

13.1.95

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'94



3
1748401



ДитЭК®

антиастматическое средство с тройным действием

бронхолитическое
противовоспалительное
антиаллергическое

Дитэк содержит

1,0 мг динатрий хромогликат (ДНХГ) + 0,05 мг фенотерола

Обе субстанции Дитэка оптимально дозированы и соответствуют требованиям терапии астмы таким образом, что синергизм обеих уже оправдавших себя субстанций может использоваться во благо пациента.

Профиль действия Дитэка позволяет использовать его как при острых приступах, так и для длительной терапии

Синергизм двух уже оправдавших себя субстанций			
	ДНХГ	фенотерол	дитэк
аллергическая реакция немедленного типа	●	●	● ✓
бронхиальная реакция замедленного типа	●		● ✓
воспаление	●		● ✓
бронхоспазмолит		●	● ✓
мукоцилиарный клиренс		●	● ✓

Дитэк – средство выбора при

- аллергической астме
- астме напряжения

Дозировка и рекомендации по использованию

Если врач не предписывает иначе, для детей с 6 лет и для взрослых существуют следующие рекомендации по дозировке:

Профилактическое и длительное лечение

4 раза в день по 2 аэрозольных впрыска, равномерно распределяя прием в течение дня (утром, в обед, в полдень, вечером перед сном).

Целенаправленная профилактика

Для целенаправленной профилактики, например, перед физической нагрузкой или планируемым контактом с вызывающими аллергию веществами, следует ингалировать 2 аэрозольных впрыска.

Если врачом не назначено иначе, для детей в возрасте от 4 до 6 лет рекомендуется применять следующие дозы:

4 раза в день по 1 впрыску, равномерно распределяя прием на весь день (утром, в обед, в полдень, вечером перед сном).

Для детей моложе 4 лет эта форма применения не годится.

Если в указанных дозировках лечение эффекта не дает, следует дополнительно проверить план лечения и при необходимости изменить его.

Формы выпуска, упаковка

Дозированный аэрозоль по 10 мл с мунштуком (200 доз).

**Берингер
Ингельхайм**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссy

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'94

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,
Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
ответственный секретарь,
Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
елев, В.С.Щелкунов

аб

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. (Киев), 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)

СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА “БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ” (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
1748701



СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Феннелли К.П., Стулбарг М.С. Хронический бронхит 6

Оригинальные исследования

- Нестеровский Я.И., Алексеева Р.С.* Экологические аспекты болезней органов дыхания в промышленной области 14
- Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А.* Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет. 17
- Новоженков В.Г., Коломоец Н.М., Белоногов М.А., Попова Н.С.* Характер и взаимосвязь изменений перекисного окисления липидов и иммунитета у больных острой пневмонией 21
- Шакалите Ю.Д., Сидорова Л.Д., Логвиненко А.С., Кузнецов П.О.* Активность холинэстеразы моноцитов крови и динамика липидных показателей у больных хроническим бронхитом. 26
- Мирошниченко И.И., Титова Е.В., Цой А.Н., Кузьмина С.Ю., Скачилова С.Я.* Фармакокинетика β-адреномиметика пролонгированного действия сальтоса после однократного приема 29
- Молостова Т.Н.* Эффективность применения Пульмикорт-Турбухалер в лечении больных бронхиальной астмой 32
- Балаболкин И.И., Ширяева И.С., Реутова В.С., Рылеева И.В., Намазова Л.С., Герасимова Ю.В., Юсупов Г.А.* Эффективность беродуала у детей с бронхиальной астмой 39
- Даниляк И.Г., Коган А.Х., Бoleвич С., Стремоухов А.А., Бoleвич Са.* О влиянии тромбоцитов на генерацию активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисную активность у больных бронхиальной астмой 43
- Колычев А.П., Mineev В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б.* Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. 48
- Провоторов В.М., Бузуртанов В.И.* Жирнокислотный состав экспирата у больных пневмониями. 52
- Серватинский Г.Л., Решетников С.С.* Механизм отека легких при экспериментальной черепно-мозговой травме 55
- Бельских А.Н., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л., Лищенко В.В., Пасхина М.Н., Ващенко В.И., Липидус А.В., Бойцова М.Ю., Петренко Г.И., Тулупов А.Н.* Системная и регионарная экстракорпоральная иммунокоррекция при гнойных заболеваниях легких 59
- Татарский А.Р., Лебедин Ю.С., Бобков Е.В., Эмирова А.С., Чучалин А.Г.* Моноклональная анти-IgE-плазмоиммунсорбция в комплексном лечении больных атопической бронхиальной астмой 63
- Казачков Е.Л., Коваленко В.Л.* Содержание и распределение гликопротеинов в эпителиоцитах бронхов при хроническом бронхите. (Лектиногистохимическое исследование). 67
- Кириллов М.М., Шашина М.М.* Функциональное состояние почек у больных гнойными заболеваниями легких. 71
- Макаров В.М.* Заболеваемость, распространенность болезней органов дыхания в республике Саха (Якутия) по обращаемости за 1988—1992 гг. 75

Заметки из практики

- Черняев А.Л., Новиков Ю.К., Белевский А.С., Самсонова М.В.* Остеохондропластическая трахеобронхопатия 79
- Коваленко В.Л., Казачков Е.Л., Еловских И.В.* Локализованный первичный трахеобронхиальный амилоидоз 81
- Синопальников А.И., Тихомиров Е.С., Смирнов И.П., Дуганов В.К., Харланов В.Д.* Случай "амиодаронического легкого" 83

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Fennelley K.P., Stulbarg M.S. Chronic bronchitis 6

Original studies

- Nesterovsky Ya.Y., Alekseeva R.S.* Ecological aspects of pulmonary diseases in the industrial area 14
- Klement R.F., Zilber N.A.* Methodological features of parameters of the "flow-volume" curve in infants 17
- Novozhenov V.G., Kolomoetz N.M., Belonogov M.A., Popova N.S.* The character and interrelation of peroxide lipid oxidation changes and immune profile in patients with acute pneumonia 21
- Shakalite Y.D., Sidorova L.D., Longunenko A.S., Kusnetsov P.O.* The cholesterolesterase activity of blood monocytes and lipid parameters in patients with chronic bronchitis 26
- Miroshnichenko I.I., Titova E.V., Tsoy A.N., Kuzmina S.Yu., Skachilova S.Ya.* The pharmacokinetics of the long-acting β-adrenomimetic Saltos after single administration 29
- Molostova T.N.* The efficiency of the Pulmicort-Turbuhaler drug use during therapy in patients with bronchial asthma 32
- Balabolkin I.I., Shiriaeva I.S., Reutova V.S., Rileeva I.V., Namazova L.S., Gerasimova J.V., Yusupov G.A.* The Berodual effectivity in children with bronchial asthma 39
- Daniliack I.G., Kogan A.H., Bolevic S., Stremoukhov A.A., Bolevic Sa.* Influence of trombocytes on generation of active oxygen forms with blood leukocytes, peroxide lipid oxidation, and antiperoxide activity in patients with bronchial asthma 43
- Kolichev A.P., Mineev V.N., Bulatova N.J., Fedoseev G.B.* The features of insulin-receptor interactions during bronchial asthma 48
- Provotorov V.M., Busurtanov V.I.* The fat acid content in the expirate in patients with acute pneumonia 52
- Servatinskiy G.L., Reshetnikov S.S.* The mechanism of pulmonary edema during experimental craniocerebral trauma 55
- Belskijch A.N., Gurevich K.Ya., Kostuchenko A.L., Lishenko V.V., Paschina M.N., Vashenko V.I., Lapidus A.V., Boitsova M.Yu., Petrenko G.I., Tulupov A.N.* Systemic and regional extracorporeal immunocorrection during therapy of lung suppurative diseases 59
- Tatarsky A.R., Lebedin Y.S., Bobkov E.V., Emirova A.S., Chuchalin A.G.* The monoclonal anti-IgE-plasmoimmunosorbition in treatment of atopic bronchial asthma patients 63
- Kazatchkov Y.L., Kovalenko V.L.* The glycoproteins content and their distribution in bronchial epitheliocytes during chronic bronchitis. The lectinohistochemical study 67
- Kirillov M.M., Shashina M.M.* The functional state of rens in patients with suppurative pulmonary disease 71
- Makarov V.M.* The morbidity and the pulmonary disease prevalence in the Sakha republic (Yakutia). The medical service data of 1988—1992 75

Practical notes

- Cherniaev A.L., Novikov Y.K., Belevskiy A.S., Samsonova M.V.* Osteochondroplastic tracheobronchiopathy 79
- Kovalenko V.L., Kazatchkov E.L., Elovskikh I.V.* Localized primary tracheobronchial amyloidosis 81
- Sinopalnikov A.I., Tikhomirov E.S., Smirnov I.P., Duganov V.K., Kharlanov V.D.* The case of the "amidaronic" lung 83

Обзоры

- Маев И.В., Филиппова Е.В.* Функция внешнего дыхания и газовый состав крови при нарушении сердечного ритма и проводимости. 86
- Шихнебиев Д.А.* Гиперчувствительность и гиперреактивность холинергических рецепторов бронхов и неспецифические заболевания легких. 89

**Самооценка профессиональной подготовки
врача-пульмонолога**

Хроника. Информация

Reviews

- Maev I.V., Filippova E.V.* Respiration function and blood gas content during heart rhythm and conductivity impairments
- Shikhnebiev D.A.* Hypersensitivity and hyperreactivity of cholinergic bronchial receptors and nonspecific pulmonary diseases

**Self-estimation for professional fitness
for pulmonologist**

Current events. Information

НА ОБЛОЖКЕ:

БОРИС И ГЛЕБ

Доска, яичная темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской Галереи.

БОРИС И ГЛЕБ (в крещении Роман и Давид) — святые мученики-страстотерпцы, первые среди святых русской православной церкви. Русские князья, сыновья св. равноапостольного князя Владимира Святославича. Вскоре после смерти Владимира в 1015 году были злодейски убиты по приказу сводного брата Святополка, захватившего великокняжеский престол. Канонизированы в 1071 году при Ярославе Мудром. У их могилы описаны многочисленные чудеса исцеления. Древнейшие жития Бориса и Глеба созданы на рубеже XI—XII веков — это “Чтение о житии и погублении блаженных страстотерпцев Бориса и Глеба” Нестора Летописца и анонимное “Сказание, страсть и похвала св. мучеников Бориса и Глеба”.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Выделенная в самостоятельную клиническую дисциплину пульмонология остается тесно связанной с другими врачебными специальностями, а врач-пульмонолог неизбежно сталкивается в своей практической деятельности с целым рядом диагностических терапевтических проблем внутренней медицины.

Между тем, недостаточная общеклиническая подготовка как в вузе, так и в период постдипломного обучения при продолжающейся тенденции к узкой специализации неизбежно приводит к тому, что врач-пульмонолог не всегда в состоянии выявить и правильно интерпретировать многообразные внелегочные проявления заболевания или его осложнения и вынужден обращаться за помощью к консультанту-специалисту. Зачастую ситуация принимает курьезный характер, когда, например, у больного с протеинурией сразу назначается консультация нефролога, при появлении анемии и тромбоцитопении прибегают к консультации гематолога и т.д. Узкий специалист в свою очередь также оказывается неспособным интегрировать всю имеющуюся клиничко-лабораторную симптоматику, ибо находится в "шорах" узкой специализации. В итоге пациенты подвергаются обременительным, часто ненужным, нередко дорогостоящим методам исследования, им назначаются разнообразные (обычно медикаментозные) методы лечения без учета характера сопутствующей патологии, взаимодействия лекарств, особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики. В то же время участие в диагностическом процессе многих узких специалистов и проведение целого ряда лабораторно-инструментальных методов исследования не снижают частоту запоздалой и ошибочной диагностики многих как легочных, так и других заболеваний, в частности туберкулеза и рака легких.

С учетом вышеизложенного подготовка врача-пульмолога и его дальнейшее совершенствование непременно должны проводиться в рамках тесной интеграции пульмонологии с другими терапевтическими дисциплинами. Это должно найти свое отражение в программах соответствующих циклов, тематике лекций и практических занятий, адекватном подборе педагогических кадров, содержании тестов для текущего и экзаменационного контроля. Важное место в повышении уровня профессиональной деятельности врача-пульмолога должно занимать постоянное совершенствование и накопление не только специальных знаний и умений, но и повышение общеклинического уровня, готовность и умение самостоятельно решать многие диагностические и терапевтические задачи. Помощь смежных специалистов должна использоваться весьма рационально, желательно в виде совместного конструктивного обсуждения конкретной ситуации, что будет способствовать клиническому обогащению каждого из врачей и приносить максимальную пользу пациенту.

Процесс накопления знаний, совершенствование навыков и умений в расшифровке разнообразных синдромов и составление программы лечения требуют от врача постоянной самооценки теоретической подготовки и эффективности реализации накопленных знаний. Оценка уровня индивидуальной подготовки и готовности к принятию решения у постели больного важна для практического врача, так как служит мотивацией дальнейшего совершенствования своей профессиональной подготовки. С этой целью могут быть использованы ситуационные задачи, представляющие собой моделирование различных клинических ситуаций.

С настоящего номера журнал "Пульмонология" открывает новую рубрику "Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмолога" для пульмологов, практических врачей других специальностей, которым представляется возможность на основании решения предлагаемых задач оценить уровень своей профессиональной компетентности.

Профессора Н.А.Дидковский, Л.И.Дворецкий

Кевин П. Феннелли, Майкл С. Стулбарг

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Калифорнийский Университет, Сан-Франциско

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в нашем понимании хронического бронхита. Основываясь на этой информации, мы обсудим вопросы, касающиеся причин, дифференциальной диагностики и лечения этого широко распространенного заболевания.

В США 10 миллионов людей (14% взрослых мужчин и 9% женщин) страдают хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ). Большинство из них, а это около 7,5 миллиона, болеют хроническим бронхитом. В США хронические обструктивные заболевания легких ежегодно уносят из жизни 60 000 человек и занимают пятое место среди ведущих причин смерти. Смертность вследствие ХОЗЛ растет быстрее, чем от других ведущих причин, за исключением СПИДа. За период с 1968 по 1978 гг. смертность в возрастном аспекте от ХОЗЛ увеличилась на 28%, в то время как смертность от всех причин снизилась на 22%, а от сердечных заболеваний — на 23%. Компенсационные выплаты по социальному обеспечению по нетрудоспособности вследствие ХОЗЛ стоят на втором месте, уступая только коронарной болезни сердца.

Клинические и патологические определения

Термин “хроническое обструктивное заболевание легких” не имеет точного определения. В США он обычно относится к хроническому бронхиту, эмфиземе или их комбинации, хотя сюда могут быть ошибочно включены случаи муковисцидоза, бронхоэктазов и астмы. В медицинской литературе обычно описываются изучаемые популяции с ХОЗЛ, а не дифференцирование между лицами, страдающими хроническим бронхитом, и лицами с эмфиземой. Исследования пациентов только с хроническим бронхитом немногочисленны. Мы сосредоточим внимание на хроническом бронхите, хотя в большинстве литературных источников, которые мы обсуждаем, этого различия не сделано.

Клинически хронический бронхит определяется как наличие кашля с выделением мокроты в течение трех месяцев в год на протяжении как минимум двух лет подряд. Заболевание может протекать без обструкции дыхательных путей, и тогда его можно классифицировать как простой хронический бронхит. Однако более часто обструкция присутствует, и тогда

он называется хронический обструктивный бронхит. Патологически — это заболевание дыхательных путей, характеризующееся воспалением бронхов, эпителиальной метаплазией и увеличением слизистых желез с повышенной секрецией слизи.

Факторы риска и патогенез

Курение является самым важным фактором риска ХОЗЛ — на него приходится от 80 до 90% риска развития последнего. Заболеваемость хроническим бронхитом увеличивается с возрастом курильщика и с количеством выкуриваемых сигарет, т.е. имеется зависимость доза—ответ. Риск смерти от ХОЗЛ в 30 раз больше у заядлых курильщиков (выкуривающих более 25 сигарет в день), чем у некурящих. Среди заядлых курильщиков (более одной пачки в день) более половины жалуются на хронический продуктивный кашель. Аутопсийные исследования курильщиков в возрасте старше 65 лет обычно показывают как минимум микроскопические признаки эмфиземы. К счастью, все меньше людей курят, хотя проблема эта весьма актуальна. За 18 лет, прошедших после первого отчета начальника медицинского управления о влиянии курения на здоровье, который был сделан в 1965 году, процент курящих американских мужчин упал с 52 до 35%, а женщин — с 34 до 30%. Люди, продолжающие курить, потребляют много табака: около трети выкуривают более 25 сигарет в день. Хотя фильтры и не так эффективны, как это принято считать, было показано, что они все-таки снижают риск хронического бронхита у мужчин, но не у женщин.

Изучение особенностей подверженности ХОЗЛ дает основания полагать, что курение, будучи важнейшим фактором риска, не является единственным: так, явные формы ХОЗЛ развиваются только у 10—20% курящих. Роль генетических факторов не известна. Загрязнение воздуха вызывает все большее опасение, хотя данные о его влиянии на ХОЗЛ противоречивы. Респираторные инфекции, перенесенные в детском возрасте, могут быть большим, чем загрязнение воздуха, фактором риска возникновения обструктивных заболеваний в дальнейшей жизни.

Воздействие производственных факторов в горном деле, текстильной, цементной и сталелитейной промышленности может независимо привести к возникновению ХОЗЛ. А при сочетании с курением

производственные факторы значительно увеличивают риск развития ХОЗЛ, хотя следует подчеркнуть, что курение все-таки превалирует.

Течение процесса

Существует естественное возрастное угасание легочной функции: объем форсированного выдоха за 1 секунду, или ОФВ₁, обычно снижается на 0,02—0,04 л/год. Курение ускоряет это снижение в два—три раза. Прекращение курения замедляет скорость снижения, но не обращает большинство патологических изменений.

Типичный 45-летний курильщик с ОФВ₁ 2,0 л (50% от прогнозируемого) может ожидать, что у него разовьются следующие симптомы:

- к возрасту 55 лет: одышка при выполнении легкой работы, а ОФВ₁ будет 1,2 л (30% от прогнозируемого);
- к возрасту 60 лет: одышка в состоянии покоя, ОФВ₁ 0,8 л (20% от прогнозируемого);
- к возрасту 65 лет: смерть от дыхательной недостаточности вследствие ХОЗЛ.

Прогноз

Прогноз для ХОЗЛ ухудшается с возрастом, гипоксемией, гиперкапнией, легочным сердцем и, возможно, с повышенной реактивностью дыхательных путей. Как это ни удивительно, чрезмерное выделение слизи само по себе не является фактором, сколь-либо значительно влияющим на долголетие: так, например, оказалось, что пациенты, страдающие так называемым “простым” (т.е. необструктивным) хроническим бронхитом, имеют нормальную продолжительность жизни.

Вред, наносимый инфекцией

Хотя у больных ХОЗЛ отмечается повышенная заболеваемость инфекциями дыхательных путей, данные о роли, которую эти инфекции играют в течении заболевания, противоречивы. У большинства пациентов легочная функция возвращается к прежнему уровню спустя примерно 3 месяца, однако у некоторых больных отмечается этапное ухудшение функции легких с каждой последующей инфекцией.

Пациенты, страдающие ХОЗЛ, подвержены инфекциям дыхательных путей больше, чем здоровые люди. Несмотря на многолетние исследования, истинная роль инфекции в патогенезе резкого обострения ХОЗЛ неизвестна. В культурах транстрахеальных аспиратов, взятых во время резких обострений, были выявлены *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* более чем у 80% пациентов, но интерпретация результатов затруднена, так как эти же микроорганизмы обнаруживаются и у пациентов со стабильным заболеванием и даже у здоровых лиц. Лечение антибиотиками не оказывало влияния на исход резких обострений в целом ряде исследований. Хотя необходимо отметить, что недавно проведенное проспективное рандомизированное исследование в контролируемых условиях с использованием плацебо показало улучшение результатов при пероральном

применении триметоприм-сульфаметоксазола, амоксициллина или доксициллина, что соответствует широко используемому в клинической практике применению антибиотиков при резких обострениях хронического бронхита.

Роль вирусных инфекций и инфекций, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, также остается не полностью выясненной. Исследования данных микроорганизмов дают основания полагать, что они могут выступать в роли патогенов в 12—63% случаев резкого обострения хронического бронхита.

Осложнения

Острая дыхательная недостаточность представляет собой наиболее широко распространенное осложнение хронического бронхита, что было подробно описано Derenne et al. Другими жизненно важными осложнениями являются легочное сердце, пневмоторакс, аритмии (особенно многоочаговая предсердная тахикардия) и кровохарканье.

Недостаточное питание — игнорируемое осложнение ХОЗЛ — предрасполагает к дыхательной недостаточности, ослаблению диафрагмы и повышению частоты инфекционных заболеваний, что связано с повышенной смертностью. Примерно у 30—50% пациентов, страдающих ХОЗЛ, отмечается пониженная масса тела и нарушение состояний обмена. Значительное снижение жировой клетчатки у пациентов с ХОЗЛ тяжелой степени связывают с частыми случаями госпитализации и неблагоприятным прогнозом.

Сон является отдельной проблемой для пациентов с ХОЗЛ, у которых часто имеет место падение PaO₂ и рост PaCO₂ во время сна. Это может привести к сердечной аритмии и развитию легочной гипертензии, причем оба нарушения можно исправить кислородной терапией. Низкое качество сна, которое характеризуется меньшим временем БДГ (быстрое движение глаз), может негативно сказаться на общем качестве жизни.

Дифференциальный диагноз

Диагноз хронического бронхита остается в основном клиническим. Дифференциальный диагноз следует проводить с эндобронхиальными повреждениями, ночной аспирацией и синдромом неподвижности ресничек респираторного эпителия, а также эмфиземой, астмой, фиброзно-кистозной дегенерацией, бронхоэктазами и облитерирующим бронхолитом.

Хотя многих из нас учили, что “розовые пыхтильщики” страдают эмфиземой, а “синие отечники” — хроническим бронхитом, патологические исследования показали, что такой подход слишком упрощен: эмфизема присутствует в обоих случаях, но имеет более тяжелое течение у “розовых пыхтильщиков”.

История болезни

Признаком хронического бронхита является продуктивный кашель. Хотя количественное определение продукции мокроты является неточным, обычно отмечается, что объем мокроты не превышает двух чайных ложек (30 мл) в сутки. Более обильные

Корреляция между шумами при дыхании и состоянием дыхательной системы

Интенсивность нормальных шумов при дыхании коррелирует со значением ОФВ₁ более 2,0 л.

