебный контроль” за якобы всегда здоровым спортсменом в полноправную отрасль клинической медицины — спортивную внутреннюю медицину. А.Г. Дембо были заложены основы полноценного на современном теоретическом, методическом и клиническом уровне изучения причин и путей срыва регуляции (предпатология) и полома (патология) внутренних органов под воздействием требований, превышающих резервы организма. Причем неукоснительно соблюдался принцип триединства контингентов: в центре — здоровый, специально не тренированный индивид, а крайние

пределы возможного состояния функций системы представляли больной человек и здоровый спортсмен. Этот методологически безупречный прием, кроме прочего, позволил А.Г.Дембо не уходить из "большой" терапии, включая пульмонологию.

От А.Г.Дембо потребовалось и прямое мужество: изучение внутренней патологии у спортсменов долгие годы расценивалось как "дискредитация советского спорта". Воспитательные меры, включая увольнение из ЛНИИФКа в 1960 г., А.Г.Дембо не остановили. Официальное признание клинического направления спортивной внутренней медицины пришло спустя годы: только в 1971 г. была дозволена Всесоюзная конференция спортивных врачей, посвященная предпатологии и патологии внутренних органов у спортсменов, а в 1972 г. А.Г.Дембо награждается золотой медалью и премией Всесоюзного комитета по физкультуре и спорту за основополагающий вклад в развитие советской спортивной медицины.

Прямым развитием учения Г.Ф.Ланга о дистрофии миокарда были работы А.Г.Дембо и его сотрудников по выделению и всестороннему изучению дистрофии миокарда вследствие физического хронического перенапряжения. В этом же русле — исследования гипертонических и гипотонических состояний, работы по фундаментальной проблеме оценки гипертрофии миокарда как пути его адаптации к гиперфункции, изучение феномена пролапса митрального клапана и генеза систолических функциональных шумов, систолического давления в легочной артерии, типов кровообращения у спортсменов. Приоритетными были исследования перенапряжения почек и системы крови, создание учения об общих причинах заболеваемости и причин внезапных нетравматических смертей спортсменов.

Не оставлял Александр Григорьевич и свою любимую клиническую физиологию дыхания. Под его руководством изучались биомеханика дыхательного акта, функцио-

нально-диагностическое значение общей емкости легких, реакции дыхания и кровообращения на гипоксические воздействия, дыхание и кровообращение в условиях мышечной деятельности различной специфики и др. Много и плодотворно занимался А.Г.Дембо развитием методов исследования: оксигемометрией, азотографией, эхокардиографией, ритмокардиографией.

А.Г.Дембо оставил около 400 опубликованных работ, целый ряд монографий, руководств, учебников, циклов лекций, пособий. Он был увлеченным воспитателем молодых научных кадров. Среди его учеников 32 кандидата, 12 докторов наук и профессоров. Блестящий оратор и полемист, он владел любой аудиторией — будь то вузовская лекция или доклад на международном съезде. Александру Григорьевичу был дан дар необычной витальности в сочетании с широтой натуры и доброжелательностью к людям. Ему было интересно работать, интересно помогать людям, интересно жить... Приближаясь к своему 80-летию Александр Григорьевич работал с необычной даже для него энергией: в конце 1980-х в издательстве "Медицина" вышли три его книги, в 1991 — четвертая: уникальная во всей мировой литературе монография "Заболевания и повреждения при занятиях спортом", 3-е переработанное и дополненное издание (первые два в 1970 и 1984 гг.), начата работа над следующей книгой... Он умер в Израиле, куда уехал в 1990 г., подчинившись семейным обстоятельствам. Там он вел несвойственный ему образ жизни, будучи ограничен в общении с людьми, во многом завися от других.

Память об Александре Григорьевиче Дембо, большом ярком ученом, добром обаятельном человеке навсегда сохранят множество людей.

*ГНЦ Пульмонологии МЗ и МП РФ,
Редакция журнала "Пульмонология"*

№ 27

Д. Клиническая картина заболевания свидетельствует о наличии у больного бронхиолита, развитие которого при ОРВИ обычно связано с инфекцией, вызванной респираторно-синтициальным вирусом (РСВ). РСВ относится к семейству парамиксовирусов, поражает чаще детей раннего возраста и пожилых. У последних РСВ-инфекции является одним из факторов декомпенсации хронических обструктивных заболеваний легких и нередко является причиной смерти вследствие развития тяжелой дыхательной недостаточности. При данной инфекции интоксикация часто отсутствует или мало выражена, поражение верхних дыхательных путей и внелегочные проявления (конъюнктивальные, кишечные, неврологические и др.) встречаются редко.

№ 28

А. Ванкомицин относится к группе гликопептидов (наряду с тейкоплакином), угнетающих синтез пептидогликанов. Препарат оказывает бактерицидное действие на различные грамположительные бактерии, на все штаммы золотистого стафилококка, в том числе метициллинрезистентного, устойчивого практически ко всем другим антибиотикам. В настоящее время частота выявления метициллинрезистентного стафилококка достигает 15%. Он является одним из основных этиологических факторов госпитальных инфекций, в том числе пневмоний, особенно у больных с выраженным иммунодефицитным состоянием. Длительное применение ванкомицина не привело к распространению устойчивых к нему штаммов.