Шумы при дыхании едва слышны при ОФВ₁ = 1,0 л.

Шумы в грудной клетке вообще отсутствуют при ОФВ₁ = 0,5 л и менее.

Хрипы при хроническом бронхите обычно более прерывисты, чем при астме.

Если прослушиваются хрипы при хроническом бронхите, то они обычно происходят раньше во вдыхательном цикле, чем хрипы при застойной сердечной недостаточности, воспалении легких или фиброзе.

выделения дают основание предполагать другое заболевание (например, бронхоэктазы).

Если в истории болезни имеются рецидивирующие респираторные инфекции с детского возраста, можно предположить возможность фиброзно-кистозной дегенерации и искать симптомы и признаки синдрома недостаточности всасывания; диагноз подтверждается при помощи теста на содержание хлорида натрия в потовой жидкости.

Нередко отмечают прожилки крови в мокроте у больных хроническим бронхитом, особенно во время обострений, а в США хронический бронхит является наиболее распространенной причиной кровохарканья. Однако наличие кровохарканья должно всегда вызывать подозрение на злокачественное развитие болезни.

Необходимо оценивать факторы риска хронического бронхита (см. выше). Наличие курения в анамнезе играет наиважнейшую роль, и подчеркивание этого факта поможет пациенту осознать необходимость бросить курить. Наличие профессиональных вредностей в анамнезе может выявить неблагоприятное воздействие пыли или химических веществ на производстве.

Хотя признано, что желудочно-пищеводный рефлюкс может вызывать бронхоспазм у больных астмой, это не является главной проблемой при хроническом бронхите. Наличие в анамнезе респираторной инфекции окажется полезным для понимания течения заболевания. Симптом постназального дренажа или ринорея могут дать основания предположить хронический синусит — заболевание, часто связанное с хроническим бронхитом или ошибочно принимаемое за последний.

Объективное исследование

Результаты обследования могут быть обманчиво благоприятными у больных с обструкцией дыхательных путей. Чрезмерная масса тела и истощение являются немаловажными факторами. Следя за массой тела, вы можете поддерживать состояние питания и быть настороже относительно развития отека в случае возникновения легочного сердца.

При прослушивании грудной клетки тщательно отметьте качество и интенсивность шумов при дыхании (таблица). Очень важно прослушивать на предмет наличия хрипов или признаков консолидации, так как застойная сердечная недостаточность и воспаление легких могут осложнить хронический бронхит.

Правожелудочковое выбухание, повышение легочного компонента диастолического тона сердца, ритм галопа, болезненность печени и отек нижних конечностей являются важными признаками легочного сердца и легочной гипертензии.

Лабораторные исследования

Обычное лабораторное исследование часто является малоинформативным в диагностике хронического бронхита. Однако обнаружение полицитемии — важный знак гипоксемии тяжелой степени. Исследование газов артериальной крови весьма

полезно в диагностике гипоксемии, гиперкапнии и нарушений кислотно-основного равновесия, поэтому оно необходимо у всех пациентов с тяжелой или нестабильной болезнью. Нормальные дневные значения не исключают ночного снижения насыщения. Полицитемия может потребовать исследования сна, которое направлено на выявление десатурации и obstructивных приступов апноэ во сне.

Пульсовая оксигеметрия менее чувствительна, чем исследование газов артериальной крови, но может использоваться в качестве скринингового теста, если гиперкапния не вызывает опасений. Пограничные результаты с насыщением кислорода менее 93% должны быть подтверждены исследованием газов артериальной крови. В настоящее время в стадии разработки находится амбулаторный мониторинг пульсовой оксигеметрии.

Исследование мокроты, часто не проводимое при лечении обострений хронического бронхита, может указать правильное направление в противомикробной терапии. Наличие нейтрофилов без множества микроорганизмов позволяет предположить небактериальную инфекцию. Эозинофилия дает основания предположить определенную роль астмы или аллергии.

Культура мокроты обычно бесполезна из-за заражения верхних дыхательных путей, но обнаружение грамотрицательных палочек *Staphylococcus aureus* или *Branhamella catarrhalis* может оказаться полезным. При надлежащих клинических условиях исследования культур мокроты на кислотоустойчивые бактерии и грибки могут оказаться полезными. Попытки увеличить информативность исследований мокроты при использовании "промывной" мокроты оказались слишком сложными для рутинного клинического применения. Мы обычно исследуем культуры мокроты у тяжелобольных пациентов или у пациентов, резистентных к эмпирическому назначению антибиотиков.

Так как гипофосфатемия, гипокальциемия, гипомгнезиемия и гипокалиемия могут снижать функцию дыхательных мышц, мы оцениваем уровни этих электролитов в сыворотке крови у пациентов с ХОЗЛ тяжелой степени, особенно в период обострений. Измерение белка и трансферрина в сыворотке, а также массы тела, отражают состояние питания.

Рентгенологическое исследование

Хотя рентгенологическое исследование может быть полезным, когда у пациентов имеются новые или измененные симптомы, в последнее время ценность данной рутинной процедуры у больных во время обострений ХОЗЛ подвергается сомнению. Шарман и соавт. отмечают, что результаты рентгенографии грудной клетки изменили тактику ведения только у 11 (4,5%) из 242 пациентов. Ими было выдвинуто предположение проводить рентгенографическое исследование грудной клетки во время приступов обострения только в случаях, когда в истории болезни имеются указания на застойную сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, боли в груди или отек, или при значительном лейкоцитозе (более $8 \cdot 10^9$ /л). Мы выступаем за проведение рентгенографии грудной клетки при обострениях, без ответа на презумптивное лечение, и у пациентов, требующих госпитализации.

Исследование легочной функции

Любой врач, ведущий больного с хроническим бронхитом, должен иметь возможность проведения спирометрии и надежное, сравнительно недорогое оборудование для этого.

При "простом" хроническом бронхите проходимость дыхательных путей остается нормальной. У бессимптомных пациентов с ранней стадией ХОЗЛ могут отсутствовать признаки ограничения проходимости дыхательных путей по данным ОФВ₁, хотя более чувствительные методы исследования проходимости дыхательных путей, такие как максимальная скорость потока воздуха в середине выдоха, кривая максимального потока—объема и азотный тест одного дыхания, часто выявляют нарушения.

По мере прогрессирования заболевания в дыхательных путях начинают происходить патологические изменения. Тогда это лучше всего измеряется объемом форсированного выдоха за 1 секунду, который менее вариабелен и более предсказуем в аспекте возраста, пола и роста, чем другие тесты. Серийные исследования особенно полезны в оценке обострений и выявлении новых симптомов; мы применяем спирометрию в большинстве случаев амбулаторных посещений.

Реактивность дыхательных путей может быть количественно оценена либо путем обратимости обструкции с помощью ингаляции бронхорасширяющих средств, либо степенью сужения бронхов, вызванного неспецифическими веществами, такими как метахолин или гистамин. У пациентов с ХОЗЛ повышенная реактивность бронхов обычно находится в середине между реактивностью у здоровых лиц и больных астмой. Обструкция дыхательных путей, измеренная по ОФВ₁, не коррелирует с объемом продуцируемой мокроты. Как ни странно, нет разницы между вызванной гистамином реактивностью дыхательных путей при хроническом бронхите и таковой при эмфиземе, что опять указывает на трудность дифференциации этих заболеваний.

Спирометрическое улучшение после ингаляции бронхорасширяющих средств не обязательно предскажет клинический ответ на эти вещества. Действительно, некоторые исследователи считают, что у этих пациентов не стоит измерять реактивность с помощью бронхорасширяющих средств, так как результаты могут помешать правильному лечению.

Комплексное лечение

Эффективное лечение хронического бронхита требует комплексного подхода, включающего удаление раздражающих веществ, терапию антибиотиками и бронхорасширяющими средствами, кислород, прививки, питание, физические методы и адекватную психологическую поддержку. Ключом к успешному лечению пациентов с хроническим бронхитом является умелая интеграция всех этих многочисленных мер.

Настоятельная необходимость бросить курить

Ни одно медицинское вмешательство не может сравниться по важности с необходимостью бросить курить. В одном вызвавшем беспокойство исследовании только 43% курящих женщин и 55% курящих мужчин отметили, что лечащий врач настоятельно рекомендовал им бросить курить. Кашель и образование мокроты у курильщика с большим стажем могут значительно улучшиться или исчезнуть совсем через несколько недель или месяцев после прекращения курения.

Эффективными средствами могут быть никотиновая жевательная резинка, группы поддержки, модификация поведения и гипноз. Издания Американской легочной ассоциации являются хорошими источниками литературы для пациентов, а также для образовательных программ. К сожалению, уровень успеха каждого из этих подходов низок, но ваша настойчивость как врача-советника может привести к значительным изменениям.

Бронхорасширяющие средства

Обратимость ограниченной проходимости дыхательных путей при ХОЗЛ обычно не так драматична, как при астме. У большинства пациентов с ХОЗЛ происходит увеличение ОФВ₁ как минимум на 10% под действием максимальной бронхорасширяющей терапии, а у некоторых — на 20% и более.

Пациентам следует эмпирически назначать бронходилататоры в течение как минимум 7—10 дней, даже если отсутствуют ближайшие видимые изменения или обратимость, так как длительная терапия бронхорасширяющими средствами может в конце концов достичь более тяжелой закупорки дыхательных путей. Пациенты, не отвечающие на бронходилататоры при их рутинном применении, могут, тем не менее, получить пользу от них во время "симптоматических" периодов.

Наиболее важным недавним дополнением к нашему арсеналу бронхорасширяющих средств является ипратропий бромид для ингаляционного применения. Это — антихолинергический препарат, который с намного

меньшей вероятностью, чем атропин, может вызвать побочные реакции как со стороны сердечно-сосудистой, так и центральной нервной систем. При ХОЗЛ, в отличие от астмы, эффективность ипратропия как минимум такая же, как и бета-агонистов, но с большим временем действия и меньшими побочными реакциями. Он также может оказывать дополнительное воздействие при использовании вместе с бета-агонистами. У многих наших пациентов с хроническим бронхитом тяжелой степени отмечался ответ на комбинированное применение ипратропия и бета-агонистов: ипратропий, принимаемый по обычной схеме, дополняется одним из бета-агонистов по мере необходимости. Подводя итог, мы в настоящее время считаем его лидирующим бронходилататором в лечении ХОЗЛ.

К сожалению, у некоторых пациентов с ХОЗЛ тяжелой степени сохраняются симптомы, несмотря на комбинацию ипратропия и бета-агонистов в стандартной дозе. В некоторых случаях более высокие дозы бета-агонистов могут принести пользу. В одном исследовании более высокая доза ингаляционного применения альбутерола (1 мг) улучшила симптомы, показатели спирометрии и физической работоспособности у пациентов, которые не отвечали на введение стандартной дозы 200 мг. Хотя более высокие дозы вызывают тремор, тахикардию, предсердно-желудочковую эктопическую систолу и легкую десатурацию, серьезных побочных реакций не отмечалось. Другие исследователи отмечали подобные результаты, но требуется еще дальнейшая информация как об эффективности, так и о токсичности препарата. Некоторые пациенты, которые не хотят или не могут пользоваться дозирующим ингалятором (ДИ), могут с успехом применять пероральные бета-агонисты, хотя мы отдаем предпочтение ингаляционному методу применения.

Рекомендации по ингаляционной терапии

Ингаляция является наиболее предпочтительным способом введения бронхорасширяющих средств. Хотя некоторые пациенты все еще отдают предпочтение распылительным препаратам, большинство имеющих данных позволяет сделать предположение о том, что дозирующие ингаляторы обладают такой же эффективностью при меньшей стоимости и отсутствии риска нозокомиальной инфекции. Распыленные препараты могут, однако, быть полезными во время обострений, когда частота дыхания повышена, а пациенты находятся в состоянии стресса. Инструктирование пациентов о ДИ имеет наиважнейшее значение, так как неправильная техника применения является самой распространенной причиной неудачного использования ингаляционных лекарственных препаратов (см. ниже).

Показатели успеха ингаляционной терапии

Необходимо объяснять правильную технику применения ДИ больным. Хотя до сих пор нет полного согласия по всем аспектам применения, ясно, что активация устройства должна координироваться с

наступлением вдоха. Вдох должен быть медленным (около 0,5 л/сек), а дыхание необходимо задерживать на 10 секунд.

Хотя некоторые авторы считают, что больше аэрозоля попадет в легкие, если обычный ДИ держать на расстоянии 3—4 см от открытого рта, мы полагаем, что точность, необходимая для правильного нацеливания ДИ на таком расстоянии вряд ли может быть обеспечена у большинства пациентов. Поэтому мы разрешаем нашим пациентам помещать устройство прямо в рот. Большинство авторов предлагают делать паузу от 1 до 5 минут между активациями устройства, но мы рекомендуем некоторым пациентам активировать ДИ более одного раза во время медленного, глубокого вдоха.

Некоторым пациентам помогает правильное и неоднократное инструктирование по поводу пользования ДИ, но мы часто рекомендуем применять пространственную насадку с целью улучшения доставки аэрозоля в нижние дыхательные пути. В некоторых исследованиях было установлено отсутствие пользы при рутинном применении пространственных насадок, хотя мы и многие другие отдают им предпочтение. Так, например, Ньюман с соавт. показали, что у непроинструктированных пациентов только 6,5% ингаляционной дозы достигает легких; этот показатель увеличился до 11,2% в случаях, когда они начинали применять правильную технику, и до 14,8% при использовании пространственной насадки. Более того, применение пространственного устройства с ДИ снижает отложение препарата в ротоглотке примерно с 80% дозы до 9,5%, что является отличительным преимуществом при ингаляционном введении стероидов.

Хотя преимущество пространственного устройства может быть достигнуто увеличением количества ингаляций одним ДИ, эта практика оказывается неудобной и приводит к повышению стоимости лекарства. Пространственные устройства представляют существенное достижение в лечении ХОЗЛ; единственными их недостатками являются повышение стоимости и громоздкость.

Другой причиной, почему ингаляционные препараты не помогают в той степени, в какой должны, является непонимание пациентами принципа работы баллончика. Вот два ключевых объяснения, которые вы должны дать.

— Сначала баллончик необходимо тщательно взболтать. Если этого не сделать до активации, то не будет равномерного поступления действующего начала препарата.

— Содержится ли в баллончике еще лекарственное средство? Из-за того, что в баллончике находится распыляющего вещества больше, чем лекарственного средства, оставшееся количество последнего может быть недостаточным, несмотря на то, что при встряхивании баллончика чувствуется, что там еще что-то есть. Использование баллончика после того, как в нем кончилось лекарственное средство, явно не даст какого-либо терапевтического эффекта. Очень часто пациенты, не осознавая этого, жалуются на усиление симптомов во время лечения, тогда как в действи-

тельности подача медицинского препарата из баллончика уже прекратилась. Самым лучшим способом определить этот момент является ведение счета количества активаций, но большинство пациентов считают это непрактичным. Указанием на наличие еще лекарственного средства в баллончике может послужить плавание последнего в воде: если баллончик плавает под углом около 30° или меньше, то его следует выбросить.

Если кажется, что ДИ стал неэффективным, то следует попробовать новый баллончик, прежде чем предположить, что пациент более не отвечает на старый.

Теofilлин

Из-за своего узкого терапевтического индекса теofilлин вышел из доверия. Однако отдельные пациенты действительно обнаруживают симптоматический ответ на данный препарат, и он способен сгладить вариации в чувствительности дыхательных путей. Он особенно полезен для пациентов с ночными или ранними утренними симптомами. Терапевтически выгодны при ХОЗЛ могут быть такие эффекты теofilлина, как вторичная или улучшенная сократительная способность дыхательных мышц, снижение мышечной усталости и уменьшение одышки.

Из-за высокой токсичности теofilлина при пероральном применении оральную терапию им следует начинать с низких доз.

Необходимо вести мониторинг пациентов на токсичность, которая может произойти при так называемых терапевтических уровнях в пределах от 10 до 20 мкг/мл.

Применение антибиотиков

Истинная роль антибиотиков в лечении обострений ХОЗЛ остается противоречивой. Стало общепринятой практикой выписывать антибиотики широкого спектра действия эмпирически на 7—10 дней. Хотя в нескольких исследованиях не было обнаружено каких-либо изменений в исходе после лечения тем или иным антибиотиком, одно исследование в хорошо контролируемых условиях тем не менее показало небольшую, но достоверную пользу. Антонисен с соавт. исследовали 372 случая обострения у 173 пациентов и обнаружили, что лечение доксициклином, амоксициллином или триметопримом-сульфаметоксазолом привело к клиническому улучшению в 68% резких обострений по сравнению с 55% у пациентов, получавших плацебо.

В нашей практике мы придерживаемся свободного применения любого из этих антибиотиков для лечения острых приступов кашля, связанного с изменениями в характере мокроты (например, более вязкая, более темная, больший объем), даже при отсутствии лихорадочного состояния, лейкоцитоза или легочного инфильтрата. Новые антибиотики не проявили большего преимущества по сравнению с традиционными и менее дорогими лекарственными веществами.

Если пациент не отвечает на такой подход или госпитализируется, необходимо получить культуру

мокроты и произвести окраску по Граму для обнаружения резистентных штаммов (например, некоторые штаммы *H.influenzae*) или более серьезных микроорганизмов (например, *Pseudomonas* или другие грамотрицательные палочки). Стойкая грамотрицательная инфекция может потребовать длительного внутривенного введения антибиотика, что часто делается у пациентов с фиброзно-кистозной дегенерацией.

Кортикостероиды

Назначение системных кортикостероидов во время резких обострений ХОЗЛ стало принятой медицинской практикой, несмотря на недостаточность данных, говорящих в его пользу. Альберт с соавт. провели оценку лечения приступов обострения ХОЗЛ метилпреднизолоном в дозе 0,5 мг/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 72 часов и обнаружили, что в группе лечения было значительно большее улучшение ОФВ₁, чем в контрольной группе. Хотя это было хорошо организованное двойное слепое рандомизированное исследование с применением плацебо и проводимое в контролируемых условиях, оно подвергалось критике за применяемые в нем статистические методы. Несмотря на ограниченность данных, мы обычно назначаем метилпреднизолон в дозе от 0,5 до 1,0 мг/кг внутривенно каждые 6 часов. Ответ обычно наблюдается в течение 72 часов, после чего мы постепенно снижаем дозу до прекращения стероидной терапии в течение 2—3 недель.

Лечение стабильного ХОЗЛ кортикостероидами также остается противоречивым. Элиассон с соавт. призывают к осторожному назначению системных кортикостероидов больным со стабильным ХОЗЛ в связи с высоким риском побочных эффектов и низкой частотой ответов. Они указывали на то, что в предыдущих исследованиях было, видимо, завышено количество ответивших на лечение стероидами лиц из-за небеспристрастного подхода, выражающегося в том, что для исследования отбирались пациенты с обструкцией тяжелой степени.

Как бы то ни было, наш опыт подтверждает это и с другими: имеется лишь небольшое количество таких пациентов, у которых отмечается ответ на кортикостероиды как субъективно, так и объективно (по ОФВ₁ и/или физической работоспособности). Эта группа не предсказуема ни по каким-либо клиническим критериям, ни по критериям легочной функции до начала эмпирического лечения. Поэтому мы рекомендуем 2—3-недельное пробное применение кортикостероидов перорально, как правило, в дозах 30—40 мг преднизолона в сутки у пациентов со стойкими ограничениями из-за болезни. Для контроля стероидной терапии мы используем как симптомы, так и результаты спирометрических исследований.

Потенциальные побочные эффекты кортикостероидов многочисленны и обычно хорошо известны. Хотя многие побочные эффекты незначительны (например, повышение веса тела, бессонница, эффекты ЦНС), тем не менее встречаются и серьезные (например, компрессионный перелом, ишемический бедренный некроз, диабет). Уиест с соавт. отмечали жизне-

угрожающие инфекции, которые развивались у семи пожилых пациентов с ХОЗЛ, получавших кортикостероиды в высоких дозах в сроки от 5 месяцев до 10 лет.

Хотя тяжелые осложнения редки по сравнению с количеством пациентов, получающих лечение кортикостероидами, в литературе ясно подчеркивается необходимость как можно раньше прекратить стероидную терапию. Мы отметили, что очень трудно бывает полностью прекратить применение стероидов, если пациенты уже испытали на себе их благотворное воздействие. Решающую роль играет образование пациента перед тем, как вы начнете даже кратковременное пробное применение этих сильнодействующих, но опасных препаратов. Хотя системные и ингаляционные стероиды в малых дозах с меньшим риском побочных эффектов применяются широко, их эффективность при ХОЗЛ в отличие от таковой при астме еще предстоит установить. Мы не имеем возражений к пробному ингаляционному применению стероидов (до 32 вдохов в сутки), пробная пероральная терапия стероидами обычно назначается только после того, как мы использовали весь арсенал других лечебных мероприятий у наших пациентов с хроническим бронхитом.

Кислородная терапия

Оксигенотерапия может привести к снижению легочной гипертензии, нарушений сердечного ритма, частоты госпитализации и смертности у пациентов, страдающих ХОЗЛ с хронической гипоксемией тяжелой степени. Тяжелая гипоксемия определяется как PO_2 55 мм рт.ст. в состоянии покоя или от 56 до 59 мм рт.ст. на фоне полицитемии или легочного сердца.

Основной целью кислородного пособия является снижение хронической гипоксии путем поддержания насыщения O_2 выше 90% (что соответствует PO_2 от 60 до 80 мм рт.ст.), но оно может также снизить и одышку. Терапия, длящаяся как минимум по 12—15 часов в сутки, может улучшить полицитемию и легочную гипертензию, но непрерывная терапия более эффективна. Смертность за 2 года в группе, получающей ночной кислород в среднем по 12 часов в сутки, была в два раза выше, чем в группе, получающей “непрерывный” кислород в среднем в течение 20 часов в сутки. Рекомендацией к началу проведения долговременной терапии является стойкое значение PO_2 в состоянии покоя ниже 55 мм рт.ст. у пациента вне периода обострения или от 56 до 59 мм рт.ст. при полицитемии (гематокрит больше 55%), легочном сердце или наличии на ЭКГ пика “*P pulmonale*”.

Кислород может подаваться в виде сжатого газа; в жидком состоянии или при помощи концентратора O_2 . Кислород обычно вводится через начальную канюлю, но пациенты, требующие большого потока, испытывающие начальное раздражение или находящие данный способ эстетически неприемлемым, могут получить пользу от прямой чресрахеальной подачи кислорода через чрескожный катетер.

Альтернативным подходом к гипоксемии является стимуляция вентиляции при помощи медикаментозных препаратов, хотя это может усилить одышку.

Медроксипрогестерона ацетат улучшает газы артериальной крови, но не симптомы или переносимость физической нагрузки. В одном из исследований, проведенном в нескольких центрах Европы, была проведена оценка алмитрина — респираторного стимулятора, не имеющегося еще в наличии в Соединенных Штатах Америки, используемого в качестве альтернативы домашней оксигенотерапии больных с гипоксемией и гиперкапнией. Он увеличивал среднее значение PaO_2 с 57 до 67 мм рт.ст. и снижал число госпитализаций и приступов правосторонней сердечной недостаточности. К сожалению, его применение часто ограничено периферической парестезией.

Иммунизация

Вакцинация против гриппа снижает частоту обострений ХОЗЛ и связанные с этим заболеваемость и смертность. Амантадин может быть полезным во время вспышек гриппа в качестве адъюванта к вакцинации против гриппа и для пациентов, кому прививки не были сделаны. Хотя ценность противопневмококковой вакцинации у пациентов с ХОЗЛ не получила всеобщего признания, центр по контролю заболеваемости (США) отмечал, что она безвредна и эффективна. Несмотря на такую поддержку врачи часто не испытывают особого энтузиазма в отношении этих вакцин.

Дополнительное питание

Пациенты с ХОЗЛ, особенно с доминирующей эмфиземой, имеют повышенную интенсивность обмена веществ и часто страдают кахексией. Кахексия сказывается на дыхательных мышцах, ослабляя их, ухудшая одышку и переносимость физической нагрузки. Дополнительное питание может привести к увеличению веса тела и силы дыхательных мышц у таких пациентов, но это очень трудно поддерживать. Углеводная нагрузка может привести к преходящему усилению гиперкапнии и снижению переносимости физической нагрузки, поэтому пациентам с хронической ретенцией CO_2 следует отложить выполнение физической нагрузки на некоторое время после приема пищи.

Чрезмерная масса тела часто осложняет хронический бронхит; снижение веса у таких пациентов может привести к уменьшению потребности в кислороде и газообмене и частично облегчить одышку.

Мобилизация секретов

Трудность в отделении вязких секретов является распространенной проблемой при хроническом бронхите. Рекомендуются подходы включают прием внутрь жидкости, лекарственные препараты и грудную физиотерапию, хотя ни один из этих способов не оказался эффективным. Несмотря на факт, что грудная физиотерапия громоздка и неудобна, она оказывается полезной для отдельных пациентов с необычно вязкими выделениями. Она может вызвать значительную гипоксемию, длящуюся до 30 минут после проведения процедур.

Результаты применения муколитической терапии ацетилцистеином, амброксолом или другими лекарственными средствами с целью содействия отделению мокроты оказались противоречивыми. Недавно Петти опубликовал результаты хорошо контролируемого Национального Муколитического Исследования, в котором была показана безвредность и эффективность йодированного глицерина. Леченые пациенты отмечали уменьшение кашля и чувства дискомфорта в груди, большую легкость в отхаркивании мокроты и меньшую продолжительность обострений хронического бронхита. Хотя наш предыдущий опыт работы с данным и другими веществами пока еще ограничен, в настоящее время можно не без оснований предложить йодированный глицерин большему числу пациентов с плотными и вязкими выделениями.

Физическая тренировка

Легочная реабилитация, или физическая тренировка, может повысить способность выполнять физические упражнения и улучшить симптомы, но было показано, что она не приводит к снижению нарушений легочной функции или продлению жизни. И тем не менее, такие программы приводят к улучшению качества жизни и функциональной независимости пациентов с ХОЗЛ. К сожалению, эти программы дороги, не везде доступны и не подходят для лиц с далеко зашедшим заболеванием. Целенаправленная тренировка дыхательных мышц включает вдыхание через специальное устройство с сопротивлением в течение 15 минут два раза в день. Оказалось, что это приводит к улучшению функции дыхательных мышц у большинства пациентов и снижению одышки у некоторых больных ХОЗЛ; но ее роль требует дальнейшего изучения.

Альтернативным подходом к улучшению функции дыхательных мышц является предоставление отдыха дыхательным мышцам при помощи особого устройства, которое поддерживает вентиляцию в течение части суток. Вентиляция с перемеживающимся отрицательным давлением в ночное время или даже один раз в неделю улучшала симптомы, газы артериальной крови и физическую работоспособность у немногочисленной группы тщательно отобранных пациентов. Однако требуется проведение дальнейших исследований, прежде чем этот громоздкий дорогой подход применять на больших группах пациентов.

Заключение

Хронический бронхит является широко распространенным заболеванием, оказывающим значительное социально-экономическое воздействие, и часто сосуществует с эмфиземой. Наиболее важным фактором риска обоих заболеваний у подверженных лиц является курение. Хронический бронхит характеризуется воспалением бронхов, гипертрофией слизистых желез и повышенным выделением слизи, причем обструкция проходимости дыхательных путей становится все более и более значительной по мере прогрессирования заболевания.

Диагноз ставится клинически, а значение $ОФВ_1$ является наиболее информативным из лабораторных параметров.

Прекращение курения является краеугольным камнем терапии. Рекомендуется ингаляция ипратропия бромида в качестве первого бронхорасширяющего средства, затем ингаляция бета-агонистов и пероральное применение теофиллина пролонгированного действия. Мы оставляем в резерве системные кортикостероиды для приступов обострений или назначаем их эмпирически при тяжелой степени заболевания, не отвечающего на другие элементы терапии. Применение системных кортикостероидов следует прекратить или заменить ингаляционными стероидами, если для этого имеется возможность. Лечение антибиотиками оказывается полезным при обострениях, проявляющихся изменениями мокроты, но нет необходимости применять новые, более дорогие препараты.

Полезной может оказаться муколитическая терапия йодированным глицерином. Дополнительный кислород приводит к снижению заболеваемости и смертности среди пациентов с гипоксемией тяжелой степени. Рекомендуется также проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Состояние питания имеет важное значение для деятельности дыхательных мышц. Физическая тренировка может привести к улучшению симптомов, функции дыхательных мышц и качества жизни, хотя было установлено, что это не продлевает жизнь. Ключом к успешному лечению пациентов с хроническим бронхитом является умелое сочетание этих многочисленных методов.

Поступила 27.11.93.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.2:314.4

Я.И.Нестеровский, Р.С.Алексеева

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ПРОМЫШЛЕННОЙ ОБЛАСТИ

Главное объединение "Фтизиопульмонология"

ECOLOGICAL ASPECTS OF PULMONARY DISEASES IN THE INDUSTRIAL AREA

Ya.Y.Nesterovsky, R.S.Alekseeva

Summary

The number of the applications for medical care of the adult population caused by pulmonary diseases are reported. The dependence of morbidity from air, water and soil conditions as well as work conditions at big industrial enterprises was demonstrated. The possibilities of phthysiological service in hospitals for patients with pulmonary diseases and its dynamic control are presented. The structure of the main phthysiopulmonological service is described. The role of primary prophylaxis of pulmonary diseases and the necessity of state preventive program are emphasized.

Резюме

Приводятся показатели обращаемости взрослого населения области за медицинской помощью в связи с болезнями органов дыхания. Уровни и тенденции в показателях свидетельствуют о не снижающейся актуальности проблемы. Прослежена взаимосвязь заболеваемости с состоянием воздушной среды, воды и почвы, а также с условиями труда на ведущих промышленных предприятиях области. Показаны возможности использования фтизиатрической службы в стационарной помощи больным с заболеваниями органов дыхания и при их динамическом наблюдении. Приводится структура главного объединения "Фтизиопульмонология". Подчеркнута роль первичной профилактики в решении проблем болезней органов дыхания. Обосновывается необходимость разработки государственной программы "Профилактика".

Одной из актуальных проблем здоровья населения Челябинской области с высокой концентрацией разнопрофильных, экологически неблагоприятных промышленных объектов является заболеваемость населения болезнями органов дыхания, в том числе болезнями, которые принято относить к группе неспецифических заболеваний легких.

Обращаемость населения за медицинской помощью по поводу болезней органов дыхания, несмотря на некоторое снижение, остается высокой, составляя на 10 000 взрослого населения более 2500. Ежегодно, начиная с 1989 г., увеличивается обращаемость по поводу бронхитов (165,3 — 1989 г.; 252,9 — 1992 г.), бронхиальной астмы (соответственно 22,6 и 36,8), более 10 на 10 000 взрослого населения составляет обращаемость по поводу нагноительных заболеваний легких, около 8 — по поводу других заболеваний.

Многолетние наблюдения и специальные исследования свидетельствуют, что приведенные показатели находятся в прямой зависимости от условий, которыми характеризуется внешняя среда обитания.

Особенностью хозяйственного комплекса области является разнообразие природных условий, в которых он формировался. Природные зоны, представленные горно-лесной (24%), лесостепной (32%) и степной (44%) частями, являются уникальным природным богатством области, благотворное влияние которого сведено на нет запредельной концентрацией промышленных экологически неблагоприятных производств.

В мрачные краски окрасили небо, землю и воду выбросы Бакальских рудников, Уфалейского никелевого, Катав-Ивановского цементного, Карабашского медеплавильного заводов, расположенных на севере области. Средняя лесостепная зона страдает от пред-

приятый Челябинских металлургического и электрометаллургического комбинатов, цинкового завода, Пластовского рудника. На юге области экологическим монстром является Магнитогорский металлургический комбинат. Таким образом, физическое и психическое здоровье более 60% населения области находится в прямой зависимости от микроклимата, создавшегося за предельной концентрацией промышленных объектов с технологией, не безразличной для здоровья.

Многолетние наблюдения областной санэпидстанции показали, что, несмотря на некоторое улучшение характеристик атмосферного воздуха, максимальное содержание пыли, двуокиси азота, сернистого газа, окиси углерода, фенола и других ингредиентов превышает предельно допустимые концентрации в 1,5—13 раз, а бензпирена — основного канцерогенного агента — в 60 раз. Валовый выброс вредных веществ в атмосферу в Магнитогорске, например, составляет около 900000 тонн. Среднесуточные концентрации пыли в городе составляют 4 ПДК, сернистого ангидрида — 7, фенола — 14, аммиака — 13, свинца — 61 ПДК.

Суммарный показатель загрязнения воздуха и в Челябинске, и в Магнитогорске превышает таковой в контрольном городе, которым был избран Чебаркуль, не менее чем в 60 раз.

Еще более тревожные показатели отмечаются в Златоусте, Карабаше, Уфалее, Троицке, Ю.Уральске, Сатке, К.Ивановске, угольных городах области, предприятия которых рассеивают пыль, содержащую вещества и общетоксического, и аллергического, и канцерогенного действия, на расстояние 5—25 км вокруг.

Естественно, что эти вещества не могут не влиять на тех, кто их на себя принимает. Специальные исследования, например, показали, что газообразные и пылевые выбросы Челябинского металлургического комбината обладают специфической биологической активностью. В 2-километровой зоне от комбината заболеваемость детей острыми респираторными, аллергическими заболеваниями, заболеваниями нижних дыхательных путей в два раза превышает заболеваемость детей, проживающих в более отдаленных районах. По частоте своей заболеваемости находится в прямой зависимости от направления ветра и величины выбросов металлургического и электрометаллургического комбинатов, лакокрасочного и цинкового заводов Челябинска.

Показатель наглядности заболеваемости детского населения Челябинска болезнями органов дыхания в сравнении с контрольным городом составляет более 130%.

Показательны данные о канцерогенной активности выбросов Магнитогорского комбината. Заболеваемость в числе прочих болезней раком органов дыхания у магнитогорцев в два раза выше, чем у жителей контрольного Ульяновска. Достоверное превышение показателей заболеваемости, в сравнении с Ульяновском, по болезням органов дыхания составляет среди детского населения 114%, у взрослых — 139%.

Доказано, что в прямой зависимости от медеэлектролитного Карабашского комбината находится заболеваемость болезнями органов дыхания во всех

возрастных группах населения города. Уровень ее выше, чем в контрольном Н.Петровске, в полтора раза, а заболеваемость карабашских детей пневмонией выше почти в четыре раза.

Достоверное превышение контрольных уровней заболеваемости болезнями органов дыхания в Златоусте среди детского населения составляет 120%, в В.Уфалее — 124% и более 100% — среди взрослых.

Изучение атмосферного воздуха загрязненных городов Челябинска, Магнитогорска, Златоуста, Уфалея и Карабаша выявило его пагубное влияние на репродуктивные функции женщин. В сравнении с контролем в названных городах на 20—40% снижена рождаемость, на 37—80% повышена перинатальная заболеваемость новорожденных, в том числе на 11—115% врожденными аномалиями. В этих городах чаще наблюдаются преждевременные роды, осложненные беременности, послеродовые неприятности, более высокая ранняя неонатальная смертность. Приведенный спектр результатов исследований, выполненных в разное время в разных учреждениях, позволяет говорить о глубокой пораженности здоровья населения области и, в первую очередь, населения названных выше городов.

Одной из неприятных особенностей хозяйственного комплекса является ограниченность водных ресурсов области.

Постоянный многолетний дефицит воды отмечается в тех же промышленных центрах, которые мы назвали выше в связи с характеристикой атмосферы.

Не может не тревожить и неудовлетворительная организация утилизации, обезвреживания и захоронения бытовых и токсических промышленных отходов. Как результат — загрязнение поверхностных и подземных вод, почвы, атмосферного воздуха. По данным Челябинской гидропартии, концентрация цианидов в глубинных слоях выше предельно допустимых концентраций в 3—15 раз, ацетона в 5—50 раз, метанола в 20—35 раз.

Неправильно замалчивать и качество пищевых продуктов, выпускаемых предприятиями области, которое ежегодно ухудшается. В молоке и масле нередко присутствуют хлорорганические пестициды в сочетании с гексахлорциклогексаном. 10—17% проб овощной продукции показывают присутствие нитратов. Особое беспокойство вызывает обнаружение в продуктах мышьяка. В молоке из хозяйств Красноармейского района обнаружены антибиотики пенициллинового и тетрациклинового рядов в дозах, превышающих норму в 20 раз.

Неблагополучие экологической ситуации в области усугубляется и неблагоприятными условиями труда на многих предприятиях металлургии, бывшего Минавтосельхозмаша, предприятиях угольной и оборонной промышленности.

Уровень профессиональной заболеваемости в области, несмотря на снижение, остается высоким и превышает показатели России и соседних Свердловской и Пермской областей.

В структуре профессиональной заболеваемости преобладают болезни пылевой этиологии и, в первую

очередь, пневмокониозы, силикоз, силикотуберкулез, пылевой бронхит. Иначе и быть не может, если учесть, что до сих пор в литейном производстве 90% составляет литье в земельной форме, что, естественно, сопровождается интенсивным пылеобразованием. Содержание кремниевой пыли на рабочих местах обрубщиков, например, превышает ПДК в 50—70 раз, земледелов в 15—20 раз, а каменщики-огнеупорщики при ремонте металлургических печей подвергаются воздействию силикозоопасной пыли в концентрациях, превышающих ПДК в сотни раз.

Все это составляет тот самый фон риска, на котором формируется неспецифическая легочная патология и туберкулез.

В свое время в стране и промышленных областях существовали противосиликозные межведомственные комиссии, сыгравшие положительную организующую роль в наведении порядка в силикозоопасных производствах и ликвидированные без всяких к тому оснований.

Фтизиатрическая служба области вынуждена специализировать один из Челябинских противотуберкулезных диспансеров на проблему силикотуберкулеза вместе с областным профпатологическим центром.

Приведенные нами данные позволяют сделать вывод о том, что состояние Челябинского промышленного комплекса представляло и представляет очевидную угрозу здоровью населения и требует серьезного комплексного противостояния.

В связи с этим в области обозначены зоны экологической напряженности с усилением контроля за ними со стороны всех государственных, ведомственных и общественных структур, способных влиять и изменить положение.

В эти зоны включены города и районы с более высокими уровнями общей и первичной обращаемости и по 8-му классу болезней в целом, и по нозологическим формам группы неспецифических заболеваний легких.

Для фтизиатрической службы больные хроническими неспецифическими заболеваниями легких всегда были группой риска. В значительной мере этим обстоятельством и объясняется решение службы принять участие в расширении и приближении лечебно-профилактической помощи этим больным на догоспитальном и госпитальном этапах. Участие службы в решении организационных проблем пульмонологии ежегодно активизируется. Способствуют этому многие обстоятельства и, в первую очередь, завершение структуры пульмонологического направления во фтизиатрии. В ней присутствует организационно-методический блок, поликлинический диспансерный этап с консультативной поликлиникой и двумя консультативными комплексными с онкологами комиссиями, дифференциально-диагностический, специализированный стационарный лечебный блок, вспомогательный диагностический комплекс с отделением инструментальной, лабораторной и функциональной диагностики и, наконец, реабилитационный этап.

В самом областном центре Челябинска разработана и успешно функционирует модель этапной специализированной помощи больным болезнями органов дыхания.

Несмотря на общее снижение обращаемости населения за медицинской помощью, в том числе и по поводу заболеваний органов дыхания, объем этой помощи во фтизиатрической службе практически не изменился. В службе ежегодно увеличиваются диспансерные контингенты 8-й группы учета, т.е. динамически наблюдаемые больные хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Эта группа составила в 1992 г. 15,5 тысячи, т.е. почти 23% от всех диспансерных больных области болезнями органов дыхания и почти третью часть (26,2%) наших собственных контингентов вместе с больными всеми формами и стадиями туберкулеза. Служба наблюдает практически всех больных с нагноительными заболеваниями легких и третью часть всех больных хроническими обструктивными бронхитами. Дальнейшее наращивание диспансерных контингентов, а главное, улучшение качества, а следовательно, и эффективности диспансеризации мы считаем своей задачей.

В 1992 г. фтизиатрическая служба оказала стационарную помощь почти 15 000 больных болезнями органов дыхания, что составляет пятую часть всех госпитализированных по этому поводу. В наших стационарах лечились более 17% от всех госпитализированных по поводу пневмонии, почти 37% больных бронхитами, 14,4% больных бронхиальной астмой, 48% от всех больных обтурационными заболеваниями легких и 43% больных другими заболеваниями легких. В общем контингенте стационарных больных во фтизиатрической службе больные заболеваниями органов дыхания, как и в прошлые годы, составили более 60%, а в некоторых стационарах, в том числе и Челябинска, более 80—90%. Основную группу стационарных больных у нас составили больные всеми формами бронхитов и осложненной пневмонией — это почти 80%, что мы считаем правильным.

Приведенные примеры участия службы в оказании всех видов помощи пульмонологическим больным свидетельствуют о том, что служба активно пытается противопоставить свои усилия тем катастрофически неблагоприятным условиям, в которых формируется здоровье населения области.

Уровни и тенденции в заболеваемости населения болезнями органов дыхания, равно как и состав больных, в котором велик удельный вес детей, подростков и лиц самого трудоспособного возраста, требуют смещения акцентов в работе на первичную профилактику.

Снижение обращаемости населения за медицинской помощью на поликлиническом этапе является неблагоприятным симптомом. Следствием этого является неизбежное увеличение случаев поздней диагностики таких грозных заболеваний легких, как туберкулез и злокачественные новообразования, что уже подтверждается статистическими данными по Челябинской области.

Обостряются проблемы направленного гигиенического воспитания населения, объемы и качество которого в последние годы без основания снижены.

Особую значимость приобретает изменение политики планирования размещения и концентрации эко-

номически неблагоприятных промышленных предприятий на территории России.

Следует на государственном уровне пересмотреть поэтапное сокращение экологически неблагоприятных производств, изменение технологий.

Неотложным требованием становится разработка государственной Российской межведомственной программы "Профилактика".

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Р.С., Нестеровский Я.И. Из опыта организационно-методической работы по пульмонологии во фтизиатрической службе // Тер. арх.— 1991.— № 2.— С.99—101.

2. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста // Пульмонология.— 1992.— № 2.— С.6—12.
3. Нестеровский Я.И., Алексеева Р.С. Туберкулез и пульмонология // Пробл. туб.— 1990.— № 6.— С.16—20.
4. Приймак А.А., Шестерина М.В. Туберкулез и неспецифические заболевания легких // Пульмонология.— 1991.— № 2.— С.7—11.
5. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // Там же.— № 1.— С.6—8.
6. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии (по материалам II ежегодного конгресса Европейского общества респираторной медицины) // Там же.— 1992.— № 3.— С.6—8.

Поступила 03.12.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 612.216.2.053.6

Р.Ф.Клемент, Н.А.Зильбер

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРИВОЙ ПОТОК—ОБЪЕМ У ЛИЦ МОЛОЖЕ 18 ЛЕТ

Медико-технический центр "Аэромед", Санкт-Петербург

METHODOLOGICAL FEATURES OF PARAMETERS OF "FLOW-VOLUME" CURVE IN INFANTS

R.F.Klement, N.A.Zilber

Summary

The predicted values system for flow—volume loop parameters in normal children and adolescents 6 to 18 years old, girls and boys, was worked out. The system complements the analogous one for adults that was published formerly by Klement R.F. et al. The system is based on regression equations describing the overall means of data given by various authors and from the own study of 188 healthy children. The table of decrease ranges of forced expiratory flow indices was calculated on the basis of average residual standard deviation and the reproducibility of the data.

Резюме

Нами была разработана система должных величин для параметров "поток—объем" для нормальных детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. Эта система повторяет аналогичную систему, разработанную ранее Клементом Р.Ф. и соавт. Данная система основывается на регрессионных уравнениях, описывающих выборочные средние данные, полученные различными авторами, и данные собственных наблюдений у 188 здоровых детей. Таблица сниженных уровней индексов потока форсированного выдоха была рассчитана по среднему остаточному стандартному отклонению и по воспроизводимости результатов.

Предлагаемая сводная система должных величин для детей и подростков базируется на тех же принципах, что и разработанная Р.Ф.Клементом и соавт. [1,2] система должных величин для взрослых. Формулы должных величин создавались с таким расчетом, чтобы линии регрессии каждого показателя в диапазоне возраста от 6 до 18 лет являлись продолжением соответствующих линий регрессии взрослого человека. Формулы строились на основе обобщения и усреднения данных большого числа литературных источников — метод, на основе которого построена система должных величин для взрослого человека,

принятая Европейским обществом клинических физиологов дыхания. Такой метод позволяет устранить случайные особенности выборки и аппаратуры каждого из авторов и существенно повышает надежность формул.