№ 29

Г. С возрастом отмечается снижение МВЛ — показателя, характеризующего функциональные возможности дыхательной системы. Вследствие уменьшения МВЛ снижаются показатели вентиляционного резерва, определяемого разностью между МВЛ и минутным объемом дыхания (МОД). При старении этот показатель снижается до 10—15 л, а иногда — до 7 л. Величина ЖЕЛ снижается с возрастом и достигает у пожилых половины соответствующих показателей в молодом возрасте. Аналогично этому с возрастом происходит снижение ОФВ (ежегодное уменьшение на 30 мл после 25 лет). Увеличение ООЛ у пожилых происходит вследствие нарушения бронхиальной проходимости, уменьшения мощности выдоха за счет снижения мышечной массы дыхательной мускулатуры и снижения мышечной активности у пожилых. Увеличение ООЛ, наряду с уменьшением ЖЕЛ, ведет к увеличению соотношения ООЛ/ЖЕЛ у пожилых до 37—45% (в молодом возрасте — 20—35%). ООЛ,

наряду с уменьшением ЖЕЛ, ведет к увеличению соотношения ООЛ/ЖЕЛ у пожилых до 37—45% (в молодом возрасте — 20—35%).

№ 30

Д. Применение глюкокортикоидов не является противопоказанием к проведению СИТ, не снижает ее эффективность. СИТ должна проводиться только в специализированных отделениях или кабинетах специалистами-аллергологами. Кроме того, СИТ следует назначать только в фазу ремиссии заболевания при ОФВ₁ не ниже 70% должной величины. При длительном течении заболевания (более 5—8 лет) отмечено снижение эффективности СИТ. Больные с множественной сенсibilизацией к неродственным аллергенам также хуже отвечают на иммунотерапию и, кроме того, в этих случаях возникают трудности подбора аллергенов для лечения.

№ 31

А. Синдром Марфана является результатом наследственного дефекта структуры соединительной ткани с нарушением ее прочности, эластичности и каркасных свойств. Легочные поражения при синдроме Марфана наблюдаются приблизительно в 10% случаев и проявляются главным образом пороками развития, диффузной или буллезной эмфиземой, поликистозом, двусторонними бронхоэктазами, спонтанным пневмотораксом (СП). Основной причиной СП при данном синдроме является разрыв легочных кист и эмфизематозных булл, имеющих различные размеры и лучше всего выявляемых при компьютерной томографии. Синдром Зиверта-Картагенера относится к первичной цилиарной дискинезии и проявляется обычно хроническим гнойным бронхитом, нередко с бронхоэктазами, синуситом, обратным расположением внутренних органов (триада Картагенера). Синдром Мунье—Куна — врожденная неполноценность стенки трахеи и главных бронхов, характеризующаяся резко выраженным их расширением. Клиническая манифестация наблюдается обычно к 30—40 годам в виде кашля с гнойной мокротой, кровохарканья, одышки. Синдром Лефгрена — острая форма саркоидоза, проявляющаяся двусторонним увеличением бронхопульмональных лимфоузлов, артритом, узловым эритемой. Синдром Вейнгартена (тропическая эозинофилия) проявляется гиперэозинофилией, обструктивными нарушениями дыхания, расширением корней легкого, мелкоочаговыми тенями с обеих сторон, лихорадкой, нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. В основе заболевания лежит инвазия филяриями, передающимися человеку москитами от пораженных животных.

ПРОТОКОЛ 215-ГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 02.11.93.

Председатель — проф. А.И.Пирогов, референт — проф. Н.С.Королева.

Доклад

А.И.Воробьев. Лимфогранулематоз — диагностика и лечение.

Лимфогранулематоз был описан 160 лет назад, но до сих пор неизвестен клеточный субстрат этой опухоли. Не найдены мутагены, его индуцирующие; он возникает как бы сам по себе. Болезнь обычно начинается с увеличения шейного лимфатического узла или тени средостения. Видимо, лимфогранулема — это продукт одной мутировавшей клетки. После мутации в течение нескольких лет болезнь развивается латентно, опухоль растет, не меняя своих свойств. В дальнейшем среди опухолевых клеток появляются новые субклоны, и с этого момента лимфогранулематоз приобретает злокачественное течение.

Обычно диагностика болезни начинается с биопсии. Первое правило при ее проведении — брать для исследования только опухолевые узлы. Чем больше узел, чем он раньше возник, тем точнее результаты биопсии. Рентгенологически выявляется большая тень, обычно в переднем средостении. Нередко отмечаются конгломераты лимфатических узлов в виде трубы. При увеличении бронхопульмональных узлов очень важно не пропустить момента прорастания их в легкое. При лучевой терапии необходимо так экранировать легкие, чтобы первичный очаг вероятного поражения целиком входил в зону облучения.

В биоптате обнаруживают стертый рисунок и на фоне его — клетки Березовского-Штернберга, очень крупные, различающиеся двух- или трехядерностью и большими ядрышками, сравнимыми по размеру с ядром лимфоцита. Нельзя ставить диагноз на основании только цитологического анализа пунктата лимфатического узла: вероятность попасть на клетку Штернберга при пункции не очень велика, к тому же эти клетки могут встречаться и при далеко зашедшей лимфосаркоме. По гистологическим вариантам лимфогранулематоз делится на несколько форм — это лимфоидное преобладание, смешанно-клеточный вариант, нодулярный склероз и лимфоидное истощение. Тактика лечения зависит от варианта болезни.

Лечение лимфогранулематоза в течение многих лет оставалось хирургическим — удаление очага, особенно если он был единственной. Этим часто достигалась ремиссия, продолжавшаяся по несколько лет. Современный подход начался в 30-е годы, когда Петерс, а потом Каплан стали применять при лечении лимфогранулематоза рентгено-, а затем гамма-терапию. В нашей стране облучение при лимфогранулематозе первым применил А.С.Павлов. Лучевая терапия исходила из принципа системности распространения опухоли: облучались все зоны возможного метастазирования выше и ниже

диафрагмы в дозе порядка 40 Гр. С этого времени стало возможным радикальное излечение лимфогранулематоза.

В начале 60-х годов Де Вита предложил схему МОРР — мустарген, онковин, прокарбазин и преднизолон. Но еще задолго до него, в конце 40-х годов, проф. Ларионов применил эмбихин — синоним мустаргена — для лечения лимфогранулематоза у нас в стране. Потребовалось 20 лет, чтобы этот препарат вернулся к нам в составе программы, дающей очень высокий процент выздоровлений. Смысл программного применения цитостатиков заключается в подавлении уже имеющихся опухолевых субклонов, которые в будущем могут дать рецидив. В начале 70-х годов для лечения лимфогранулематоза стали применять комбинированную терапию (лучевую и химиотерапию). Примерно в это же время стали поступать сообщения о возможной индукции современным лечением вторичных опухолей, чаще всего острых нелимфобластных лейкозов. Выяснилось, что мустарген вызывает точечные мутации, а сочетание его с гамма-облучением приводит к грубым нарушениям структуры генома и возникновению вторичных опухолей. Однако дальнейшие исследования показали, что при месячном перерыве между химиотерапией и облучением вторичные опухоли практически не развиваются.

В настоящее время существует множество схем химиотерапии лимфогранулематоза. Наилучшим режимом считаются программы чередующихся курсов МОРР (в Германии — СОРР) и АВВД с последующей лучевой терапией на зоны вероятного поражения. При этом достигается до 85% выздоровления при неосложненных I, II и III стадиях и до 60% — при нелеченной IV стадии. Тем не менее у ряда больных такое лечение не дает эффекта, и в этом случае применяют так называемую терапию второй линии, гораздо более жесткую и мощную. В последнее время при резистентном или рецидивирующем лимфогранулематозе используют терапию мегадозами цитостатиков с последующей аутологичной трансплантацией костного мозга, что дает до 40% длительных ремиссий.

Ответы на вопросы

При IV стадии лимфогранулематоза проводится лечение по радикальной программе, и даже на этой стадии можно говорить о выздоровлении.

Для диагностики лимфогранулематоза необходима биопсия, а не пункция. Пункция недостоверна. Если диагноз поставлен до операции, оперировать больного не нужно. Если диагностика интраоперационная, следует попытаться удалить все, что возможно.

Селезенку удаляют, если проведена химиотерапия, а селезенка остается увеличенной, или есть лейкопения. В последнее время сочетание туберкулеза и лимфогранулематоза встречается редко.

А.И.Пирогов (заключительное слово председателя). Представлены исчерпывающие данные по диагностике и лечению лимфогранулематоза. Доклад интересный и полезный.

ПРОТОКОЛ 216-ГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 07.12.93.

Председатель — академик М.И.Перельман, референт — проф. Н.С.Королева.

Доклад

А.Н.Погодина (НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского). Огнестрельные ранения груди (материалы НИИ СП им.Н.В.Склифосовского о событиях 3—4 октября 1993 г.)

В НИИ СП им.Н.В.Склифосовского на лечении находилось 134 пострадавших с огнестрельными ранениями различной локализации, поступивших 3—4 октября 1993 г. Огнестрельные ранения груди были у 38 больных, что составило 28% от общего количества пострадавших. У большинства больных имела место травма конечностей (62 человека; из них у 51 — изолированная и у 11 —

в сочетании с другими повреждениями). Огнестрельная черепно-мозговая травма наблюдалась у 18 пациентов (изолированная в 16 случаях, сочетающаяся с другими повреждениями — в 2). Ранения таза и забрюшинного пространства были у 4 больных.

Структура огнестрельной травмы груди была представлена следующим образом.

Из 38 пострадавших с огнестрельными ранениями груди в 21 наблюдении имела место изолированная травма, у 17 больных — сочетанная, причем в 10 случаях имелись одновременные ранения груди и конечностей, груди и живота, груди и черепа, а в 7 были торакoабдоминальные ранения. Проникающие ранения груди отмечены у 25 больных, непроникающие (слепые ранения грудной стенки, касательные ранения мягких тканей) — у 13 пациентов.

Проникающие ранения груди в 9 случаях сопровождались возникновением большого гемоторакса, у остальных пострадавших был выявлен средний и малый гемоторакс.

Наиболее тяжелую группу представляли пострадавшие с торакоабдоминальными ранениями (7 наблюдений). В 5 случаях превалировала травма органов брюшной полости, в 2 имелись конкурирующие по тяжести повреждения как органов брюшной полости и забрюшинного пространства, сопровождавшиеся массивным кровотечением, так и органов грудной полости также с массивным кровотечением.

Больным с большим гемотораксом была выполнена торакотомия, при которой в четырех случаях произвели резекцию легкого, в 5 — ушивание ран легкого. У одного из этих пациентов было одновременное тяжелое ранение правой верхней конечности с переломом плечевой кости и ранением плечевой артерии, поэтому торакотомия выполнялась после осуществления временного гемостаза путем наложения зажимов на плечевую артерию, а после торакотомии был осуществлен окончательный гемостаз путем протезирования плечевой артерии. В 2 случаях при торакотомии было установлено наличие проникающего ранения в брюшную полость, что потребовало после завершения торакального этапа операции выполнения лапаротомии.