В настоящей работе были использованы материалы одиннадцати источников [4—14], охватывающих от 26 [12] до 382 [5] случаев, и собственный материал в количестве 188 случаев (здоровые дети, 74 девочки в возрасте 6—16 лет, рост от 114 до 171 см и 114 мальчиков в возрасте 5—17 лет, рост от 109 до 186 см). Разработка сводных формул по этим данным позво-

лила увеличить общую численность базовой группы до 2 336 человек. Формулы должных величин выводились для следующих показателей: жизненная емкость и форсированная жизненная емкость легких (ЖЕЛ и ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), пиковая объемная скорость (ПОС), мгновенные максимальные скорости после выдоха 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅) и средняя объемная скорость выдоха в интервале от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅). Среди указанных выше научных работ лишь у И.С.Ширяевой и соавт. [4] приводятся данные по всем этим 8 показателям. В остальных работах использовались различные комбинации из 4—7 показателей, что в целом позволило проследить регрессию каждого показателя на материале не менее чем 1 000 случаев.

Предлагаемые формулы учитывают регрессию показателей по росту ребенка. Такой подход использован в большинстве современных работ [4,5—11,13,14]. Возраст и рост в формулах должных величин для детей использовались только в ранней работе A.Zapletal et al. [12], а возраст, рост и вес — у F.Neukirch et al. [7].

Предлагаемая система должных величин предусматривает отдельные формулы для мальчиков и девочек, нивелируя таким образом связанную с полом дисперсию показателей. Общие для мальчиков и девочек формулы приводятся лишь в [4,6,9,13,14]. Как наши данные, так и результаты, опубликованные в [5,7,8,10,11], свидетельствуют, что показатели кривой поток—объем мало различаются у мальчиков и девочек при одинаковом росте, если этот рост составляет 1—1,3 м (см.рис.2). Различия показателей становятся заметными при росте 1,6 м и резко выражены при росте 1,8 м (такой рост не редкость у современных подростков в 16—17 лет). Применение единых формул для мальчиков и девочек при росте более 1,5 м существенно искажает прогнозируемую формулой должную величину показателя.

В большинстве современных работ применяется формула должной величины вида $Y = K_1 e^{K_2 x}$ или $Y = K_1 x^{K_2}$, где Y — ожидаемое (должное) значение показателя, x — рост человека, K_1 и K_2 — коэффициенты, e — основание натурального логарифма. Графики таких уравнений криволинейны (показательная функция). В настоящем исследовании было отдано предпочтение системе из трех линейных уравнений для каждого показателя, достаточно хорошо аппроксимирующих показательную функцию в трех диапазонах роста — от 1 до 1,3 м, от 1,3 до 1,6 м и от 1,6 до 2,0 м. Уравнение линейной регрессии при этом имело вид $Y = K_1 x + K_2$. Подобные формулы более просты и пригодны для расчетов на любом калькуляторе. Кроме того, они обеспечивают преемственность с системой должных величин для взрослых [1], где формулы имеют такой же вид.

Процедура выведения сводных формул состояла в следующем.

1. По формулам должных величин каждого из источников рассчитывалась на компьютере таблица должных значений каждого показателя для всего диапазона роста от 1,0 до 2,0 м с интервалами 0,05 м. В

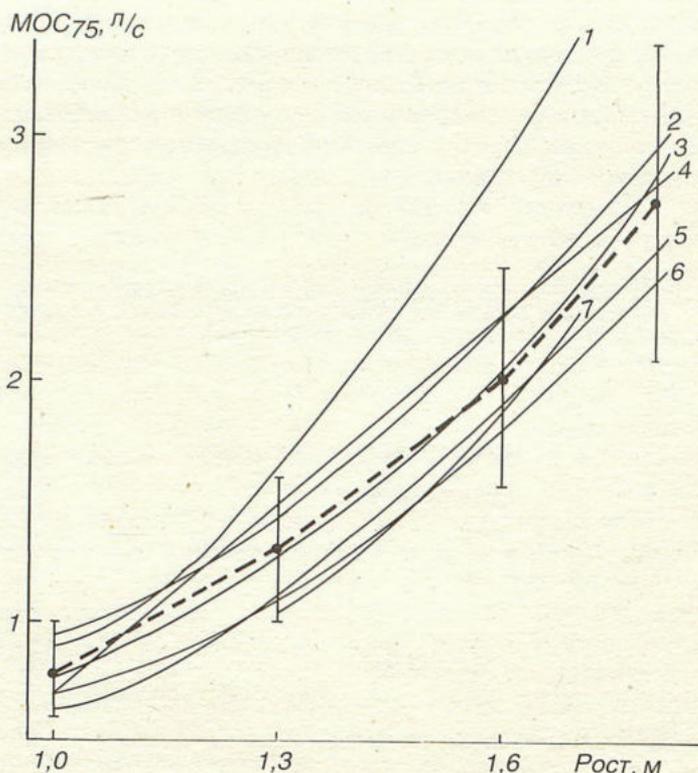


Рис.1. Линии регрессии МОС₇₅ у мальчиков по данным различных авторов: 1 — L.Solyman et al. [10], 2 — И.С.Ширяева и др. [4], 3 — J.F.Tessier et al. [11], 4 — A.Zapletal et al. [12], 5 — наши данные, 6 — E.D.Michaelson et al. [6], 7 — F.Neukirch et al. [7]. Пунктир — линейная регрессия по предлагаемому сводным формулам. Доверительные границы $\pm\sigma$.

тех случаях, где формулы учитывали рост, возраст [12] и вес [7], такие таблицы рассчитывались для каждого года в интервале от 6 до 18 лет с вариантами на каждые 10 кг веса в диапазоне от 30 до 80 кг.

2. По данным таких таблиц строились графики уравнений регрессии каждого показателя по всем источникам и по собственным материалам. Графики накладывались друг на друга, образуя семейство кривых (рис.1). Такой прием применялся, например, К.Н.К.Нсу et al. [5] для сопоставления собственной формулы с формулами других авторов.

3. Через полученное таким образом семейство кривых проводились вертикальные срезы на уровне 1,0; 1,3; 1,6; и 1,8 м. Для этих значений роста рассчитывалась взвешенная средняя для всех кривых величина показателя, откладываемого по оси ординат (см.рис.1).

4. Полученные таким путем средние значения ординат соединялись на графике отрезками прямых, аппроксимирующих воображаемую кривую, проходящую через эти точки. Для этих отрезков рассчитывались уравнения линейной регрессии показателя по возрасту для трех диапазонов роста. Для лучшей стыковки линий регрессии детей и взрослых в возрасте 18 лет была допущена некоторая корректировка уравнения для роста 1,6—1,8 м. На рис.2 приводятся

Формулы должных величин показателей кривой поток-объем для лиц моложе 18 лет

Показатель, единицы измерения	Рост, м	Коэффициенты			
		Мальчики		Девочки	
		K ₁	K ₂	K ₁	K ₂
ЖЕЛ, л	1,0—1,3	2,733	-1,633	2,733	-1,553
	1,3—1,6	5,0	-4,58	4,0	-3,2
	>1,6	8,2	-9,7	5,25	-5,2
ФЖЕЛ, л	1,0—1,3	2,8	-1,74	2,6	-1,48
	1,3—1,6	4,533	-3,993	3,833	-3,083
	>1,6	8,2	-9,86	5,25	-5,35
ОФВ ₁ , л	1,0—1,3	2,566	-1,566	2,333	-1,333
	1,3—1,6	4,1	-3,56	4,0	-3,5
	>1,6	6,5	-7,4	5,0	-5,1
ПОС, л/с	1,0—1,3	6,066	-3,926	6,0	-3,95
	1,3—1,6	8,233	-6,743	6,833	-5,033
	>1,6	13,35	-14,93	8,5	-7,7
МОС ₂₅ , л/с	1,0—1,3	5,166	-3,216	5,133	-3,273
	1,3—1,6	7,466	-6,206	6,2	-4,66
	>1,6	12,5	-14,26	8,05	-7,62
МОС ₅₀ , л/с	1,0—1,3	3,333	-1,933	3,2	-1,86
	1,3—1,6	5,566	-4,836	4,566	-3,636
	>1,6	8,0	-8,73	6,65	-6,97
МОС ₇₅ , л/с	1,0—1,3	1,666	-0,966	1,666	-0,966
	1,3—1,6	2,8	-2,44	2,333	-1,833
	>1,6	4,3	-4,84	3,5	-3,7
СОС _{25—75} , л/с	1,0—1,3	2,733	-1,533	2,533	-1,333
	1,3—1,6	5,133	-4,653	4,633	-4,063
	>1,6	7,2	-7,96	6,0	-6,25

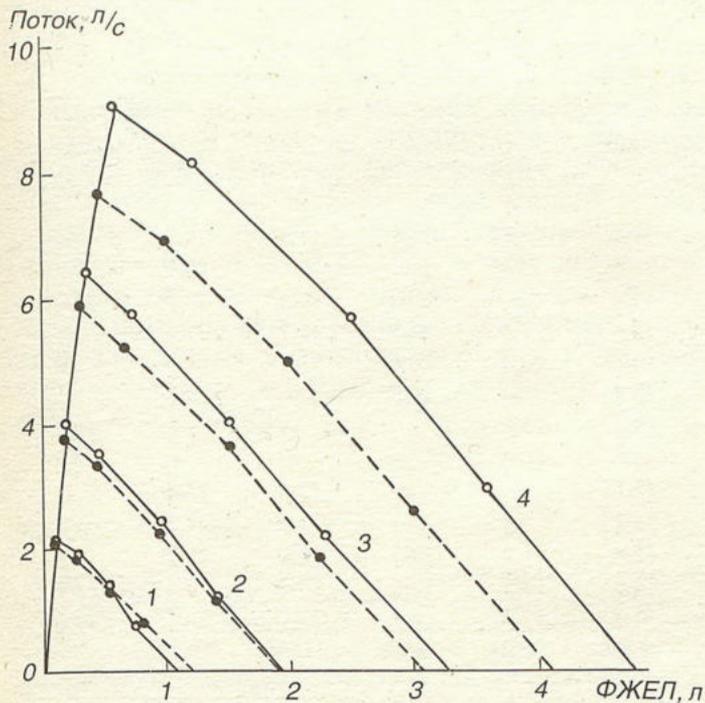
Примечание. Звездочка — K₁Рост (м)+K₂

Рис. 2. Должные кривые поток-объем, построенные по предлагаемым сводным формулам для детей: 1 — при росте 1 м, 2 — при росте 1,3 м, 3 — при росте 1,6 м, 4 — при росте 1,8 м. Пунктир — девочки, сплошная линия — мальчики.

“должные кривые поток-объем”, построенные по предлагаемым формулам для мальчиков и девочек при росте 1,0; 1,3; 1,6 и 1,8 м.

Сопоставление должных величин, получаемых с помощью предлагаемых формул, с должными величинами, рассчитанными на основе формул других авторов, показывают в общем хорошие результаты проведенного геометрического усреднения регрессий. Результаты та-

Таблица 1

Сопоставление должных величин МОС₅₀ (л/с), рассчитанных по формулам различных авторов

Литературный источник	Пол	Рост, м			
		1,0	1,3	1,6	1,8
[4]	М	1,62	2,60	4,18	5,73
	Д	1,62	2,60	4,18	5,73
[6]	М	1,39	2,24	3,62	4,99
	Д	1,39	2,24	3,62	4,99
[7]	М	—	2,25	3,58	4,60
	Д	—	2,20	3,40	4,10
[10]	М	1,09	2,10	3,51	4,70
	Д	1,06	2,21	3,98	5,54
[11]	М	1,56	2,45	3,87	5,25
	Д	1,40	2,34	3,92	5,23
[*]	М	1,40	2,40	4,07	5,67
	Д	1,34	2,30	3,67	5,00

Примечание. М—мальчики, Д—девочки (здесь и далее), Звездочка — предлагаемые формулы.

кого сопоставления для МОС₅₀ представлены в табл. 1. Построение графиков регрессий позволило критически оценить формулы отдельных авторов. Формулы И.С.Ширяевой и соавт. [4] и L.Solyman et al. [10] завышают некоторые параметры кривой поток-объем (ПОС, МОС₂₅) при больших значениях роста, особенно для девочек, поскольку формулы этих авторов не учитывают различий показателей, связанных с полом ребенка. Все доступные источники, предлагающие формулы должных величин для детей, не предусматривают стыковки своих формул с формулами взрослого человека на уровне 16—18 лет. Это приводит к тому, что реальная, непрерывная регрессия показателей прерывается, график регрессии на этом рубеже ломается. Очевидно, что применение не согласованных между собой формул должных величин для детей и взрослых приведет к тому, что переход от “детских” к “взрослым” формулам при достижении подростком 18 лет будет связан с ломкой всей характеристики функционального состояния аппарата вентиляции. Предлагаемые в настоящей работе формулы лишены этого недостатка (табл. 2).

Практическая оценка степени снижения показателей производится с помощью таблицы градаций

Сигма регрессии для показателей кривой поток—объем (% к должной величине) по данным различных авторов

Автор	Пол	Число наблюдений	Сигма регрессии							
			ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ПОС	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅	СОС _{25—75}
И.С.Ширяева и др. [4]	МД	98	12,6	11,9	11,4	17,6	16,2	17,9	25,4	18,8
F.Neukirch et al. [7]	М	247	11,1	13,2	11,6	—	16,6	20,5	25,5	19,7
	Д	230	12,1	12,7	14,4	—	18,9	20,3	23,8	23,3
A.Zapletal et al. [12]	М	39	14,3	—	12,8	17,8	22,8	15,2	16,6	—
	Д	26	10,8	—	13,1	20,6	23,6	15,8	21,4	—
A.Zapletal et al. [13,14]	МД	111	—	17,4	18,4	—	16,5	—	14,5	—
K.H.K.Hsu et al. [5]	М	338	—	13,0	13,0	18,0	—	—	—	26,0
	Д	382	—	14,0	14,0	18,0	—	—	—	28,0
G.Tessier et al. [11]	М	341	12,1	—	12,1	—	—	16,9	21,8	—
	Д	196	16,4	—	14,1	—	—	17,5	27,3	—
L.Solyman et al. [10]	МД	140	10,5	—	11,0	13,0	13,5	16,5	19,9	—
Наши данные	МД	188	12,7	11,6	14,0	15,2	17,4	23,3	27,4	23,9
Суммарная группа	МД	2336	12,6	13,3	13,3	17,0	17,2	17,3	23,6	24,5
Число случаев			1505	1593	2336	1201	1078	1505	1615	1483

отклонения от нормы. Для составления такой таблицы необходимо знать сигму регрессии показателя ($\sigma_{\text{рег.}}$) в группе, на базе которой выводилась формула. Зная $\sigma_{\text{рег.}}$, можно установить доверительные границы, за пределами которых находятся отклоняющиеся от нормы значения показателя. Значения в интервале $\pm 1\sigma_{\text{рег.}}$ принято считать нормальными. В интервале от $-1\sigma_{\text{рег.}}$ до $-1,64\sigma_{\text{рег.}}$ — условно нормальными, а превышающие $+1\sigma_{\text{рег.}}$ — превышающими норму [3].

При объединении нескольких выборок $\sigma_{\text{рег.}}$ суммарной группы ($\sigma_{\text{сумм.}}$) рассчитывается по формуле:

$$\sigma_{\text{сумм.}} = \sqrt{\frac{\sum (n_i - 1) \sigma_i^2 + \sum n_i (M_i - M_{\Sigma})^2}{\sum n_i - 1}}$$

где n_i — численность каждой объединяемой группы,

σ_i — сигма регрессии в каждой группе, M_i — среднее арифметическое в каждой группе, M_{Σ} — общее среднее арифметическое. Поскольку в нашем случае (при выражении $\sigma_{\text{рег.}}$ в % от должной величины) M_i и M_{Σ} равны 100%, формула упрощается:

$$\sigma_{\text{сумм.}} = \sqrt{\frac{\sum (n_i - 1) \sigma_i^2}{\sum n_i - 1}}$$

Рассчитанные по этой формуле значения $\sigma_{\text{сумм.}}$ для восьми показателей кривой поток—объем приводятся в табл.3.

Для оценки степени снижения показателей за границу условной нормы были использованы данные о повторяемости показателей кривой поток—объем [3]. В этой области объем каждой градации, как и у

Таблица 4

Градации нормальных значений и отклонения от нормы основных показателей кривой поток—объем (% к должной величине) для лиц моложе 18 лет

Градация	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Показатель	Больше нормы	Норма	Условная норма	Снижение						
				очень легкое	легкое	умеренное	значительное	весьма значительное	резкое	крайне резкое
ЖЕЛ	112,6	87,4	79,3	73,1	66,8	60,6	54,4	48,2	41,9	менее
ФЖЕЛ	113,3	86,7	78,1	72,9	67,6	62,4	57,2	52,0	46,7	—
ОФВ ₁	113,3	86,7	78,1	72,7	67,3	61,9	56,5	51,1	45,6	—
ПОС	117,0	83,0	72,0	63,5	54,9	46,4	37,8	29,3	20,8	—
МОС ₂₅	117,2	82,8	71,7	63,2	54,7	46,2	37,7	29,2	20,7	—
МОС ₅₀	117,3	82,7	71,5	61,3	51,1	40,9	30,7	20,5	10,3	—
МОС ₇₅	123,6	76,4	61,2	52,8	44,5	36,1	27,8	19,4	11,0	—
СОС _{25—75}	124,5	75,5	59,7	49,2	38,6	28,1	17,5	7,0	—	—

Примечание. Указанные в таблице числа обозначают нижнюю границу градации.

взрослых, составил 1,64σ повторяемости. Таким образом, таблица градации снижения показателей приобретает следующий вид (табл.4).

Предлагаемая система должных величин для лиц моложе 18 лет дополняет разработанную ранее систему аналогичных формул для взрослых [1] и составляет вместе с нею единую, согласованную систему должных величин. В комплексе с таблицей градаций снижения показателей система может применяться для компьютерного анализа кривой поток—объем в программах автоматизированной диагностики в практической работе врача-пульмонолога, проводящего функциональные исследования детских и подростковых контингентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А., Котегов Ю.М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей.— Л., 1986.
2. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С.5—20.
3. Клемент Р.Ф., Аганезова Е.С., Котегов Ю.М. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров кривой форсированного выдоха // Там же.— С.20—27.
4. Ширяева И.С., Савельев В.П., Марков Б.А., Переверзева Н.Ю. Должные величины кривой поток—объем форсированного выдоха у детей 6—16 лет // Вопр. охр. мат.— 1990.— № 9.— С.8—11.
5. Hsu K.N.K., Jenkins D.E., Hsi B.P. et al. Ventilatory function of normal children and young adults // J. Pediatr.— 1979.— Vol.95.— P.14—23.
6. Michaelson E.D., Watson H., Silvag A. et al. Pulmonary function in normal children // Bull. Eur. Physiopath. Respir.— 1978.— Vol.14.— P.525—550.
7. Neukirch F., Korobaeff M., Perdriset S. Courbe debit—volume chez des enfants et adolescents sains de 10 a 19 ans // Ibid.— 1982.— Vol.18.— P.725—741.
8. Pistelli G., Pasi A., Dalle Luche A., Giuniti C. Pulmonary volumes in children. II Normal values in female children 6 to 15 years old // Ibid.— 1978.— Vol.14.— P.513—523.
9. Polgar G., Weng T.R. The functional development of the respiratory system // Am. Rev. Respir. Dis.— 1979.— Vol.120.— P.625—695.
10. Solymar L., Aronsson P.H., Bake B., Bjure J. Nitrogen single breath test, flow-volume curves and spirometry in healthy children 7—18 years of age // Eur. J. Respir. Dis.— 1980.— Vol.61.— P.275—286.
11. Tessier J.F., Freour J.P., Bernadou M. et al. Abaques des valeurs normales des debits maximaux expiratoires chez l'enfant et adolescents sains etablis par courbe debitvolume // Rev. Fr. Mal. Respir.— 1980.— Vol.8.— P.297—306.
12. Zapletal A., Motoyama E.K., Van de Woesteijne K.P. et al. Maximum expiratory flow-volume curves and airway conductance in children and adolescents // J. Appl. Physiol.— 1969.— Vol.26.— P.308—316.
13. Zapletal A., Samanek M. Maximalni vydechovne rychlosti a "rosepsany" usilovny vydech kapacity // Cas. Lek. Ces.— 1974.— Vol.113.— P.1225—1232.
14. Zapletal A., Paul T., Samanek M. Normalni hodnoty statickych plinich objemu a ventilace u deti a mladistvych // Cs. Pediatr.— 1976.— Vol.31.— P.532—539.

Поступила 15.02.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.2—002.1—092

В.Г.Новожинов, Н.М.Коломоец, М.А.Белоногов, Н.С.Попова

ХАРАКТЕР И ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Кафедра военно-полевой терапии Военно-медицинского факультета при ЦИУВ, ГКБ № 29,
г.Москва

THE CHARACTER AND INTERRELATION OF PEROXIDE LIPID OXIDATION CHANGES AND IMMUNE PROFILE IN PATIENTS WITH ACUTE PNEUMONIA

V.G.Novozhenov, N.M.Kolomoetz, M.A.Belonogov, N.S.Popova

S u m m a r y

The character and connection between changes of peroxide lipid oxidation and immune profile were studied in 325 patients with acute pneumonia in different courses of the disease. It was found that inflammatory process in pulmonary tissue was accompanied with expressed intensification of peroxide lipid oxidation processes, with the decrease of the antiperoxide protection level, and immunodeficiency state formation. The most expressed secondary immunodeficiency corresponded to the highest peroxide lipid oxidation level and the considerable decrease of antiperoxide protection. The author presumed that peroxide lipid oxidation processes and connected changes of peroxide protection lead to universal membrane pathology during the abundance of the primary factor and the lack of the latter are the most common mechanisms of the inflammation in the lung tissue. The authors suppose that

the study of the peroxide lipid oxidation character in connection with changes of other organs and systems allows to outlying the essence of pathological process in the pulmonary tissue, to estimate mechanisms of reparation (the sanogenesis) of the morphological structure and the function of the lung, and to elaborate measures for correction of the revealed dysfunction.

Резюме

У 325 больных острой пневмонией изучены характер и взаимосвязь изменений перекисного окисления липидов (ПОЛ) и иммунитета при различном течении острой пневмонии. Обнаружено, что воспалительный процесс в легочной ткани сопровождается выраженной интенсификацией процессов ПОЛ, снижением уровня антиоксидантной защиты (АОЗ) и формированием иммунодефицитного состояния. Наиболее высокому уровню ПОЛ и значительному снижению мощности АОЗ соответствует и наиболее значительный вторичный иммунодефицит. Авторами высказано предположение, что наиболее общим механизмом развития воспаления в легочной ткани являются процессы ПОЛ и сопряженные с ними изменения АОЗ, вызывающие при избыточности первого и недостаточности второго формирование универсальной мембранной патологии. Авторы полагают, что изучение характера ПОЛ во взаимосвязи с изменениями других органов и систем позволит глубже проникнуть в суть патологического процесса в легочной ткани, оценить механизмы восстановления (саногенеза) морфологической структуры и функции легких, разработать мероприятия по коррекции выявленных нарушений.

Острая пневмония относится к заболеваниям, в изучении этиологии, патогенеза, разработке методов лечения которых достигнуты определенные успехи. Тем не менее, до настоящего времени не удается добиваться дальнейшего снижения уровня временной нетрудоспособности и летальности, частоты исхода в пневмофиброз при этом заболевании, несмотря на применение современных антибактериальных средств [7]. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости применения новых методических подходов в изучении патогенетических механизмов, имеющих важное значение в формировании предрасположенности и влияющих на клиническое течение и исход заболевания.

Предпринятые в разные годы попытки выделить какой-то один ведущий механизм развития острой пневмонии (ОП) не увенчались успехом. В настоящее время получены доказательства участия процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в формировании бронхолегочной патологии. В то же время конкретные механизмы повреждающего действия ПОЛ на системы защиты дыхательных путей, и прежде всего системный иммунитет, изучены недостаточно. В связи с этим в задачу нашего исследования входило изучение характера и взаимосвязи изменений перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы (АОС) и иммунитета у больных острой пневмонией в зависимости от клинического течения и исхода заболевания.

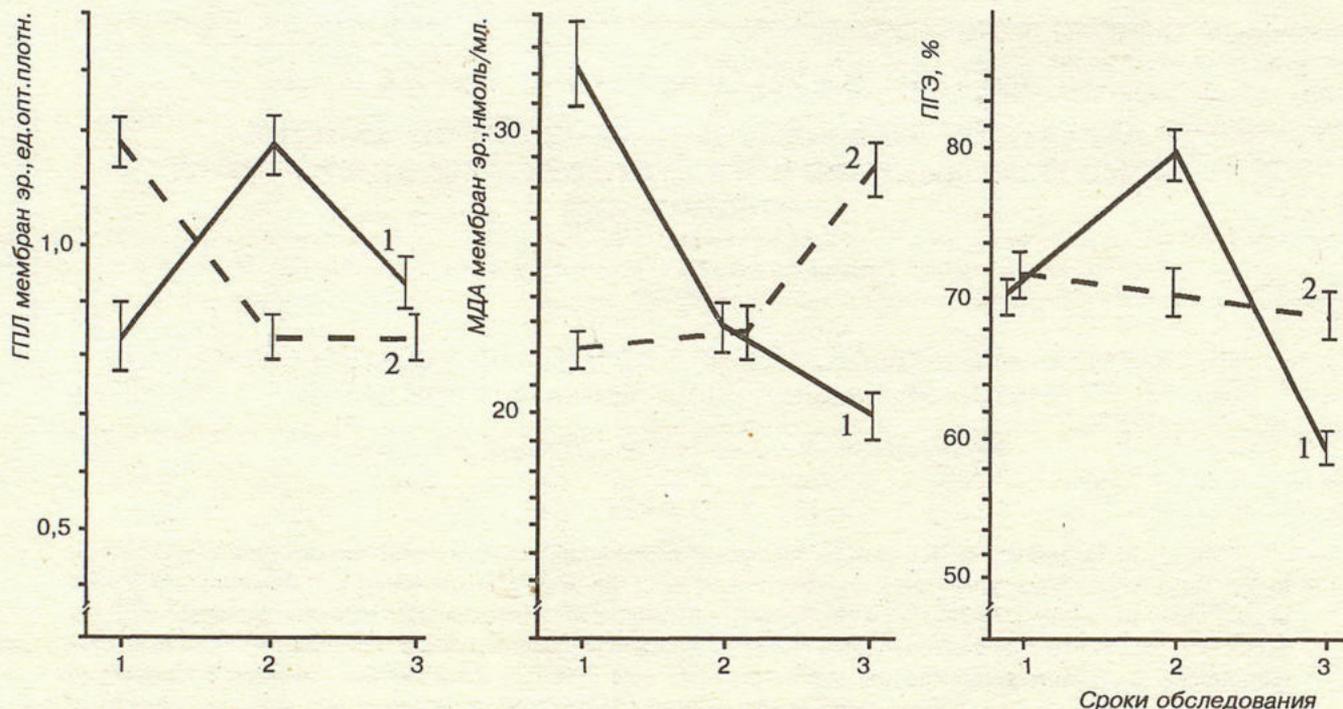


Рис. 1. Характер изменений уровня ПОЛ у больных острой пневмонией с различным течением.

Здесь и на рис. 2, 3: 1 — больные острой пневмонией типичного течения, 2 — больные острой пневмонией затяжного течения с исходом в пневмофиброз.

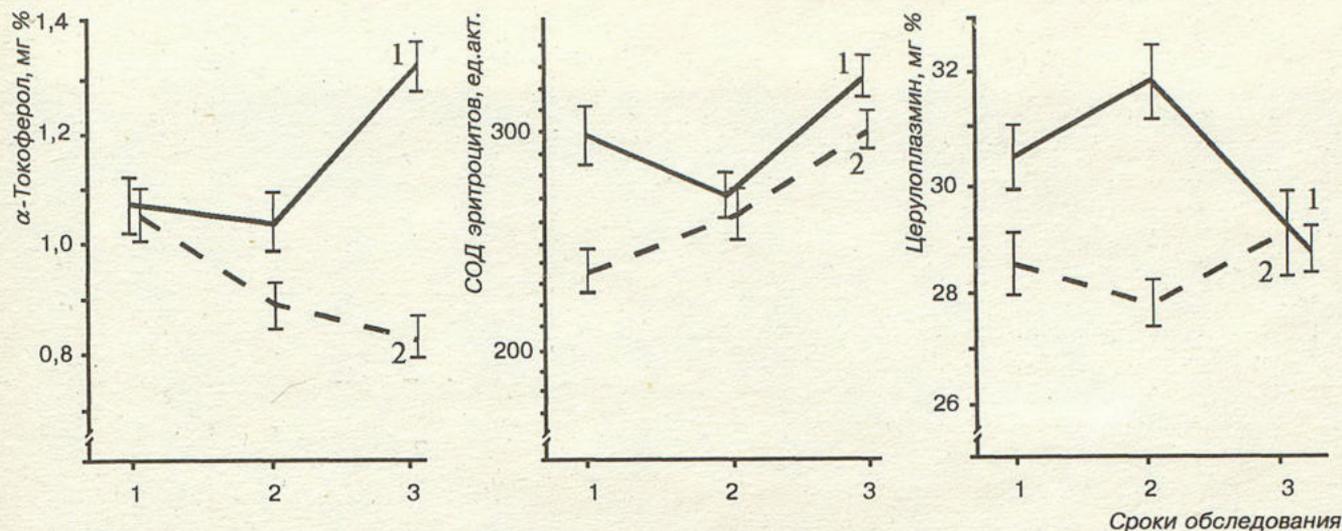


Рис.2. Изменения показателей антиоксидантной системы у больных острой пневмонией с различным течением.

Обследовано 325 больных в возрасте 19—48 лет (мужчин 260, женщин 65). Интенсивность ПОЛ и состояние АОС оценивали по количеству гидроперекисей липидов (ГПЛ) и малонового диальдегида в мембранах эритроцитов, концентрации церулоплазмينا (ЦП) альфа-токоферола (α -ТФ) в плазме крови, активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Степень повреждения клеточных мембран определяли при помощи перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ). Изменения иммунитета оценивали по количеству Е-, ЕАС-, ауто-РОК, уровню спонтанной и стимулированной ФГА пролиферативной активности лимфоцитов, соотношению их хелперной и супрессорной активности, концентрации иммуноглобулинов А, М, G.

Наши исследования показали, что различные по клиническому течению и исходам пневмонии отличаются и по характеру реакций ПОЛ. У больных ОП с полным разрешением (1-я группа) характерным было умеренное повышение уровня ПОЛ на 1—5-е и, в большей степени, на 11—15-е сутки заболевания с последующим значительным (не достигающим, однако, показателей здоровых людей) снижением в периоде выздоровления (рис.1).

У больных острой пневмонией затяжного течения с исходом в пневмофиброз (2-я группа) интенсивность ПОЛ в остром периоде превышала показатели как здоровых людей, так и больных 1-й группы. Некоторое снижение ее отмечалось на 11—15-е сутки, но в периоде выздоровления интенсивность перекисидации липидов вновь повышалась, существенно превышая показатели больных пневмонией типичного течения. То есть, в данном случае формировался новый стационарный уровень ПОЛ, что представляется нам весьма важным моментом в патогенезе острой пневмонии.

Изменения показателей АОС, как свидетельствуют результаты проведенных нами исследований (рис.2), также тесно связаны с клиническим течением пневмонии. В острой фазе ОП содержание α -ТФ плазмы в обеих группах больных было достоверно ($p < 0,05$) ниже показателей здоровых людей, но не отличалось друг от друга. С 11—15-х суток заболевания характер

изменений концентрации α -ТФ в сравниваемых группах существенно менялся: У больных 1-й группы в этом периоде содержание α -ТФ практически не изменялось по сравнению с острой фазой, а к моменту выздоровления достигало 75% показателей здоровых людей. Во 2-й группе на 11—15-й день болезни определялось снижение уровня α -ТФ до 59%, а к моменту разрешения пневмонии — до 49% средних показателей здоровых доноров, достоверно ($p < 0,05$) отличаясь от уровня больных 1-й группы.

Активность СОД эритроцитов в 1-й группе больных как в острой фазе, так и в периоде разрешения заболевания значительно ($p < 0,05$) превышала средние значения здоровых доноров и больных 2-й группы. Содержание основного антирадикального антиоксиданта плазмы церулоплазмينا в начале болезни у больных 1-й группы превышало ($p < 0,05$) показатели больных 2-й группы. На 11—15-й день болезни у больных острой пневмонией типичного течения его концентрация существенно возрастала, в то время как у больных ОП затяжного течения снижалась до значений контрольной группы. В периоде разрешения уровень церулоплазмينا в обеих группах не отличался от показателей здоровых доноров.

Значительное повышение степени ПГЭ в острой фазе в обеих группах больных свидетельствовало об изменении структуры мембран эритроцитов. На 11—15-е сутки у больных 1-й группы обнаруживалось дальнейшее повышение уровня гемолиза эритроцитов и значительное его снижение в периоде разрешения. У больных 2-й группы на всем протяжении заболевания ПГЭ сохранялся на высоком уровне, что указывало на сохранение выраженной дезорганизации мембран клеток.

Из представленных данных видно, что разные клинические формы пневмоний не отличаются по характеру изменений показателей АОС. У больных 1-й группы изменения АОС можно считать адекватными, способствующими оптимальному течению и полному разрешению острой пневмонии. У больных 2-й группы развивается антиоксидантная недостаточность, созда-

вая условия для чрезмерного усиления ПОЛ и осложненного течения заболевания.

Изучение изменений иммунитета показало, что в острой фазе пневмонии (1—5-е сутки) наблюдается достоверное ($p < 0,05$) снижение количества Е-РОК, наиболее выраженное во 2-й группе больных. Количество ауто-РОК в остром периоде заболевания в 1-й группе больных не отличалось от здоровых людей, в то время как у больных 2-й группы оно было достоверно ниже показателей контроля и больных 1-й группы.

Проводя определение пролиферативной активности лимфоцитов (спонтанной и стимулированной ФГА), мы обнаружили, что включение Н-тимидина в обеих группах в острой фазе колебалось около средних значений здоровых людей. Изучение хелперной и супрессорной активности лимфоцитов выявило у больных 2-й группы нарушение регуляторных функций клеток с преобладанием супрессорного эффекта.

При изучении изменений показателей Т-иммунитета под влиянием проводимой терапии отмечено, что у больных 1-й группы содержание Е-РОК к моменту полного исчезновения клинико-рентгенологических признаков заболевания полностью восстановилось, значительно возросло количество ауто-РОК, составляя 180% показателей здоровых доноров. У больных 2-й группы абсолютное число Е-РОК возрастало, но не достигало показателей здоровых людей. Содержание ауто-РОК восстанавливалось полностью.

Стимулированная ФГА пролиферативная активность лимфоцитов в фазе разрешения в обеих группах существенно не различалась. В большей степени отличались показатели спонтанной пролиферации: у больных 1-й группы уровень ее составил 163% показателей острой фазы, в то время как у больных 2-й группы — 122%. Соотношение хелперной и супрессорной активности лимфоцитов больных 1-й группы под влиянием проведенного лечения приближалось к показателям здоровых людей. У больных 2-й группы сохранялось преобладание супрессорного эффекта.

Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови изменялось следующим образом (рис.3). У больных

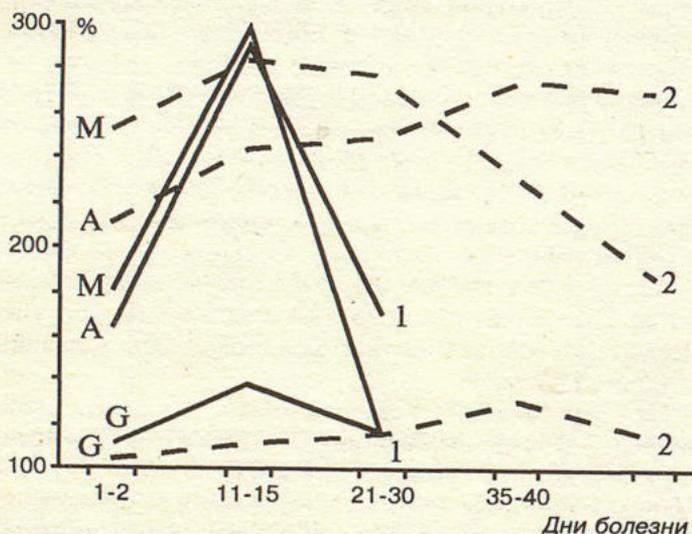


Рис.3. Динамика показателей концентрации иммуноглобулинов у больных острой пневмонией с различным течением.

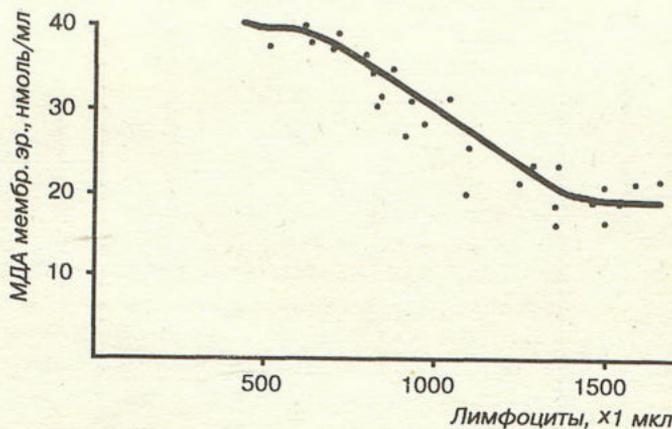


Рис.4. Характер взаимосвязи между показателями иммунитета и уровнем ПОЛ у больных острой пневмонией.

пневмонией типичного течения в острой фазе заболевания уровень иммуноглобулинов повышался умеренно, составляя для IgA — 161%, IgM — 180%, IgG — 112% показателей здоровых людей. На 11—15-й день заболевания отмечался наиболее высокий подъем, составивший для IgA — 282%, IgM — 290%, IgG — 138%. Перед выпиской из стационара у них отмечалось достоверное снижение содержания иммуноглобулинов (для IgA — 166%, IgM — 116%, IgG — 119% показателей здоровых доноров). У больных пневмонией затяжного течения, с исходом у части из них в пневмофиброз содержание IgA и IgM составляло 211% и 252% уровня контрольной группы, превышая показатели больных 1-й группы. Повышение IgG было недостоверным по отношению к здоровым донорам и ниже уровня больных типичной пневмонией. К моменту разрешения пневмонии концентрация иммуноглобулинов А и М сохранялась у больных 2-й группы на высоком уровне.

Таким образом, у больных острой пневмонией выявлены изменения иммунитета, выразившиеся в нарушении эффекторных и регуляторных функций Т-лимфоцитов, и зависимость их от фазы, клинического течения и исхода заболевания. Изменения гуморального иммунитета характеризовались увеличением содержания иммуноглобулинов. При этом у больных 1-й группы максимальное повышение концентрации иммуноглобулинов основных классов определялось на 11—15-е сутки с последующим снижением. Во 2-й группе больных изменения характеризовались значительной и длительной гипериммуноглобулинемией А и М.

Сопоставление показателей ПОЛ, АОС и иммунитета указывало на наличие тесной взаимосвязи между ними. Наиболее значительное снижение количества Е-РОК наблюдалось нами у больных с самыми высокими показателями ПОЛ и низкими АОС (рис.4). Обращало на себя внимание то, что характер зависимости между количеством Е-РОК и уровнем МДА выражался S-образной кривой. Линейная часть, определяющая область адекватного функционирования клеток иммунной системы, отмечается лишь на небольшом участке кривой. Часть кривой справа харак-

теризует взаимоотношения между уровнем ПОЛ и состоянием иммунной защиты, присущие здоровым людям. Чрезмерное усиление ПОЛ (левая часть кривой) вызывает такие изменения состояния мембран, которые приводят к значительным нарушениям кооперативного взаимодействия иммунокомпетентных клеток и к развитию иммунодефицитных состояний.

Известно, что Т-лимфоциты высокочувствительны к реактивным метаболитам кислорода (РМК) и продуктам реакций ПОЛ [3,10]. В этой связи можно объяснить уменьшение количества Е-лимфоцитов не только перераспределением в результате стресса [4], но и их гибелью вследствие токсического действия РМК и продуктов ПОЛ, а также нарушениями синтеза, экспрессии и выявления Е-рецепторов на лимфоцитах. На наш взгляд, это является важным моментом (помимо изменения функции мембран), объясняющим незначительное действие иммуномодуляторов у больных с тяжелыми инфекционными заболеваниями, в том числе пневмониями, а также при травмах и заболеваниях в условиях хронического стресса.

Сопоставление показателей спонтанной пролиферативной активности лимфоцитов с содержанием МДА в мембранах эритроцитов выявило обратную зависимость между ними. Можно полагать, что продукты ПОЛ, изменяя состояние мембран иммунокомпетентных клеток и их функциональную активность, определенным образом регулируют выделение факторов, влияющих на пролиферацию Т-лимфоцитов [5]. Кроме того, изменяя митотическую активность клеток [2], продукты ПОЛ могут определять и число Е-, ауто-РОК. Видимо, этим можно объяснить отсутствие полного восстановления количества Т-РОК у больных пневмонией затяжного течения. У этих больных, как показали наши исследования, уровень ПОЛ (превышающий в острой фазе показатели больных пневмонией типичного течения) после снижения на 11—15-е сутки вновь повышался и “застывал” на высоком уровне, в 6—8 раз превышающем показатели здоровых людей.

Сопоставление уровня липидной перекисидации с хелперной и супрессорной активностью лимфоцитов показало, что наиболее выраженный супрессорный эффект обнаруживался у больных с высоким уровнем ПОЛ. Конкретные механизмы супрессии иммунного ответа продуктами ПОЛ еще не ясны, хотя некоторые исследователи указывают на возможную роль образующихся из арахидоновой кислоты простагландинов и лейкотриенов. В пользу предположения о супрессорной роли реакций ПОЛ свидетельствуют данные литературы об иммуномодулирующем действии некоторых антиоксидантов [1,6].

Вероятно, высокий уровень гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в мембранах иммунокомпетентных клеток является также причиной нарушения переключения синтеза иммуноглобулинов. Это может осуществляться за счет или изменения времени действия сигнала, идущего с поверхности клетки, или удаления стимулирующего агента (рецептора) с клеточной мембраны, или за счет уменьшения возмож-

ности образования области с максимальной плотностью рецепторов [8,9].

Судя по полученным данным, основная часть воспалительного процесса формируется до явных клинических проявлений, о чем свидетельствует высокий уровень ПОЛ, выраженные изменения АОС и иммунитета, выявленные уже в первые сутки заболевания. При этом интенсификация ПОЛ предшествует активации иммунитета. В этом периоде заболевания по динамике показателей ПОЛ можно выделить две основные клинические группы, различающиеся в дальнейшем по клиническому течению и исходам.

В 1-й группе, в которой пневмония протекала с полным клинико-рентгенологическим разрешением в сроки 3—4 недели, интенсивность процессов ПОЛ не выходила из под контроля АОС. В целом это создавало условия для оптимального ответа иммунной системы на воздействие инфекционного агента. В группе больных пневмонией затяжного течения, с исходом легочного воспаления у части из них в пневмофиброз, интенсивность ПОЛ значительно превышала возможности антиоксидантной системы, выходила на более высокий уровень, который становился стационарным на фоне истощения основных компонентов АОС, с сохранением структурных и функциональных повреждений клеточных и внутриклеточных мембран.

У больных изменялись регуляторные и эффекторные функции лимфоцитов, возникала разбалансированность синтеза иммуноглобулинов, условия для усиления фиброгенеза, поддержания изменений деятельности других органов и систем.

Таким образом, результаты исследования показали, что легочное воспаление протекает со значительной интенсификацией процессов ПОЛ, изменением состояния АОС и иммунитета. Анализ полученных данных привел нас к заключению, что наиболее общим механизмом развития воспалительного процесса в легочной ткани является ПОЛ и сопряженные с ним изменения АОС, вызывающие при избыточности первого и недостаточности второго развитие универсальной мембранной патологии. Известно, что ПОЛ является филогенетически более старой системой поддержания гомеостаза, чем АОС и иммунитет. Подобное обстоятельство обуславливает возможность более быстрого истощения АОС с нарушением функций гомеостатических систем организма, включая иммунную, формирования условий для развития фибротических процессов, нарушения деятельности других органов.