При наличии среднего и малого гемоторакса тактика заключалась в хирургической обработке ран, удалении инородных тел, дренировании плевральной полости.

У больных с непроникающими ранениями производили хирургическую обработку ран, извлечение инородных тел.

Анализ клинических наблюдений огнестрельных ранений груди свидетельствует о значимости рентгенологического исследования с целью установления признаков повреждений органов груди, превалирования повреждений органов груди или живота, локализации инородных тел, уточнения характера ранения (сквозное, слепое). При наличии ранений груди, сопровождающихся большим гемотораксом, показано выполнение торакотомии. При подозрении на торакоабдоминальное ранение показана хирургическая обработка раны с ревизией раневого канала, дренирование плевральной полости.

Из 38 больных 5 погибли от острой кровопотери и множественных повреждений органов груди и живота. У всех погибших были торакоабдоминальные ранения.

Ответы на вопросы

Максимальное число раненых было доставлено в первые 12 часов. Проникающих ранений груди было 25.

Институт не обладает опытом выполнения торакоскопии при огнестрельных ранениях. Несомненно, существуют показания к выполнению торакоскопии, если предполагается торакоабдоминальное ранение. Об этом говорит опыт лечения больных с открытой травмой груди.

Лапароскопия показана при закрытой травме живота, а также при ранении пограничных областей — поясницы, ягодичной области. Тяжелых повреждений груди и головы не было.

Пневмоторакс был обусловлен повреждением париетальной плевры в области диафрагмы.

При торакоабдоминальных ранениях и кровотечениях в плевральную полость начинали с торакотомии. В сомнительных случаях и при большом кровотечении в грудную и брюшную полости необходимо оперировать одновременно двумя бригадами.

При двустороннем гемотораксе и проведении операции двумя бригадами доступом служили две передние торакотомии. При изолированной травме груди выполняли переднебоковую торакотомию.

Если по тяжести и клиническим данным можно было предположить наличие источника кровотечения, то раненый поступал из машины «Скорой помощи» прямо в операционную.

Гемотрансфузии были выполнены во всех случаях, в том числе и при ранениях полых органов.

В случае огнестрельных ранений торакоскопия не показана.

Из 300 случаев сочетанной травмы нами применен дважды сочетанный доступ. Предпочтительнее оперировать из отдельных доступов.

При наличии большого гемоторакса показана операция. При среднем и малом гемотораксе показана обработка раны и дренирование плевральной полости.

При динамическом наблюдении устанавливается факт остановки кровотечения или его продолжения.

За 2 часа до начала поступления раненых институт был готов к их приему.

Один пострадавший поступил в бронежилете. Часть пластин бронежилета была вдавлена в плевральную полость. У него имелся перелом трех ребер. Выходное отверстие было над лопаткой.

Прения

Ю. В. Бирюков. У нас имеется небольшой опыт лечения огнестрельных ранений — около 20 больных, поступивших в НЦХ и 20-ю больницу.

Готовы ли мы были к поступлению раненых? Уже 1.10.93 г. все базы ММА перешли на дежурство.

В настоящее время изменился характер огнестрельных ранений. Как правило, это ранения из автоматического оружия с применением пули со смещенным центром. Это приводит к тяжелым комбинированным ранениям.

Если имеется ножевое или пулевое ранение органов брюшной полости, то показана лапаротомия. При повреждении плевральной полости современным огнестрельным оружием необходимо расширить показания к торакотомии, так как риск самой торакотомии значительно ниже.

При политравме необходимо оперировать двумя бригадами, однако поэтапная операция также оправдана.

Переливание крови и проведение антибактериальной терапии показано во всех случаях.

Л. М. Гудовский. В наше отделение поступило трое больных с ранениями пулями со смещенным центром. Первый больной поступил в состоянии шока. При рентгенологическом обследовании выявлен гемоторакс. Кроме того, имелись признаки повреждения печени. Решено было выполнить торакофренолапаротомию. Обнаружено ранение легкого, а также разрывные ткани печени и почки справа.

У второго больного было трудно определить локализацию торакотомии, так как входное отверстие было слева, а гемоторакс справа. Во время операции обнаружено ранение легкого справа. В плевральной полости — 2 литра крови. Ранение трапециевидной мышцы, лопатки, разрушено 3 грудных позвонка и 3 ребра. Оба больных погибли.

У третьего больного имелось ранение сосудов шеи и верхушки правого легкого с разрывом I-го ребра.

В. Д. Колесников. При поступлении раненых в октябре 1993 г. были расширены показания к торакотомии. Практически всем раненым в грудь была выполнена торакотомия. В Афганистане этот процент составил — 8,5, во Вьетнаме — 10. Даже при большом гемотораксе и поступлении раненого в первые 3 часа необходимы пункция, дренирование и реинфузия. Если при проведении заместительной терапии и продолжающемся кровотечении состояние ухудшается, то это является показанием к торакотомии. При торакоабдоминальном ранении необходимо определить, какое повреждение является более тяжелым. Например, перитонит (лапаротомия), симптомы острой сердечно-легочной недостаточности (гемоперикард, симптомы тампонады сердца) или в клинике преобладают симптомы кровотечения.

Тактика: быстрая остановка кровотечения. Применяется срединная лапаротомия и дренирование плевральных полостей или торакотомия, диафрагмотомия и ревизия печени.