Отсюда видно, что изучение характера изменений ПОЛ у больных пневмонией во взаимосвязи с изменениями других органов и систем позволит глубже проникнуть в суть воспалительного процесса в легочной ткани и реакции макроорганизма на воспаление, оценить механизмы восстановления (саногенеза) морфологической структуры и функций легких, других органов и систем больного.

В качестве перспективного направления исследований следует также указать на изучение влияния антиоксидантов и их сочетаний на различные функции клеток и

систем и оценку их эффективности в комплексной терапии неспецифических заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонина Г.Б., Брюзгина Г.С., Кравченко Э.Я. // Биоантиоксидант: Тезисы докладов 3-й Всесоюзной конф.— Черногоровка, 1989.— Т.2— С.46—47.
2. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Бурлакова Е.Б., Алесенко А.И., Молочкина Е.М. и др.— М.: Наука, 1975.
3. Дин Р. Процессы распада в клетке: Пер. с англ.— М., 1981.
4. Добровинская О.Р., Корыстов Ю.Н., Шапошникова В.В. и др. // Иммунология.— 1989.— № 2.— С.41—43.

5. Зимин Ю.И. Стресс: иммунологические аспекты.— М., 1983.— С.41—43.
6. Лесков В.П., Дьяков Г.Н., Чередеев А.Н. и др. // Докл. АН СССР.— 1981.— Т.258, № 5.— С.1255—1258.
7. Новоженев В.Г., Ермаков Е.В., Филимонов П.А., Коломоец Н.М. // Биоантиоксидант. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конф.— Черногоровка, 1986.— С.79.
8. Чучалин А.Г., Ноников Е.В. // Клин. мед.— 1991.— № 1.— С.71—74.
9. Hollenberg M.D. //Experientia.— 1986.— Vol.42, № 7.— P.718—722.
10. Starke P.E., Farber J.L. // J. Biol. Chem.— 1985.— Vol.260, № 18.— P.10099—10104.

Поступила 21.10.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.233-002.2-07:[616-008.939.15+616.155.33-008.831]-074

Ю.Д.Шакалите, Л.Д.Сидорова, А.С.Логвиненко, П.О.Кузнецов

АКТИВНОСТЬ ХОЛЕСТЕРОЛЭСТЕРАЗЫ МОНОЦИТОВ КРОВИ И ДИНАМИКА ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Кафедра внутренних болезней для субординаторов лечебного факультета Новосибирского медицинского института

THE CHOLESTEROLESTERASE ACTIVITY OF BLOOD MONOCYTES AND LIPID PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS (CB)

Y.D.Shakalite, L.D.Sidorova, A.S.Longunenko, P.O.Kusnetsov

S u m m a r y

75 conventionally healthy persons and 91 males with CB aged from 20 to 49 years were examined. The patients were divided into groups in relations to the disease duration and the bronchitis entity. The cholesterolesterase activity of blood monocytes was determined by the method of Brecher P. et al., and the content of common cholesterine, triglycerides, cholesterine of high dencity lipoproteids was evaluated with autoanalyser AA-P of "Technicon".

The study revealed that in patients with CB with the increase of the disease duration the activity of cholesterolesterase of blood monocytes was diminished significantly in comparison with the control group. In that time the clinico-morphological entity of CB did not influenced essentially on the ehzyme activity change. In patients with the high clinicolaboratorial activity of the disease the activity of cholesterolesterase was increased significantly during the sharp decrease of the common cholesterol level while the enzyme activity and common cholesterol concentration were diminished in subjects with the similar clinics though without the laboratorial changes.

Резюме

Обследовано 75 практически здоровых лиц и 91 больной хроническим бронхитом мужчины в возрасте 20—49 лет. Больные разделены на группы в зависимости от давности заболевания, варианта бронхита. Активность холестеролэстеразы моноцитов крови определяли методом P.Brecher et al., а содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности — на автоанализаторе АА-П фирмы "Technicon".

При исследовании было выявлено, что у больных хроническим бронхитом с увеличением давности заболевания активность холестеролэстеразы моноцитов крови достоверно снижена по сравнению с контрольной группой. При этом клинико-морфологический вариант хронического бронхита не оказывал существенного влияния на изменение активности фермента. У больных с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания активность холестеролэстеразы была достоверно повышена при резком снижении уровня общего холестерина, в то время как у лиц со сходной клинической картиной, но без изменения лабораторных показателей активность фермента и концентрация общего холестерина были снижены.

В последнее время значительную роль в патогенезе хронического бронхита отводят сурфактантной системе легких и альвеолярным макрофагам появление которых в легочной ткани отражает интенсивность местных защитных механизмов [1].

Известно, что утилизация сурфактантного комплекса осуществляется с помощью фагоцитирующих альвеолярных макрофагов. При функциональной недостаточности в ответ на избыточную продукцию сурфактанта происходит накопление в альвеолах фосфолипидного материала (альвеолярный липопро-теиноз) [2]. При этом большое функциональное значение имеют нейтральные липиды, обеспечивающие физиологические реакции сурфактантной системе легких. Так, например, холестерин (ХС) и его эфиры обеспечивают функцию липидного биослоя мембраны, и нарушение соотношения, в особенности их увеличение в экспирате, рассматривается как процесс дестабилизации структур сурфактанта и ведет к хронизации патологического процесса в легких [4].

Наряду со всесторонним изучением липидов и липо-протеидов крови у больных хроническими заболеваниями легких имеет большое значение определение активности липолитических систем, в первую очередь холестеролэстеразы (ХЭ). Активность ее выявляется не только в поджелудочной железе, но и в макрофагах легких, в моноцитах крови.

Динамика активности ХЭ моноцитов крови с одновременным определением основных липидных фракций сыворотки крови у больных хроническим бронхитом отражает не только патологический процесс в легочной ткани, но и может служить одним из диагностических критериев для раннего выявления данной патологии.

В задачу нашего исследования входило изучение активности ХЭ моноцитов крови и липидных показателей у здоровых и больных хроническим бронхитом.

Обследован 91 больной хроническим бронхитом мужчина в возрасте 20—49 лет с длительностью заболевания от года до нескольких лет. Контрольную группу составили 75 практически здоровых лиц такого же возраста. Больным проводилось комплексное лечение антибактериальными, бронхолитическими, отхаркивающими средствами, применялись физиотерапевтические процедуры. Наблюдаемые больные были разделены на группы: 1-я — больные с необструктивным бронхитом (45 человек); 2-я — больные с обструктивным бронхитом (46 человек). Дыхательная недостаточность отсутствовала у 30 больных, I степени была у 38 больных; II степени — у 23. У 6 больных заболевание осложнилось развитием легочной гипертензии, у 11 человек — легочно-сердечной недостаточностью I—II ст. У 59 больных отмечалось развитие пневмосклероза и эмфиземы легких.

Изучение активности ХЭ моноцитов крови проводилось у больных в зависимости от давности заболевания, варианта хронического бронхита. Отдельно была выделена группа больных, у которых обострение хронического бронхита сопровождалось лихорадкой, общей интоксикацией, повышением показателей острофазовых проб в крови. Изменение активности

фермента в этой подгруппе сравнивалось со значением активности у больных со сходной клиникой заболевания, но без реакции со стороны периферической крови.

Уровень общего ХС, триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли с помощью автоанализатора АА-П фирмы "Technicon" на базе лаборатории клинической биохимии Института терапии РАМН. Все исследования выполнены в соответствии с методическими рекомендациями лаборатории популяционных исследований Института профилактики неинфекционных заболеваний Всесоюзного центра профилактической медицины при МЗ РФ и Центра стандартизации липидных исследований при ВОЗ в Праге.

Кровь для биохимического исследования брали вакуумированными пробирками из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания в 1-е сутки пребывания больных в стационаре. В качестве стабилизатора использовали раствор — трилон Б. Моноциты выделяли в градиенте плотности верографин — фиколл. Активность ХЭ измеряли методом P. Вrecher et al. [8], адаптированным для определения активности фермента в гомогенате мононуклеарной смеси. Гидролазную активность мононуклеарной смеси определяли после механического разрушения клеток тefлоновым пестиком. Концентрацию белка измеряли методом Lowry.

Исследуемая система состояла из: 0,1 мл 0,2 М ацетатного буфера (рН 4,2); 0,2 мл гомогената мононуклеарных клеток, содержащих 0,1 г/л белка; 0,03 мл фосфолипидных везикул. Смесь инкубировали 2 часа при 37°C и постоянном встряхивании. Далее образцы экстрагировали, добавляя 3 мл смеси бензол—хромформ—метанол в объемном отношении 1:0,5:1,2 в 0,1 М растворе олеиновой кислоты, после чего добавляли 0,6 мл 0,3 М р-ра едкого натра, энергично встряхивали 20 с, центрифугировали при 800 г в течение 10 минут. Затем 0,5 мл верхней фазы, содержащей свободную олеиновую кислоту, добавляли в 10 мл сцинтилляционной смеси. Радиоактивность измеряли на счетчике "Mark-43". Активность ХЭ выражали в наномолях освобожденной олеиновой кислоты на 1 мг белка за 1 час.

Содержание основных липидных компонентов сыворотки крови у здоровых лиц в зависимости от возраста (табл. 1) в наших исследованиях в основном совпадает с данными других исследователей [6]. Так, например, содержание ХС у здоровых мужчин с возрастом увеличивается, тогда как количество ХС ЛПВП снижается.

Активность ХЭ моноцитов крови с возрастом увеличивается, достигая максимума у 40—49-летних, что не отличается от литературных данных [7].

У больных хроническим бронхитом активность фермента снижена по сравнению с контрольной группой. При этом если в возрастных группах 20—29 лет и 30—39 лет намечается только тенденция к снижению, то у 40—49-летних отмечено достоверное снижение активности ($p < 0,05$). Следует отметить, что у больных с обструктивным и необструктивным бронхитом

Активность холестеролэстеразы моноцитов и липиды крови у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц ($x \pm m$)

Возрастные группы, лет	n	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ХС ЛПВП, мг %	ТГ, мг %
<i>Контрольная группа</i>					
20—29	25	165,0±4,2	190,0±2,1	49,0±0,8	91,0±2,7
30—39	25	180,0±4,7	205,0±2,0	47,0±0,7	100,0±2,4
40—49	25	215,0±4,3	215,0±2,4	46,0±0,6	115,0±2,3
<i>Больные необструктивным бронхитом</i>					
20—29	15	175,0±5,0	160,0±2,5*	44,0±0,6	115,0±3,4*
30—39	18	185,0±5,4	175,0±2,0*	49,0±0,8	118,0±3,6*
40—49	13	180,0±6,1*	200,0±2,3	47,0±0,7	128,0±3,0
<i>Больные обструктивным бронхитом</i>					
30—39	11	181,0±5,3	150,0±2,5*	42,0±0,7	122,0±3,4*
40—49	34	179,0±3,9*	175,0±3,0*	46,0±0,4	126,0±3,2*

Примечание. Звездочка — отличия от показателей контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

достоверных различий в активности ХЭ моноцитов крови не выявлено, что свидетельствует об отсутствии связи клинико-морфологического варианта бронхита и активности этого фермента.

Имеются достоверные отличия в содержании ХС сыворотки крови у больных хроническим бронхитом во всех возрастных группах, что также совпадает с данными других исследователей [5]. Независимо от клинической формы заболевания, концентрация общего ХС сыворотки крови снижена ($p < 0,05$). Содержание триглицеридов крови у большинства больных оказалось повышенным. Снижение уровня ХС у больных хроническим бронхитом может быть связано с уменьшением его синтеза в тканях [3], а также являться результатом понижения активности ХЭ моноцитов крови, катализирующей обратимую реакцию гидролиза сложных эфиров ХС и высших жирных кислот.

У больных хроническим бронхитом с высокой активностью патологического процесса по клинико-лабораторным данным активность ХЭ моноцитов крови была достоверно повышена при резком снижении концентрации общего ХС, тогда как уровень ХС ЛПВП не отличался от контрольной группы. В то же время у лиц с клиническими признаками активности заболевания, но без изменений лабораторных показателей активность фермента снижалась (табл.2).

С увеличением давности заболевания падала активность ХЭ моноцитов крови (табл.3) с незначительным снижением концентрации общего ХС и повышением содержания триглицеридов.

Выявленные изменения активности липолитического фермента и липидных показателей, по-видимому, отражают нарушения равновесия в составе липидов и сурфактанта. Это может способствовать нарушению растяжимости легких, что в свою очередь поддерживает расстройство функции внешнего дыхания и газообмена (гипоксия, гиперкапния). Гипоксия усугубляет нарушения липидного обмена, которые вновь влияют на разрушение липидного биослоя мембраны альвеол и способствуют уменьшению выработки сурфактанта.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. У больных ХБ с увеличением давности заболевания отмечалось достоверное снижение активности холестеролэстеразы моноцитов крови. При этом клинико-морфологический вариант хронического бронхита не оказывал существенного влияния на изменение активности фермента.

2. У больных с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания активность ХЭ достоверно была повышена при резком снижении уровня общего холестерина, в то время как у лиц со сходной кли-

Таблица 2

Активность холестеролэстеразы моноцитов крови и липидные показатели у больных хроническим бронхитом в зависимости от активности процесса ($x \pm m$)

Группы обследованных	Возраст больных, лет	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %
С минимальной степенью активности в крови (n=10)	30—39	173,0±8,4	186,0±2,3*	121,0±3,5*
	40—49	173,0±6,7	170,0±2,7	106,0±3,0
С высокой степенью активности в крови (n=10)	30—39	215,0±7,1	157,0±2,4*	153,0±4,0*
	40—49	227,0±7,0	169,0±3,0	107,0±3,5

Примечание. Звездочка — отличия от показателей больных другой группы того же возраста достоверны ($p < 0,01$).

Активность холестеролэстеразы моноцитов и липиды крови у больных хроническим бронхитом в зависимости от давности заболевания ($\bar{x} \pm m$)

Возрастные группы, лет	Длительность заболевания до 5 лет			Длительность заболевания более 5 лет		
	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %
20—29 (n=15)	135,0±4,9*	187,0±3,0	90,0±3,1	160,0±3,1	190,0±3,3	115,0±4,0
30—39 (n=29)	180,0±3,4	198,0±2,7	98,0±3,1	165,0±3,2*	196,0±3,1	126,0±3,7*
40—49 (n=47)	185,0±4,0	214,0±2,1	108,0±9,1	160,0±3,1*	205,0±3,4	138,0±4,1*

Примечание. Звездочка — отличия от показателей контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

нической картиной, но без изменения лабораторных показателей, активность фермента и концентрация общего ХС были снижены.

Таким образом, данные о снижении активности холестеролэстеразы моноцитов крови у больных хроническим бронхитом являются не только вспомогательным диагностическим критерием для определения активности патологического процесса в легких, но и открывают новые подходы к изучению патогенеза хронизации бронхита и оценки прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А., Петраков Д.Ф., Сергеев В.А. // Клин. мед.— 1988.— № 3.— С.28—31.
2. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких.— М.: Медицина, 1990.

3. Гельфер Л.Ф., Каторкина Л.И. и др. // Сов. мед.— 1987.— № 8.— С.8—10.
4. Гельцер Б.И., Хасина М.А., Собина А.И. // Тер. арх.— 1990.— № 12.— С.20—23.
5. Камышников В.С. Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.
6. Филимонова Т.А. Основные липидные компоненты крови и их популяционные нормативы взрослого городского населения Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Новосибирск, 1989.
7. Шакалис Д.А., Гапонова М.В. // Лаб. дело.— 1986.— № 7.— С.395—397.
8. Brecher P., Cholanian J., Small D.M., Cholanian A.V. // J. Lipid Res.— 1976.— Vol.17.— P.239—247.

Поступила 19.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.233-002.2-085.217.34

И.И.Мирошниченко, Е.В.Титова, А.Н.Цой, С.Ю.Кузьмина, С.Я.Скачилова

ФАРМАКОКИНЕТИКА β -АДРЕНОМИМЕТИКА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ САЛЬТОСА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Купавна;
Московская медицинская академия

THE PHARMACOKINETICS OF THE LONG-ACTING β -ADRENOMIMETIC SALTOS AFTER SINGLE ADMINISTRATION

I.I.Miroshnichenko, E.V.Titova, A.N.Tsoy, S.Yu.Kuzmina, S.Ya.Skachilova

Summary

The pharmacokinetics of the β -adrenomimetic saltos (salbutamol derivate) was studied in 7 adult volunteers given a single 12 mg dose of the drug. Maximum serum concentration C_{max} after administration of the dose was 5.67 ± 0.84 ng/ml (mean \pm S.E.M) and the time to reach C_{max} (T_{max}) was 4.17 ± 1.17 h. Saltos treatment resulted in significant enhancement in half-life elimination and MRT of salbutamol to 16.6 and 26.6 h respectively. The conclusion is made that enhanced starting dose is recommended for the rapid achievement of the therapeutic drug level.

Фармакокинетику β -адреномиметика сальтоса (производное салбутамола) изучали на 7 здоровых добровольцах, получавших однократную дозу 12 мг препарата. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови C_{\max} составляла $5,67 \pm 0,84$ нг/мл (среднее \pm ошибка среднего), а время достижения C_{\max} (T_{\max}) равнялось $4,17 \pm 1,17$ ч. При приеме сальтоса наблюдается значительное увеличение периода полуэлиминации и среднего времени удержания салбутамола до 16,6 и 26,5 ч соответственно. Делается вывод о целесообразности нагрузочной дозы для более быстрого установления терапевтического уровня препарата.

Салбутамола (2-трет-бутиламино-1-(4-окси-метил-фенил)-этанол), являясь избирательным β -адреномиметиком, вызывает длительное бронхолитическое действие [6,9] и применяется при лечении бронхиальной астмы и хронического бронхита. Хроническое введение салбутамола (СБ) не снижает реакции бронхов, не учащает сердечный ритм и не понижает напряжение кислорода крови [1]. В настоящее время в медицинской практике СБ назначают для ингаляционного, перорального, внутримышечного и внутривенного введения в виде основания или сульфата [12]. Основным недостатком СБ является относительная кратковременность его действия, особенно при терапии ночной формы бронхиальной астмы. Ведется интенсивный поиск лекарственных форм СБ пролонгированного действия. Так, предлагаются лекарственные формы СБ с различным временем высвобождения (двуслойные): в наружном слое — с мгновенным, а во внутреннем слое — с пролонгированным высвобождением СБ [14]. При приеме внутрь таблеток с контролируемым высвобождением СБ (4 или 8 мг на прием) время достижения максимальной концентрации СБ в плазме человека составляло 5 и 6 ч соответственно [15]. Разработана лекарственная форма, представляющая собой лекарственное ядро, покрытое полупроницаемой полимерной оболочкой, в которой имеется калиброванное отверстие [7]. На основе субстанции савентола (гемисукцинат салбутамола) создан новый препарат с пролонгированным действием "Сальтос" [4]. Для выбора адекватных доз и оптимального приема данного препарата нами изучена фармакокинетика СБ у здоровых испытуемых.

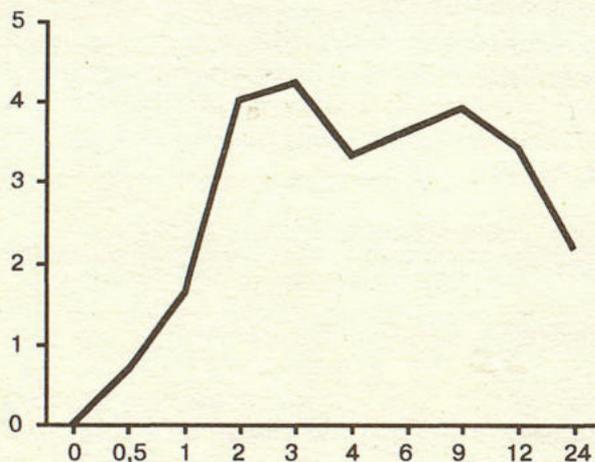


Рис. Усредненный профиль концентрации СБ в сыворотке крови после однократного приема сальтоса в дозе 12 мг.

По оси ординат — концентрация в нг/мл, по оси абсцисс — время в часах.

Фармакокинетику СБ изучали на протяжении 24 ч после однократного приема утром натощак двух таблеток сальтоса (12 мг) добровольцами. Таблетки запивались 200 мл воды. В эксперименте участвовало 7 человек. Средний возраст добровольцев 24 ± 3 года, масса тела 74 ± 4 кг, введенная доза препарата 166 ± 9 мкг/кг. Отбор проб производили из локтевой вены через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 и 24 ч после введения препарата.

Во все образцы сыворотки крови (объем 1 мл), включая нулевую, добавляли по 400 мг хлорида натрия, по 50 мкл 10% раствора гидроксида калия до $pH=9-10$ и дважды экстрагировали 1 мл этилацетата, интенсивно перемешивая на горизонтальном встряхивателе ($n = 10$ 1/с) в течение 20 мин. Для лучшего разделения слоев образцы центрифугировали в течение 15 мин при $n=4000$ об/мин. Верхние, этилацетатные, слои отбирали, объединяли, упаривали досуха в токе азота на водяной бане при температуре $40^\circ C$. Сухой остаток растворяли в 400 мкл метанола.

Количественный анализ СБ в сыворотке крови проводили методом ВЭЖХ [11]. Для детектирования использовали флуориметрический детектор при $\lambda_{ex} = 230$ нм, $\lambda_{em} = 309$ нм. Разделение проводили на колонке *Spherisorb ODS*, 5 мкм, $250 \times 4,6$ мм ("Merck", Германия), защищенной преколонкой того же зреня. Элюент состоял из воды, ацетонитрила и фосфорной кислоты в объемном соотношении 94:6:0,15.

Скорость элюирования 2 мл/мин. Объем вводимой в хроматограф пробы 150 мкл. Время удерживания 12,5 мин. Хроматограммы обрабатывались с использованием метода внешнего стандарта на компьютерном интеграторе *Chromatopac C-R4A*. Предел обнаружения составлял 0,25 нг/мл.

Таблица 1

Модельные фармакокинетические параметры СБ после однократного приема 2 таблеток "Сальтос"

Фармакокинетические параметры	СБ
Константа скорости β , 1/ч	$0,042 \pm 0,021$
Константа скорости, K_{abs} , 1/ч	$0,38 \pm 0,11$
Период полувыведения, $T_{1/2 \beta}$, ч	$16,6 \pm 11,0$
Период полувсасывания, $T_{1/2 abs}$, ч	$1,81 \pm 0,58$
Начальная концентрация, C_0 , нг/мл	$5,23 \pm 0,91$
Среднее время удержания, MRT, ч	$26,5 \pm 15,3$
Максимальная концентрация, C_{\max} , нг/мл	$3,99 \pm 0,14$
Время достижения C_{\max} , T_{\max} , ч	$6,49 \pm 1,15$
Общий клиренс, CL, мл/мин	$22,1 \pm 7,8$
Площадь под кривой, AUC, нгч/мл	125 ± 57

Индивидуальные значения модельно-независимых параметров фармакокинетики СБ после однократного приема внутрь 2 таблеток "Сальтос" 7 добровольцами

№	C_{\max} , нг/мл	T_{\max} , ч	$T_{1/2}$, ч	Cl, мл/ч	V_{ss} , мл	MRT, ч	AUC _t , нг·ч/мл
1	4,12	4	28,7	132,2	5353	40,5	164,5
2	8,57	2	27,86	117,9	4667	39,6	252,0
3	4,7	9	15,98	209,0	4969	23,8	122,7
4	6,31	6	9,74	301,2	4310	14,3	96,6
5	4,05	3	6,12	421,7	3147	7,5	47,3
6	8,21	2	30,67	103,2	4395	42,6	223,7
7	3,77	3	16,65	279,2	6143	22,0	89,7
$M \pm m$	5,67±0,94	4,14±1,17	19,39±4,53	223,5±54,3	4712±432	27,2±6,4	142,4±34,5

Средние значения концентрации СБ в сыворотке после однократного введения в дозе 12 мг представлены на рисунке. Профиль фармакокинетической кривой удовлетворительно описывается уравнением для однокастевой модели со всасыванием [5]. Основные фармакокинетические параметры, рассчитанные в рамках указанной модели, представлены в табл. 1. В то же время для большей индивидуализации полученных данных нами вычислены системные модельно-независимые параметры для каждого испытуемого, приведенные в табл. 2. Параметры рассчитаны методом статистических моментов фармакокинетической кривой [2] с использованием программы PKCALC [18].

При приеме таблеток "Сальтос" препарат обнаруживается в плазме крови через 0,5 ч. Максимальная концентрация наблюдается через 4,14 ч после введения таблеток (T_{\max} модел. — 6,5 ч). Из полученных данных видно, что при введении сальтоса отмечается большая величина объемов распределения (4,7 л/кг), что свидетельствует об интенсивном распределении препарата в органы и ткани. Изучаемые таблетки обладают пролонгированным действием, что подтверждается значениями периода полувыведения препарата из организма (16,6 ч) и среднего времени удерживания (26,5 ч).

Исследованиям фармакокинетики и биодоступности различных лекарственных форм СБ и его солей на экспериментальных животных, здоровых испытуемых и больных бронхиальной астмой посвящено большое количество работ. При пероральном введении таблеток СБ различного производства (не пролонгированного действия) здоровым испытуемым в дозе 4 мг на прием уровень максимальной концентрации СБ в плазме наблюдается в интервале от 1,3 до 3,2 ч [10,13,17]. Установлено, что через 2 ч после однократного введения здоровым испытуемым в дозах 2, 4, 6 и 8 мг наблюдается четкая корреляция между концентрацией СБ в плазме крови и тономусом бронхов, тремором, концентрацией глюкозы и ионов калия в крови [16]. Период полувыведения савентола из осмогенных таблеток составлял 6,79 ч, что лишь незначительно превосходит время полувыведения савентола в виде субстанции 5,5 ч [7]. При введении савентола в виде таблеток "Сальтос" период полу-

выведения в среднем более чем в 2,5 раза превосходит данный параметр при приеме субстанции. При этом происходит как уменьшение элиминации, так и снижение скорости всасывания препарата, выражающееся в увеличении T_{\max} . Вещества β -агонисты оказывают выраженное влияние на перистальтику кишечника и увеличивают время опорожнения желудка. Показано, что СБ при комбинированном применении замедляет всасывание сульфаметоксазола [8], не исключена возможность и аутоингибирования всасывания при замедленном высвобождении из лекарственной формы.

Терапевтическая концентрация СБ находится в диапазоне 5—20 нг/мл [9] и не достигается после приема 12 мг сальтоса, по крайней мере у 4 испытуемых из 7, что ставит вопрос о целесообразности повышения дозы. Показано, что величина MRT определяет скорость, с которой достигается стационарное состояние при хроническом приеме лекарственного средства [3]. По результатам нашего исследования время достижения 90% стационарного уровня для СБ может быть оценено в $3,7 \cdot MRT = 95$ ч, или около 4 суток. Таким образом, для сокращения периода становления максимального терапевтического эффекта может быть рекомендовано начинать лечение с нагрузочной дозы.

Выводы

1. Сальтос обладает пролонгированным действием и целесообразно назначение препарата 2 раза в день.
2. Для более быстрого достижения стационарной концентрации СБ в крови у больных с хорошей переносимостью β -адреномиметиков можно начинать лечение с нагрузочной дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н. Адреномиметики и состояние адренорецепторов при бронхиальной астме // Фармакол. и токсикол.— 1986.— № 6.— С.103—111.
2. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // Там же.— № 5.— С.118—127.
3. Потешных А.В., Пиотровский В.К., Метелица В.И. и др. Фармакокинетика β -адреноблокатора пролонгированного

- действия надолго у больных гипертонической болезнью после однократного приема // Экспер. клин. фармакол.— 1992.— № 3.— С.47—50.
4. Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф., Муравская И.Д. и др. Методы получения салбутамола // Хим.-фарм. журн.— 1991.— № 10.— С.59—65.
 5. Холодов Л.Е., Дорохов В.В. Автоматизированная система программы индивидуального дозирования (АСПИД) для расчета фармакокинетических параметров и анализа связи между концентрацией и фармакологическим эффектом // Фармакол. и токсикол.— 1985.— № 4.— С.65—69.
 6. Чучалин А.Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1987.— № 3.— С.111—116.
 7. Чучалин А.Г., Дюкарева Л.В., Булгаков С.А. и др. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного β -агониста (X) у больных бронхиальной астмой // Пульмонология— 1992.— № 3.— С.59—62.
 8. Adebayo G.I., Ocsundipe T.O. Effects of salbutamol on the absorption and disposition of sulphamethoxazole in adult volunteers // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.— 1989.— Vol.14, № 1.— P. 57—60.
 9. Allan H., Clissold S. Salbutamol in 1980 // Drugs.— 1989.— Vol.38.— P.77—122.
 10. Goldstein D.A., Tan Y.K., Soldin S.J. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of salbutamol in healthy adult volunteers // Pharmacokinetics.— 1989.— Vol.4, № 5.— P.426—427.
 11. Hutchings M.J., Paull J.D., Morgan D.J. Determination of high-performance liquid chromatography with fluorescence detection // J. Chromatogr.— 1983.— Vol.277.— P.423—426.
 12. Hutchings M.J., Paull J.D., Wilson-Evered E., Morgan D.J. Pharmacokinetics and metabolism in premature labour // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.24, № 1.— P.69—75.
 13. Jonkman J.H.G., Freie H.M.P., Boon W.J.V., Grasmeyer G. Single dose absorption profiles and bioavailability of two different salbutamol tablets // Arzneim.— Forsch.— 1986.— Bd 36, № 7.— S.1133—1135.
 14. Lalla J.K., Kapadnekar K., Sajivani G. Sustained release salbutamol tablets — theoretical considerations. Part I // Res. and Ind.— 1985.— Vol.30, № 3.— P.185—188.
 15. Lipworth B.J. Single dose and steady-state pharmacokinetics of 4 mg and 8 mg oral salbutamol controlled-release in patients with bronchial asthma // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.37, № 1.— P.49—52.
 16. Maconochie J.G., Fowler P.A., Oxford J., Foster J.K. The relationship between salbutamol plasma levels and pharmacological effect // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1985.— Vol.19, № 4.— P.575—576.
 17. Powell M.L., Weiberger M., Gural R. et al. Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of albuterol // J. Pharm. Sci.— 1985.— Vol.74, № 2.— P.217—219.
 18. Shumaker R.S. PKCALC: A basic interactive computer program for statistical and pharmacokinetic analysis of data // Drug Metab. Rev.— 1986.— Vol.17.— P.331—348.

Поступила 06.12.93.

© МОЛОСТОВА Т.Н., 1994

УДК 616.248—085.234

Т.Н.Молостова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПУЛЬМИКОРТ-ТУРБУХАЛЕР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE EFFICIENCY OF THE PULMICORT-TURBUHALER DRUG DURING THERAPY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

T.N.Molostova

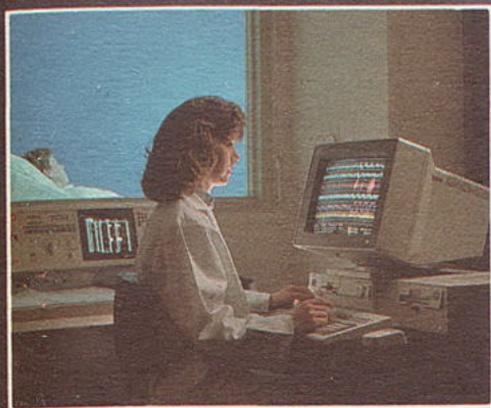
Summary

50 patients with various forms of bronchial asthma with moderate severity were investigated. The efficiency of Pulmicort—turbuhaler (PT) was evaluated in the patients by means of the clinical state dynamics, of the respiration function, of estimation of the need of aerosol simathomimetics and glucocorticoids in tablets. The treatment period was one month. The results showed the high efficacy of PT in bronchial asthma patients treatment. The severity and the frequency of asthma attacks and the need of sympathomimetics and glucocorticoids were decreased. After treatment with PT, the FEV₁ increase was 18%. The expiratory flow increased by 20%, 17%, and 15% at MEF₇₅, MEF₅₀, and MEF₂₅ levels respectively. During the aprobation of PT, there was satisfactory patience of the drug without side effects at the therapeutic dosage in 400—800 mkg/day.

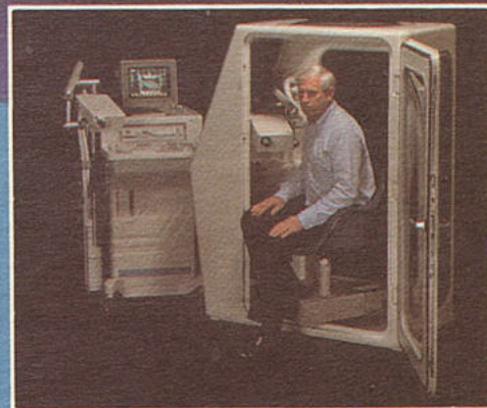
Резюме

Обследовали 50 больных различными формами бронхиальной астмы средней тяжести течения. Эффективность ПУЛЬМИКОРТА—ТУРБУХАЛЕРА (ПТ) оценивали по динамике клинического состояния больных и функции внешнего дыхания, потребности в ингаляционных симпатомиметиках и таблетированных глюкокортикоидах. Период лечения составил 1 месяц. Результаты исследования показали высокую эффективность ПТ в лечении больных бронхиальной астмой. Уменьшились частота и тяжесть приступов удушья, потребность в симпатомиметиках и глюкокортикоидах. Прирост FEV₁ после лечения

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 Высокочастотная 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

ПТ составил 18%. Проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов возросла на 20, 17 и 15% соответственно. За период апробации ПТ отмечена хорошая переносимость препарата, не отмечено побочных действий в терапевтической дозировке 400—800 мкг/сутки.

В последнее время большое внимание уделяется хроническому воспалению дыхательных путей как одному из наиболее характерных патофизиологических механизмов развития бронхиальной астмы. Выделение медиаторов различными клетками воспаления приводит к бронхоконстрикции, гиперсекреции и отеку слизистой оболочки бронхов. Эти факторы, наряду с формирующейся гиперреактивностью дыхательных путей, приводят к образованию замкнутого порочного круга, существование которого способствует ухудшению состояния больного, страдающего астмой [1].

Применение кортикостероидов предотвращает развитие необратимой обструкции дыхательных путей и значительно улучшает симптоматику астмы за счет их выраженного противовоспалительного и противоаллергического действия. Противовоспалительная активность кортикостероидов обеспечивается их способностью понижать количество медиаторов воспаления за счет стабилизирующего влияния на цитоплазматические мембраны лейкоцитов, лаброцитов, эндотелиальных и других клеток, участвующих в этом процессе. Снижение проницаемости капилляров, предупреждение реакции антиген-антитело с уменьшением образования гистаминоподобных субстанций и чувствительности эффекторных тканей к аллергическим реакциям обуславливает антиаллергическое действие кортикостероидов [1,2].

Высокая локальная концентрация ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК) в бронхиальном дереве и быстрая инактивация в печени обеспечивают отсутствие системных побочных эффектов при терапевтической дозировке, характерных для таблетированных глюкокортикоидов [3,9,13]. Именно поэтому ИГК выходят в первый ряд антиастматических фармакологических средств и все больше и больше авторов склоняются к мысли о применении ИГК в качестве препаратов первого выбора [4,5,10,14].

Будесонид представляет собой препарат нового поколения ИГК. Он является пролонгированным негалогенированным ИГК. Преимущество будесонида перед всеми известными ИГК объясняется лучшим соотношением между местной активностью и побочными системными действиями. Если местную активность будесонида, по данным кожного вазоконстрикторного теста, принять за 1, то активность беклометазона дипропионата составляет 0,64, флунизолида — 0,34, триамсинолона ацетонида — 0,27 [6,7,8,11].

Пулмикорт-турбухалер (ПТ) является ингалятором для вдыхания сухой пудры будесонида под воздействием силы вдоха пациента. Препарат обладает местным противовоспалительным и противоаллергическим действием и применяется в качестве профилактического средства у больных бронхиальной астмой. Каждый ингалятор рассчитан на 200 доз по 200 мкг будесонида. Концепция "Турбухалер" имеет преимущества перед другими системами для инга-

ляций. Устройство не содержит пропеллентов, растворителей, консервантов, субстанций носителей или других добавок, что уменьшает раздражающее действие препарата на дыхательные пути. Размер частиц будесонида в ПТ менее 5 мкм, что позволяет препарату легко достигать дистальные отделы бронхиального дерева. Ингалятор приводится в действие инспираторным усилием больного, что, в отличие от аэрозольных ингаляторов, исключает необходимость синхронизации вдоха и момента нажатия на баллончик ингалятора. Об окончании пудры в бункере "Турбухалера" свидетельствует появление красной метки в индикаторном окошке.

Группа обследованных больных составила 50 человек (26 женщин и 24 мужчины) в возрасте 20—67 лет (средний возраст 44 года) с длительностью заболевания от 1 года до 12 лет (средняя длительность — 8 лет). 20 пациентов страдали инфекционно-зависимой формой бронхиальной астмы, 24 — атопической и 6 — аспириновой. У всех больных бронхиальная астма имела среднюю тяжесть течения. Таблетированные глюкокортикоиды принимал 21 пациент. Средняя длительность стероидной терапии — 6 лет, средняя поддерживающая доза гормонов в пересчете на преднизолон — 10 мг. Все больные ранее не получали систематического лечения ИГК. Продолжительность лечения ПТ составила 1 месяц.

Для оценки эффективности ПТ использовали клинические и функциональные методы исследования. Каждый больной заполнял дневник индивидуального наблюдения, в котором отражались по трехбалльной шкале частота и тяжесть приступов удушья, выраженность кашля и количество мокроты днем и ночью; потребность в ингаляциях симпатомиметиков, прием таблетированных глюкокортикоидов, оценка эффективности лечения ПТ, переносимость препарата и субъективные ощущения в полости рта и глотке.

Для оценки влияния ингаляций ПТ на состояние бронхиальной проходимости исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) методом компьютерной флоуметрии на аппарате "Флоускрин" ("Jager", ФРГ) утром натощак до и через 20 мин после двух вдохов беротека. Бронхиальная проходимость характеризовалась показателями, отражающими изменения скорости объема потока выдыхаемого воздуха в различные промежутки времени: FVC — форсированная жизненная емкость на выдохе, FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек, MEF_{75,50,25} — максимальные потоки выдоха на уровнях 75, 50, 25% FVC. Получаемые результаты выражали в процентах к должной величине.

С помощью портативного прибора "Пикфлоуметр", больные ежедневно утром и вечером отмечали пиковый поток на выдохе (PEFR).

Уровень кортизола в плазме крови определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов. Радиометрию проводили с помощью

счетчика *Clini-gamma 1272* ("LKB-Wollac", Швеция). Взятие крови у больных осуществляли из локтевой вены в одно и то же время суток — с 8 до 10 часов, натощак, до приема лекарственных препаратов.

Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

За 15—20 мин до ингаляции ПТ рекомендовали 1 дозу симпатомиметика, обычно используемого больным для увеличения проникновения препарата в дистальные отделы бронхиального дерева; после ингаляции ПТ — полоскать полость рта и горло водой для профилактики кандидоза слизистой оболочки ротовой полости.

Ингалировали ПТ пациенты дважды в сутки с интервалом 12 часов. Доза ПТ подбиралась каждому больному индивидуально (от 400 до 800 мкг в сутки).

Результаты исследования показали высокую эффективность ПТ в лечении больных бронхиальной астмой. У всех больных отмечена положительная динамика клинического состояния. Анализ дневников индивидуального наблюдения свидетельствует о том, что до начала лечения ПТ у больных преобладали ночные приступы удушья, сопровождавшиеся кашлем с отделением мокроты. Эффект от лечения ПТ пациенты отмечали уже на 5—7-й день. Он проявлялся улучшением самочувствия, уменьшением частоты и тяжести приступов удушья, повышением физической активности, улучшением качества сна за счет отсутствия ночных приступов удушья.

Выраженность приступов удушья ночью и днем уменьшилась в среднем с 2,5 до 0,5 баллов ($p < 0,05$) (рис.1).

Потребность в ингаляциях симпатомиметиков уменьшилась в среднем с $6,48 \pm 1,15$ вдоха в сутки через 2 недели до $3,14 \pm 0,76$ ($p < 0,05$), через 4 недели до $1,96 \pm 0,38$ вдоха в сутки ($p < 0,01$), а у некоторых больных полностью отсутствовала (рис.2).

Об эффективности ПТ свидетельствует уменьшение потребности в таблетированных глюкокортикоидах. Из 21 больного прекратили прием таблетированных глюкокортикоидов 9 (43%) человек, а 10 (48%) пациентов уменьшили поддерживающую дозу в среднем в 2 раза с $10,3 \pm 2,15$ до $1,65 \pm 1,18$ мг/день

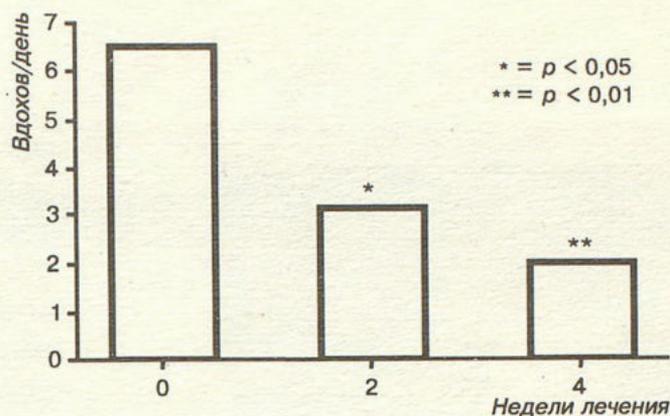


Рис.2. Потребность в симпатомиметиках.

($p < 0,05$) и перешли на альтернирующую схему приема гормонов.

Клиническая эффективность ПТ подтверждалась положительной динамикой показателей бронхиальной проходимости. Прирост FEV_1 после лечения ПТ составил 18% ($p < 0,05$) (рис.3). Проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов (MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25}) возросла на 20, 17 и 15% соответственно ($p < 0,05$).

Значение пикового потока на выдохе увеличилось утром на 100, а вечером на 150 мл/мин ($p < 0,05$).

За период апробации ПТ отмечена хорошая переносимость препарата, не отмечено побочных действий в терапевтической дозировке 400—800 мкг/сутки.

Не выявлено статистически достоверных различий в уровнях базального кортизола плазмы крови до и после лечения ПТ. Среднее значение кортизола плазмы крови у больных, не принимавших таблетированные глюкокортикоиды, до лечения ПТ составило $591,74 \pm 57,82$ нмоль/л, после лечения — $569,28 \pm 64,76$ нмоль/л. У больных, принимавших таблетированные стероиды, до лечения ПТ средний уровень кортизола составил $278,64 \pm 59,85$ нмоль/л, а после лечения ПТ — $342,18 \pm 62,53$ нмоль/л. (Граничные нормы кортизола 190—750 нмоль/л).

Из группы обследованных больных 36 (72%) пациентов оценили эффект лечения ПТ "отлично", 11 (22%) больных — "хорошо" и 3 (6%) больных —



Рис.1. Выраженность приступов удушья.

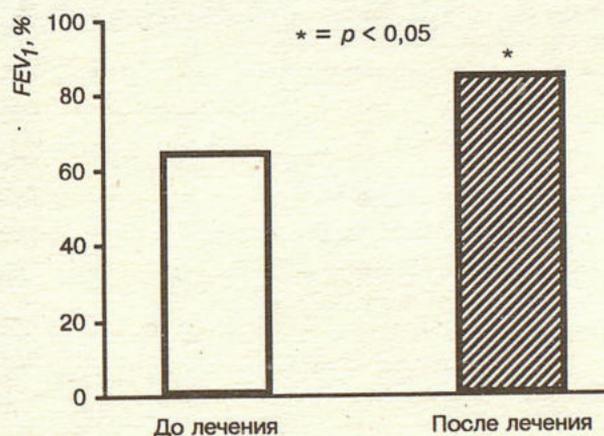
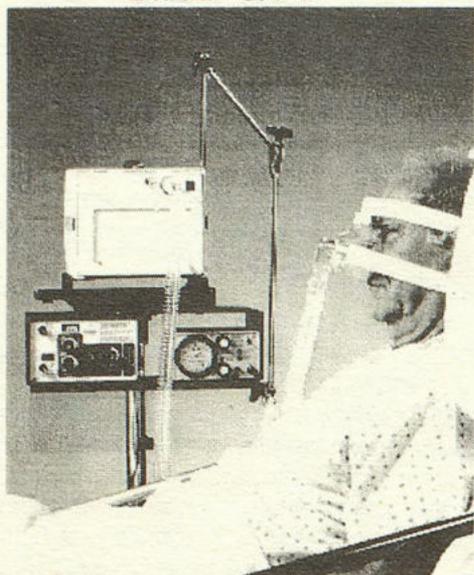


Рис.3. Динамика бронхиальной проходимости. Звездочка — $p < 0,05$.