А. Н. Кабанов. У нас имеется опыт 330 торакоабдоминальных ранений за 9 лет. Тактика изменилась, так как изменился характер огнестрельных ранений. При огнестрельных ранениях тактика зависит от источника кровотечения и наличия признаков продолжающегося кровотечения.

При ножевых ранениях показана торакоскопия, при которой необходимо решить, каким способом следует остановить кровотечение, и при необходимости выполнить лапаротомию.

В связи с применением торакоскопической техники значительно уменьшилось число торакотомий (с 36 до 13%).

А. Н. Погодина (заключительное слово докладчика). Обсуждение говорит о необходимости выработки тактики при торакоабдоминальных ранениях, закрытой травме и огнестрельных ранениях груди. Необходимо учитывать, что ситуация разная в мирное и в военное время.

М. И. Перельман (заключительное слово председателя). В историческом плане принципы лечения огнестрельных ранений груди не изменились. Они были сформулированы еще П. А. Куприяновым и А. П. Колесниковым. За короткое время нам представлен второй доклад и большого прогресса нет. Это объясняется малым опытом, в том числе и моим — всего 3 операции за 2 года по поводу огнестрельных ранений груди.

Когда производить торакотомию? В современных условиях сомнения решаются в пользу торакотомии. При тораколапаротомии желательнее привлекать специалистов. Необходимо использовать современные методы диагностики, применение при необходимости аппарата искусственного кровообращения и всех достижений кардиохирургии для восстановления поврежденных органов. В наших наблюдениях эти условия не использовались, а при тяжелых комбинированных ранениях основным условием возможности выполнения операции является поддержание функции мозга и сердца. Смертность от кровопотери

и шока в условиях мирного времени можно уменьшить, применяя искусственное кровообращение и реинфузию крови.

Антибиотики целесообразно применять в начале операции и вводить их в вену, инородные тела необходимо удалять всегда.

ПРОТОКОЛ 217-ГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА г.МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 17.05.94.

Председатель — проф. А.А.Вишневский, референт — проф. Н.С.Королева

Демонстрация

Ю.И.Галлингер, Л.М.Гудовский, М.А.Русаков, А.А.Волков (НЦХ РАМН). Больной после торакоскопической резекции легкого.

Больной Г., 43 лет, госпитализирован по поводу кольцевидной тени в 9-м сегменте правого легкого, выявленной при флюорографии. Клинически заболевание ничем себя не проявляло, жалоб пациент не предъявлял. При компьютерной томографии установлено, что образование непосредственно прилежит к висцеральной плевре и имеет диаметр 2,2 см. Проводилась дифференциальная диагностика между первично-полостным раком и кистой легкого. Решено выполнить торакоскопическое удаление образования.

Операция проведена под общей анестезией с отдельной интубацией бронхов в положении больного на левом боку. При этом использованы инструменты для лапароскопической хирургии, а также специальные пластмассовые троакары без клапанов (торакопорты) и эндоскопический сшивающий аппарат ENDOGIA-30 производства фирмы "Auto Suture". Произведена резекция участка легкого вместе с образованием. Резецированный участок удален через расширенное до 2,5 см отверстие в месте стояния одного из торакопортов. Введены два дренажа.

При гистологическом исследовании — картина туберкулеза, в связи с чем начата специфическая терапия. Послеоперационный период без осложнений, дренажи удалены на 3-и сутки, на 8-е сутки пациент выписан.

Целью демонстрации является показ перспектив дальнейшего совершенствования эндоскопических методов лечения заболеваний органов дыхания, в частности видеоторакоскопической резекции легкого.

Ответы на вопросы

Операция продолжалась 2 часа 10 минут. Экономического эффекта при этой (первой) операции не было. При опухолях торакоскопическая операция показана у пожилых больных, которым противопоказана даже торакотомия.

ПРОТОКОЛ 218-ГО ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА г.МОСКВЫ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ 15.11.94.

Председатель — акад. М.И.Перельман, референт — проф. Н.С.Королева

Демонстрация

А.Н.Латышев (Российский НИИ фтизиопульмонологии). Больной после удаления невриномы средостения из медиастиноскопического доступа.

Больной С., 38 лет. Изменения в средостении выявлены при флюорографии в июле 1994 г. и расценены как внутригрудная лимфаденопатия неясного генеза. Осмотрен фтизиатром. Заподозрен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Для уточнения диагноза направлен в Российский НИИ фтизиопульмонологии.

Поступил с жалобами на субфебрильную температуру, чувство дискомфорта в области грудины справа. Реакция Манту с 2 ТЕ — папула 20 мм. На рентгенограмме и томограмме — патологическая овальная тень, похожая на увеличенный трахеобронхиальный лимфоузел справа. При трахеобронхоскопии выявлена деформация устья правого верхнедолевого бронха за счет нависания передней стенки.

Следует согласиться с Ю.Г.Шапошниковым, что необходимо ставить вопрос о запрещении применения современного огнестрельного оружия; оно приводит к генетическим нарушениям в организме раненого.

А.А.Вишневский (заключительное слово председателя). Представлена новая методика резекции легкого путем торакокопии. Ее следует совершенствовать и развивать. Демонстрация представляет интерес.

Доклад

М.И.Перельман (ММА им.И.М.Сеченова, НЦХ РАМН). Состояние и перспективы развития торакальной хирургии. Доклад опубликован в журнале "Пульмонология".

Ответы на вопросы

Чрезвычайно важной является оценка радикализма во время операции. Нужны новые методы. И может быть постепенно, в ряде случаев, хирургия рака легкого уступит место консервативному лечению. Пример тому — лимфогранулематоз. Сейчас он хорошо лечится без операции, а 20 лет назад это казалось нереальным. В Западной Европе и Америке гнойных заболеваний практически нет. В подготовке пульмонологов-терапевтов важно повысить уровень — как теоретический, так и практический. Пульмонолог-терапевт должен уметь производить бронхоскопию и торакоцентез. Вопрос об экономных резекциях при раке легкого подлежит серьезному изучению и пересмотру. Среднее пребывание больного в стационаре в СССР составляло 35 дней. В России на сегодня 112 фтизиохирurgicalических и около 80 онкологических стационаров. Всего в России около 400 различных торакальных отделений, из них в Москве — 25. Должна быть свобода научных направлений. Все новые направления — видеохирургия, телехирургия и другие должны развиваться. Они способствуют прогрессу других отраслей медицины. Развитие трансплантологии дало толчок к поиску средств борьбы с инфекцией, видеохирургия важна для изучения средств борьбы с болью.

А.А.Вишневский (заключительное слово председателя). В торакальной хирургии еще очень много проблем, и прежде всего, организационных. Прогресс очевиден, но внедрение всех новшеств идет медленно. Доклад очень информативный, интересный и полезный.

Под эндотрахеальным наркозом 22.09.94 г. произведена медиастиноскопия из разреза до 2,5 см на 1 см ниже яремной вырезки. В клетчатке средостения обнаружено несколько мелких, до 0,5 см в диаметре, антракотичных лимфоузлов, которые удалены для морфологического исследования. При дальнейшем осмотре области правого трахеобронхиального угла в заднем средостении выявлено образование размерами 4х3 см темно-бурого цвета с капсулой, через которую видны белесовато-желтоватые включения. Само образование не имело выраженных сращений с клетчаткой. Тяж, который отходил от него вверх и кзади, взят на зажим, коагулирован и пересечен. Дальнейшее выделение образования привело к повреждению его капсулы. Выделилась жидкость коричневого цвета и детритоподобное содержимое. Аспирация электроотсосом. Спавшиеся стенки кистоподобного образования удалены после коагуляции и пересечения второго тяжа, идущего к позвоночнику. Продолжительность операции 55 мин.

Плановое гистологическое исследование выявило картину невриномы.

В послеоперационном периоде имелся невыраженный парез правой голосовой складки. В настоящее время голос восстанавливается.

Цель демонстрации — показать возможности удаления новообразования средостения, в данном случае невриномы, из медиастиноскопического доступа.

Прения

О.В.Ловачева. До операции у больного нельзя было исключить фтизиопатологию. Желательно было знать лимфоцитарный состав бронхиального секрета. В алгоритме дифференциальной диагностики есть бронхоальвеолярный лаваж, но в данном случае он ничего не дал бы для установления диагноза. В целом наблюдение интересное.

В.П.Стрельцов. Такую операцию удалось сделать благодаря новой конструкции медиастиноскопа, автором которой является сам докладчик. Наблюдение интересное и представляет первый опыт медиастиноскопического удаления невриномы. Важно то, что операцию выполнял опытный эндоскопист и делал это хорошим инструментарием.

Н.С.Королева. Победителей не судят. Но, если бы было известно заранее, что у больного невринома средостения, наверное, ее удаляли бы путем торакотомии. Осиплость голоса после операции обусловлена травмированием возвратного нерва. Больного следует направить к фониатру. В целом торакоскопическая хирургия имеет большие перспективы.

М.И.Перельман (заключительное слово председателя). Представлена демонстрация первого в нашей стране торакоскопического удаления невриномы средостения.

Доклад

С.Р.Добровольский, З.П.Фишкова, Г.Ф.Шереметьева и М.И.Перельман (НЦХ РАМН). Госпитальная летальность в торакальной хирургии и пути ее снижения.

В отделении торакальной хирургии за 30 лет (с 1963 г. по 31.12.92 г.) госпитальная летальность при заболеваниях органов грудной клетки составила 3% и в разные десятилетия варьировала от 2,7 до 3,3%.

Наиболее частым заболеванием среди умерших больных были опухоли органов грудной клетки (64%). Почти половину всех умерших составили больные раком легкого. Частота летальных исходов за последние (1983—1992) годы по сравнению с начальным периодом (1963—1972 гг.) снизилась в 1,3 раза при воспалительно-гнойных заболеваниях и последствиях травмы; увеличилась в 1,5 раза при опухолях. Каждый третий умерший больной перенес пневмонэктомию, каждый четвертый — резекцию легкого, каждый десятый — восстановительную или реконструктивную операцию на трахее и бронхах.

Основными причинами госпитальной летальности являлись послеоперационные инфекционно-септические осложнения, прогрессирование основного заболевания, тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность и хирургическое кровотечение.

Помимо непосредственных причин смерти больных, установленных на вскрытии, клинико-анатомический анализ позволил выявить факторы, имеющие значение в летальном исходе. Среди них более 1/4 обусловлены диагностическими и тактическими ошибками в предоперационном периоде, 17,2% — связаны с методическими и техническими дефектами во время операции и более 1/3 — с ошибками и дефектами диагностики и лечения послеоперационных осложнений.

Среди дооперационных дефектов клинической диагностики, сыгравших важную роль в танатогенезе, преобладали нераспознанные сопутствующие заболевания (у 12,2% умерших), значительно реже на секции

выявляли отдаленные метастазы злокачественной опухоли (у 2,6%); еще реже имело место полное расхождение клинического и патолого-анатомического диагноза (у 0,5%). Причины летального исхода у 6,7% умерших после операции больных связаны с недооценкой противопоказаний к хирургическому лечению в результате отсутствия достоверных функциональных критериев. Показания к операции у подобных больных в значительной степени основаны на таких субъективных факторах, какими являются врачебная интуиция, активность хирурга и предполагаемый риск. С тактическими ошибками при планировании операции связаны летальные исходы у 6,7% умерших после операции. Среди них наиболее частой ошибкой являлось отсутствие подготовки больных к операции и, как следствие, неверный выбор времени проведения хирургического вмешательства; реже имели место неоправданная этапность хирургического лечения, вид операции и оперативный доступ.

Наиболее частыми методическими и техническими дефектами во время операции являлись повреждения сосуда или предсердия, неполноценный гемостаз, резекция трахеи и бронха по опухоли, нарушение свободной проходимости дыхательных путей.

Среди недостатков ведения послеоперационного периода более частыми были тактические ошибки в виде длительного безуспешного применения консервативных методов лечения уже возникшей эмпиемы плевры и дефекты диагностики осложнений.

Проведенный клинико-анатомический анализ показал, что основное значение для летального исхода имели причины, обусловленные решениями и действиями врачей. Устранение явных дефектов диагностики и лечения до, во время и после торакальной операции может способствовать значительному уменьшению числа летальных исходов.

Ответы на вопросы

После пневмонэктомии летальность 10,6%. Понятие "тяжесть исходного состояния" включало в себя критическое состояние больных, операции которым выполняли по жизненным показаниям. "Недооценка противопоказаний к операции" — это недооценка сопутствующих заболеваний. Увеличение летальности в последние годы можно объяснить выполнением более рискованных операций.

Прения

В.П.Стрельцов. Доклад необычный, но такой анализ должна проводить каждая клиника. Ибо только тогда можно осуществлять профилактику осложнений и уменьшить летальность.

З.Н.Айтаков. Доклад интересный. Надо отдать должное мужеству хирургов, которые честно говорят о летальности и врачебных ошибках.

Л.Е.Логинов. В докладе отмечена высокая летальность после эндоскопических вмешательств. Это настораживает. Следует различать тяжесть исходного состояния больных и недооценку противопоказаний.

Н.С.Королева. Доклад имеет важное практическое значение. Большую помощь в анализе летальности оказали регулярно проводимые клинико-анатомические конференции.

Л.К.Бронская. Важно содружество хирургов с анестезиологами и реаниматологами.

М.И.Перельман (заключительное слово председателя). Исходя из полученных данных, летальность за 30 лет практически не изменилась, хотя появились новые диагностические приборы, новые лекарства, новые методы операций. Но стали выполняться более сложные операции и манипуляции. Важно, что 2/3 больных умерли фактически по вине врачей. Было установлено, что в 1/3 случаев причиной летальных исходов являются дооперационные ошибки, в основном диагностические. Материал поучителен и полезен для всех торакальных хирургов.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 18 АПРЕЛЯ 1995 ГОДА

Проф. Н.А.Дидковский, к.б.н. В.М.Говорун, к.м.н. Г.В.Белова. Хламидиоз респираторного тракта.

Эпидемиологические исследования последних лет показали заметное увеличение заболеваемости хламидиозом, особенно хронических форм, во всех странах. В докладе подробно освещены вопросы биологии хламидий, которые являются облигатными внутриклеточными энергозависимыми паразитами. Цикл развития

хламидий включает три формы, длится около 40 часов и завершается разрушением пораженных эпителиальных клеток. Заражение происходит воздушно-капельным, бытовым и половым путем. В докладе отражены основные представления об особенностях иммунного ответа на хламидии.

Ранее считалось, что поражения респираторного тракта, вызванные хламидиями, возникают только у новорожденных или ослабленных детей. В настоящее время появились отдельные сообщения о возникновении данной патологии и у взрослых. Хламидии могут

вызывать ринит, фарингит, трахеит со скудной симптоматикой, а также затяжные бронхиты и пневмонии.

Обсуждены вопросы диагностики хламидиоза, дана оценка серологическим и цитологическим методам (РСК, ПИФ, РТГА, ИФА и др.). Привлечено внимание к новому методу диагностики — обнаружению ДНК возбудителя с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Рассмотрены современные подходы к терапии хламидийных инфекций.

Ст.н.с. И.К.Малашенкова, С.А.Руднев, А.М.Вахнин, В.В.Веребрюсова. Демонстрация двух случаев хламидиоза с развитием синдрома хронической усталости.

а) Представлен случай затяжного течения бронхита и фарингита хламидийной этиологии на фоне вторичного иммунодефицитного состояния с развитием тяжелого течения синдрома хронической усталости (СХУ) у 6-ой Г., 48 лет, страдающей хроническим гипацидным гастритом, синдромом нарушенного всасывания, дисбактериозом, хроническим тонзиллитом.

Изменения характера течения бронхита — без периодов отчетливой ремиссии в течение 7 мес. с эпизодами резкого ухудшения и развития очаговой пневмонии, неэффективность антибактериальной терапии (ранее эффективной), нарастание симптомов интоксикации и признаков СХУ, выраженная дисиммуноглобулинемия с длительным увеличением содержания IgM при снижении IgG заставили искать новый этиологический фактор в развитии данного состояния у больной. Методом ПЦР в соскобе из зева и мокроте обнаружена *C.trachomatis*. При посеве указанных материалов на питательные среды другой патологической флоры не выявлено. Клиническое и лабораторное обследование позволило исключить генитальный хламидиоз. Поскольку больная в течение 7 мес. неоднократно получала антибиотики широкого спектра, в том числе с антихламидийной активностью, проводили лечение с применением антисептиков, экстракорпоральную и квантовую терапию на фоне применения антиоксидантов, поливитаминов с микроэлементами, иммуностимулирующими препаратами, пищеварительными ферментами, муколитиками. Получен положительный клинический эффект, который сопровождался исчезновением хламидий при повторных исследованиях материала соскоба из зева и мокроты. В настоящее время больной продолжается комплексная иммунореабилитация, проводится динамическое наблюдение.

б) Второе наблюдение: 6-ная С., 30 лет, с хроническим хламидиозом респираторного и генитального трактов. Особенностью случая было сочетание поражения генитального и респираторного трактов с развитием фарингита, бронхита, аднексита, эндометрита, вторичного

бесплодия, кандидоза слизистых и тяжелого СХУ на фоне иммунодефицитного состояния по гуморальному звену (снижение IgA и IgG). Как и в первом случае, признаков СХУ до настоящего заболевания у пациентки не было, несмотря на частые ОРЗ. СХУ прогрессировал с течением заболевания и включал такие симптомы, как симпатоадреналовые кризы и другие признаки вегетативной дисфункции, соматогенно обусловленную субдепрессию, миалгии, артралгии, похудание (несмотря на прежний рацион питания), выраженную утомляемость и слабость и др. Общепринятая антибактериальная терапия хламидийной инфекции (согласно рекомендациям ВОЗ) была неэффективной. В настоящее время больной начата комплексная программа иммунореабилитации.

Вопросы

Врач Сергеев В.И. Чем обусловлено повторное обнаружение хламидий у части больных после проведения специфической антибактериальной терапии — реинфекцией или неэффективностью лечения?

Ответ: Как правило, это обусловлено неэффективностью терапии, хотя возможно и реинфицирование.

Врач Гладкова А.В. Чем объясняются неудовлетворительные результаты антибактериального лечения хламидийных инфекций?

Ответ: Это связано с биологическими особенностями хламидий, которые способны образовывать L-формы, длительно оставаться внутри клеток, что позволяет им «ускользать» от антибиотиков.

Врач Усольцева Т.П. На каком принципе основан метод полимеразной цепной реакции?

Ответ: Полимеразная цепная реакция представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза специфической области ДНК-мишени в присутствии ДНК-полимеразы, дезоксинуклеозидтрифосфатов и олигонуклеотидных затравок — праймеров, определяющих границы участка репликации. С помощью компьютерного анализа подобрана система праймеров, позволяющая синтезировать фрагменты ДНК, характерные для каждого микроорганизма.

В заключительном слове проф. Л.И.Дворецкий подчеркнул большую актуальность поднятой проблемы хламидиозов в пульмонологии. Принципиально важным и новым является предложение авторов сообщения о связи хламидиоза респираторного тракта с развитием синдрома хронической усталости. Неудовлетворительные результаты терапии хламидийных инфекций требуют дальнейшего изучения особенностей иммунного ответа на хламидии, что может послужить основой для разработки новых подходов к лечению этих заболеваний.



Дитек®

ФЕНОТЕРОЛ+ДИНАТРИЯ ХРОМОГЛИКАТ

**обладает бронхолитическим
противовоспалительным и
антиаллергическим действием**

**синергизм отдельных компонентов
позволяет проводить эффективную
профилактику и терапию бронхиальной астмы**

для пациента это означает:

- улучшенное защитное действие
- хорошая переносимость при надежном бронхолитическом действии
- широкие возможности для применения с повышенной надежностью приема дозы
- надежная и рациональная ингаляционная терапия
- ввод терапии и длительная терапия

Дозировка

Для детей с 6 лет и для взрослых существуют следующие рекомендации по дозировке: Профилактическое и длительное лечение 4 раза в день по 2 дозы аэрозоля, равномерно распределяя прием в течение дня (утром, в обед, в полдник, вечером и перед сном).

Целенаправленная профилактика.

Для целенаправленной профилактики, например, перед физической нагрузкой или планируемым контактом с вызывающими аллергию веществами, следует ингалировать 2 дозы аэрозоля.

Для детей в возрасте от 4 до 6 лет рекомендуется применять следующие дозы:

4 раза в день по 1 дозе, равномерно распределяя прием в течение дня.

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль по 10 мл с мундштуком (200 доз аэрозоля).

**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве: РФ 123007 Москва, Хорошевский проезд, 3
Тел: 941 11 16, 941 29 93. Факс: 941 11 00. Телекс: 413828 бимоссу

Беродуал®

ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИУМ

Функциональный синергизм
бета-симпатомиметиков и холинолитиков

Беродуал®

современный двухкомпонентный дозированный
аэрозоль для лечения:

- всех форм бронхиальной астмы
- хронического обструктивного бронхита
- эмфизематозного бронхита
- бронхолегочных заболеваний с
- бронхоспастическим компонентом

Boehringer
Ingelheim



«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ»
Представительство в Российской Федерации
123007, Москва, 3-й Хорошевский пр., 3/1

Тел.: 941 1116, 941 2993, 941 3521, 941 3697
Телекс: 413828 bimos su
Телефакс: 941 1100