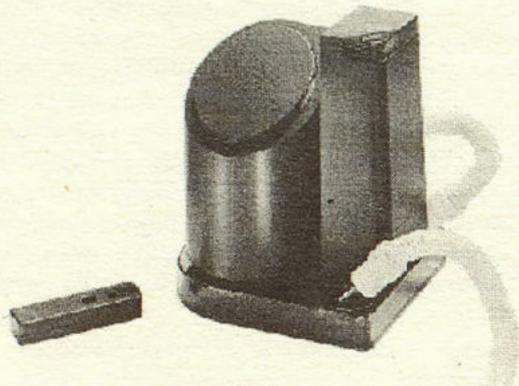


BiPAP S/T-D



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

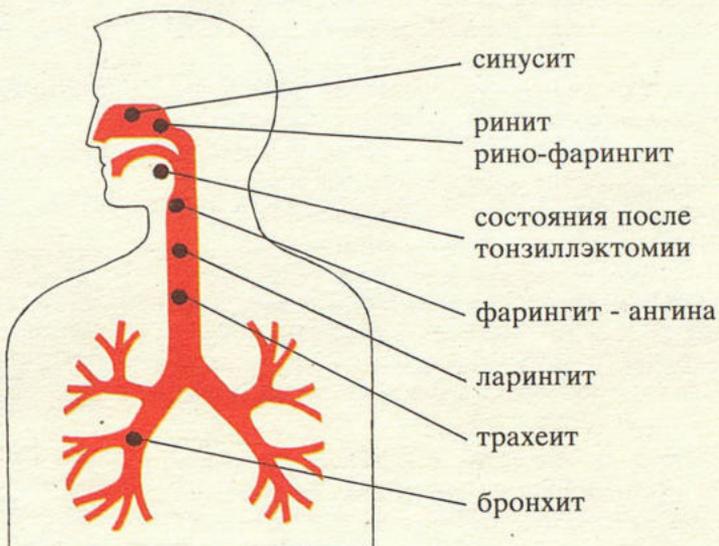
СП ПульмоСенс, 105077, а/я2,
г. Москва, 11-я Парковая ул.,
д. 32/61, корп. 2.
тел. (095) 461 90 45, 4658385
факс. (095) 461 37 41

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 поддерживаемого 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.

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

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

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

Фамилия, Имя, Отчество :

Адрес :

Я хотел(а) бы получить брошюру с информацией о препарате БИОПАРОКСА

А/О СЕРВЬЕ
103001 Москва, Гранатный пер., 10 кв. 17,
тел. : (095) 203 20 62, факс : (095) 291 95 70,
из-за границы : тел. : (7 502) 221 34 47,
факс : (7 502) 221 34 46.

“удовлетворительно”. Эффект “отлично” характеризовался отсутствием симптомов астмы, потребностью в ингаляциях симпатомиметиков, прекращением использования таблетированных глюкокортикоидов, нормализацией параметров бронхиальной проходимости. Эффект “хорошо” характеризовался снижением частоты приступов удушья, уменьшением дозы таблетированных глюкокортикоидов и симпатомиметиков в 2 раза, улучшением параметров ФВД. Эффект “удовлетворительно” — не удалось снизить дозу гормонов, незначительное улучшение ФВД.

У 4 больных за период исследования возникло обострение хронического обструктивного бронхита. Увеличение дозы ПТ с 400 до 800 мкг/сутки позволило легче перенести обострение заболевания, не прибегать к назначению таблетированных глюкокортикоидов коротким курсом и не привело к госпитализации.

Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали эффективность ПТ в лечении больных бронхиальной астмой и отсутствие клинически значимых побочных эффектов в терапевтической дозировке.

Подтверждением этому является достоверное снижение частоты и тяжести приступов удушья, потребности в ингаляционных симпатомиметиках и таблетированных стероидах, улучшение показателей бронхиальной проходимости.

Отсутствие динамики базального кортизола плазмы крови свидетельствует о том, что ПТ в используемой дозировке (400 — 800 мкг/сутки) не оказывает подавляющего влияния на глюкокортикоидную функцию надпочечников, что согласуется с данными литературы [12].

Все больные по окончании лечения ПТ отметили хорошую переносимость препарата: не было раздражающего кашля, специфического привкуса в ротовой полости после ингаляции ПТ. Случаев дисфонии и клинически выраженного кандидоза слизистой оболочки ротовой полости за период наблюдения не зарегистрировано. Вероятно, это связано с профилактическим мероприятием — полосканием полости рта и горла водой после ингаляции ПТ. Важность и необходимость профилактических мероприятий обоснована рядом исследователей, которые установили, что полоскание полости рта водой непосредственно после ингаляции глюкокортикоида позволяет смыть до 98% препарата, отложившегося в полости рта [10].

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. ПТ высоко эффективен в лечении больных бронхиальной астмой, так как позволяет контролировать симптомы астмы, снижает потребность в симпатомиметиках и таблетированных глюкокортикоидах.

2. ПТ при регулярном профилактическом приеме способен адекватно контролировать и стабильно поддерживать на нормальном уровне бронхиальную проходимость.

3. ПТ не оказывает подавляющего действия на функцию надпочечников, хорошо переносится больными и не имеет побочных действий в терапевтической дозировке.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Линдруус Х.* Применение высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций при лечении астмы // Пульмонология.— 1991.— № 2.— С.38—40.
2. *Палеев Н.Р.* // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. Т.3. Частная пульмонология.— М.: Медицина, 1990.— С.5—102.
3. *Bjorkander J., Tonigren H., Johansson S.A. et al.* Methodological aspects of clinical trials with inhaled corticosteroids: results of two comparisons between two steroid aerosols in patients with asthma // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.108.
4. *Clark T.J.H.* Safety of inhaled corticosteroids // *Ibid.*— P.235—242.
5. *Clarke P.S.* The effect of beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity // *J. Asthma.*— 1982.— Vol.19.— P.91—93.
6. *Harris D.M.* Properties and therapeutic uses of some corticosteroids with enhanced topical potency // *J. Steroid. Biochem.*— 1975.— Vol.6.— P.711.
7. *Harris D.M.* Clinical pharmacology of beclomethasone dipropionate // *Topical Steroid Treatment for Asthma and Rhinitis* / Eds N.Mygind, T.J.H.Clark.— London: Bailliere Tindall, 1980.— P.34.
8. *Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R. et al.* Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide and beclomethasone dipropionate in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1982.— Vol.22.— P.523.
9. *Johansson S.A., Andersson K.E., Brattsand R.* Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.74.
10. *Konig P.* Inhaled corticosteroids—their present and future role in the management of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.82.— P.297—306.
11. *Ryrfildt A., Andersson P., Edsbacker S.* Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.63, Suppl.122.— P.86.
12. *Siegel S.C.* Corticosteroid agents: overview of corticosteroid therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1985.— Vol.76.— P.312—320.
13. *Toogood J.H.* High-dose inhaled steroid therapy for asthma // *Ibid.*— 1989.— Vol.83.— P.528.
14. *Vermeire P.A., Wittesaele W.M., Janssens E. et al.* European audit of asthma therapy // *Chest.*— 1986.— Vol.90, Suppl.1.— P.58—61.

Поступила 23.03.93.

*И.И.Балаболкин, И.С.Ширяева, В.С.Реутова, И.В.Рылеева,
Л.С.Намазова, Ю.В.Герасимова, Г.А.Юсупов*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕРОДУАЛА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ педиатрии Российской АМН

THE BERODUAL EFFECTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

I.I.Balabolkin, I.S.Shiriaeva, Reutova V.S., I.V.Rileeva, L.S.Namazova, J.V.Gerasimova, G.A.Yusupov

Summary

The therapeutic effectivity of Berodual in 77 children with bronchial asthma was studied. The high effectivity of the drug in the decline of asthma attacks and in the disease remission achievement was revealed. Under the Berodual influence, regression of bronchial asthma is accompanied by reparation of the bronchial pass, by the increase of the cAMP concentration, by the decrease of the cGMP level, and by the increase of active adenylatcyclase in leukocytes.

Резюме

Авторами проведено изучение терапевтической эффективности беродуала у 77 детей с бронхиальной астмой. Выявлена высокая эффективность препарата в целях снятия приступов бронхиальной астмы и достижения ремиссии болезни. Отмечаемое под влиянием беродуала обратное развитие проявлений бронхиальной астмы сопровождается восстановлением бронхиальной проходимости, увеличением концентрации цАМФ, снижением уровня цГМФ и повышением активной аденилатциклазы в лейкоцитах.

В восстановлении бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой существенное значение придают использованию β -2-агонистов и препаратов антихолинергического действия. Клинический опыт свидетельствует о достаточно высокой терапевтической эффективности в целях снятия обострения бронхиальной астмы у взрослых больных беродуала, представляющего собой комбинацию фенотерола и ипратропиум бромид [1—8]. В то же время терапевтическая эффективность беродуала при бронхиальной астме в детском возрасте остается недостаточно изученной.

Целью данной работы явилось выяснение эффективности лечения беродуалом при обострении бронхиальной астмы у детей и влияния его на бронхиальную проходимость и состояние системы циклических нуклеотидов.

Изучение терапевтической эффективности беродуала проведено у 77 детей с бронхиальной астмой в возрасте 2—14 лет, из них 10 детей младшего возраста ингалировали беродуал с помощью небулятора фирмы "Берингер Ингельхайм". 49 детей страдали atopической формой бронхиальной астмы, 6 — инфекционно-аллергической, 22 — смешанной. Среднетяжелое течение болезни отмечалось у 56 больных, тяжелое — у 21. Больные получали по 3—4 ингаляции препарата в день в течение 3—4 недель.

Эффективность терапии беродуалом оценивали по динамике клинических симптомов болезни, величины бронхиального сопротивления, флоуметрических по-

казателей, а также по динамике показателей, характеризующих состояние системы циклических нуклеотидов. Измерение бронхиального сопротивления проводилось открытым методом прерывания потока на приборе "Бронхоскрин" (фирма "Егер", Германия). Состояние бронхиальной проходимости исследовалось методом компьютерной пневмотахографии на приборе "Пневмоскрин" (фирма "Егер", Германия). Показатели флоуметрии и бронхиального сопротивления оценивались в процентах от должных величин, рассчитанных по росту. Уровень цАМФ и цГМФ в лейкоцитах крови исследовали при помощи реактивов фирмы "Амершам" (Англия). Активность аденилатциклазы в лейкоцитах и цАМФ-ФДЭ определяли методом Krishna (1968) в модификации Haslam (1972). За норму брали данные, полученные у здоровых детей М.И.Бакановым (1990).

Результаты проведенных наблюдений свидетельствуют об эффективности терапии беродуалом при бронхиальной астме у детей. Достижимый при его назначении терапевтический эффект, проявившийся обратным развитием клинических признаков обструкции был отмечен у 85% больных. Улучшение в состоянии их наступало уже через несколько минут после ингаляции беродуала, а полное исчезновение симптомов бронхиальной обструкции в пределах 1 часа после назначения препарата. Более эффективен беродуал был в случаях обострений бронхиальной астмы как проявлений неспецифической гиперреактивности бронхов (возникновение присту-

Aeromed



Высокоэффективные, безопасные, экологически чистые немедикаментозные методы лечения бронхо-легочных заболеваний с использованием искусственных дыхательных сред:

А/О «АЭРОМЕД» ПРЕДЛАГАЕТ:

ГАЛОТЕРАПИЯ — лечение в условиях моделирующей микроклимат соляных копей дыхательной среды, создаваемой в специально монтируемом **галокомплексе**. Эффективность метода — более 80%. Оригинальные запатентованные технические решения позволяют измерять и автоматически управлять основными параметрами микроклимата (температура, влажность, концентрация аэрозоля) в лечебном помещении, а также достигать высокой производительности по массовой концентрации высокодисперсного (размер частицы 1–5 мкм) аэрозоля. В комплект поставки кроме технических средств входят специальные психосуггестивные аудиовидеопрограммы, стереомагнитофон и диапроектор и релаксационные кресла. При монтаже создает солевое покрытие стен. Возможна поставка компьютерно-управляемого комплекса с набором программ для ведения галотерапии. Обучение врачей проводится высококвалифицированными врачами-пульмонологами на базе Санкт-Петербургского медицинского института им. акад. И. П. Павлова.

КАБИНЕТ АЭРОФИТОТЕРАПИИ, моделирующий природный воздушный фон над растениями, создаваемый специальным аэрофитогенератором путем подачи в лечебное помещение летучих компонентов эфирных масел.

А также другое медицинское оборудование и приборы:

**УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ПЕРЕНОСНОЙ ИНГАЛЯТОР «АРСА»,
ПЕРЕНОСНОЙ АППАРАТ ДЛЯ ИМПУЛЬСНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ «МАГИСТР»,
ЛАЗЕРНЫЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ СТИМУЛЯТОР,
ПРИБОРЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ**
(измеритель массовой концентрации аэрозоля, цифровой радиоизотопный пылемер).

Наш адрес: 194100, Санкт-Петербург, Новолитовская ул., 15,
тел. (812) 531-02-61, (095) 117-33-04,
факс (812) 234-27-40

Анализ легочно-дыхательной системы – это важный инструмент обеспечения здоровья человека.

dmt

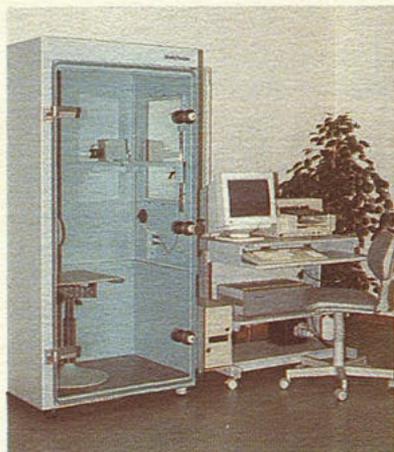
Загрязнение воздуха и другие вредные нарушения экологии по всему миру являются основными причинами возрастающего числа легочных заболеваний. Ранний диагноз не только помогает избежать длительного лечения, но и приводит к значительному облегчению состояния здоровья пациента.

Наши сложные системы, работающие на микропроцессорном управлении, специально предназначены для осуществления высокоэффективной и результативной диагностики



"КУСТО ВИТ Р" – это компактная пульмоно-аналитическая система, предназначенная для СПИРОМЕТРИИ и ОСЦИЛЛЯТОРНОГО ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ. Она также позволяет проводить ВНУТРИБРОНХИАЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ.

"ДжиИ-ПРОВОДЖЕТ Р" – это идеальная система для ИНГАЛЯЦИОННО-ПРОВОКАЦИОННЫХ тестов с четырьмя индивидуально программируемыми сериями провокационных тестов. Система имеет возможность расширять свои параметры до 30 тест-серий с использованием простой карточки памяти.



"ДжиИ-БОДИСКОП Р" – это устройство для замеров объема выдыхательного и вдыхательного потока, СПИРОМЕТРИИ, ЗАМЕРА СОПРОТИВЛЕНИЯ и других показателей. Система также имеет возможность подключения для определения диффузии CO_2 .

Для определения ДИФФУЗИИ CO_2 , ФОЕ, ДЫХАТЕЛЬНОГО ОБЪЕМА, ОБЩЕЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ только у нас Вы сможете приобрести систему "ДжиИ-АЛЬВЕОСКОП Р". Для СПИРОЭРГОМЕТРИИ мы рекомендуем "ЭРГОСКОП Р".

Несмотря на свою сложность и высокотехнологичность, все системы надежны и просты в обслуживании. Все эти системы производят фирмы "Кусто Мед" и "Гансхорн Электроникс" в Германии.

dmt

Для получения подробной информации обращайтесь в Московское представительство "ДМТ Доктор Данко Медиктехник" по телефону или факсу: 095 954-88-26.

Динамика показателей бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой на фоне лечения беродуалом (в процентах к должным величинам)

Показатели	До лечения n=12	После 1-й ингаляции n=12	p ₁	1-я неделя лечения n=12	p ₂	После лечения n=10	p ₃
ОФВ ₁	83,1±3,4	99,4±2,4	<0,01	96,3±4,4	<0,05	99,3±4,0	<0,05
МОС ₂₅	72,5±5,4	98,1±6,5	<0,05	87,1±7,2	>0,05	96,9±5,8	<0,05
МОС ₅₀	58,0±4,5	84,7±5,2	<0,01	73,2±5,4	<0,05	78,0±2,6	<0,01
МОС ₇₅	49,4±3,9	72,8±3,7	<0,01	72,2±5,4	<0,01	69,1±2,8	<0,01

Примечание. p₁ — достоверность различия между показателями до и после 1-й ингаляции, p₂, p₃ — достоверность различия между показателями до и после 1-й недели лечения и после курсового лечения (3—4 недели).

пов удушья при физической нагрузке, пребывании в запыленном помещении, изменении метеоситуации, на запахи). Мало эффективен препарат был у детей с тяжелыми приступами бронхиальной астмы (9 детей).

По данным динамического исследования функции внешнего дыхания и клинического наблюдения, благоприятное влияние курсового лечения беродуалом отмечено у 22 из 31 леченного больного с бронхиальной астмой. Оно выразилось в урежении частоты обострений ее и достижении ремиссии болезни. Не было отмечено существенного улучшения состояния у 5 больных с бронхиальной астмой, вызванной сенсибилизацией к плесневым грибкам и у 4 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы, у двух из которых отмечалось наслоение острой респираторной инфекции.

Под влиянием лечения беродуалом отмечалось уменьшение величины бронхиального сопротивления (% к должн.). Так, до лечения оно составляло 218,6±32,29 (n=19), после 1 ингаляции 168,29±30,68 (n=19), а после лечения 107,01±12,5 (n=13); достоверность различия между показателями до и после 1-й ингаляции p>0,1, до и после окончания лечения p<0,001.

Из приведенных данных видно, что по завершении курсового лечения беродуалом величина бронхиального сопротивления у детей с бронхиальной астмой приближалась к нормальным величинам.

Исследование функции внешнего дыхания методом компьютерной пневмотахографии до начала терапии беродуалом выявило нарушение бронхиальной проходимости у 10 детей из 12 больных, при этом у 6 детей оно носило генерализованный характер. Динамика показателей бронхиальной проходимости после 1-й ингаляции и после курсового лечения представлена в табл.1.

Анализ полученных данных показал, что уже после 1-й ингаляции беродуала показатели бронхиальной проходимости достоверно улучшились, продолжение лечения беродуалом позволило поддерживать показатели бронхиальной проходимости на этом же уровне как в течение 1-й недели, так и в течение последующих 3—4 недель. Только у 2 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы не было достигнуто полного восстановления показателей бронхиальной проходимости.

При лечении беродуалом у больных бронхиальной астмой детей были выявлены позитивные изменения в системе циклических нуклеотидов (табл.2).

В ходе терапии беродуалом наблюдалось повышение концентрации цАМФ в лейкоцитах, при этом уровень его уже существенно не отличался от нормы. Одновременно была отмечена тенденция к снижению содержания цГМФ в лейкоцитах с приближением показателей его к границам нормы. Восстановление бронхиальной проходимости у леченных беродуалом больных сопровождалось повышением исходно сниженной активности аденилатциклазы, а по окончании терапии беродуалом средние значения ее активности не отличались от показателей активности аденилатциклазы у здоровых детей.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности беродуала у детей с бронхиальной астмой в целях восстановления бронхиальной проходимости и снятия возникшего обострения бронхиальной астмы. Реализация терапевтического эффекта беродуала может быть связана с нормализующим влиянием его на соотношение цАМФ и цГМФ в клеточных структурах. Целесо-

Таблица 2

Изменения в системе циклических нуклеотидов под влиянием терапии беродуалом у детей с бронхиальной астмой (M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	Здоровые дети
цАМФ, нмоль/10 ¹⁰ клеток n=8	7,11±0,2 p ₁ <0,001	9,8±0,27 p ₂ <0,001	11,3±0,9
цГМФ, нмоль/10 ¹⁰ клеток n=8	5,16±0,15 p ₁ <0,001	3,9±0,2 p ₂ <0,001	3,6±0,2
цАМФ/цГМФ, n=8	1,38	2,51	3,1
АЦ, нмоль/10 ¹⁰ кл/час n=7	11,74±0,3 p ₁ <0,001	15,3±0,27 p ₂ <0,01	16,1±1,4

Примечание. p₁ — достоверность различия между показателями до и после лечения, p₂ — достоверность различия между показателями до лечения и нормой.

образно применение беродуала у детей с частыми приступами бронхиальной астмы в целях достижения ремиссии болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вондра В. // Новые терапевтические возможности лечения бронхиальной обструкции.— М., 1984.— С.14—21.
2. Замотаев И.В., Мотузка Н.М., Сельверстова Н.М. // Современные методы лечения и профилактики бронхиальной астмы.— Л., 1985.— С.158—161.
3. Молотков В.И. // Клин. мед.— 1980.— № 4.— С.40—43.
4. Харпокурт К. // Новые терапевтические возможности лечения бронхиальной обструкции.— М., 1984.— С.24—30.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.
6. Arved I., Groth S., Dirksen H. // Lung.— 1984.— Vol.162, № 5.— P.297—304.
7. Vynum L., Gross G., Londermilk I. // Ann. Allergy.— 1983.— Vol.501.— P.252—254.
8. Hughes I.M., Seal I.P., Temple D.M. // Eur. J. Pharmacol.— 1983.— Vol.95.— P.239—245.

Поступила 20.01.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 612.21-06:612.111.7

И.Г.Даниляк, А.Х.Коган, С.Болевич, А.А.Стремоухов, Са.Болевич

О ВЛИЯНИИ ТРОМБОЦИТОВ НА ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ, ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИПЕРЕКИСНУЮ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

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

INFLUENCE OF TROMBOCYTES ON GENERATION OF ACTIVE OXYGEN FORMS WITH BLOOD LEUKOCYTES, PEROXIDE LIPID OXIDATION, AND ANTIPEROXIDE ACTIVITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

I.G.Daniliack, A.H.Kogan, S.Bolevic, A.A.Stremoukhov, Sa.Bolevic

Summary

56 patients with bronchial asthma (BA) were examined to evaluate features of the influence of trombocytes on active form oxygen generation (AFOG), peroxide oxidation of lipids (POL), and the antiperoxide activity of blood serum. AFOG and the serum peroxide activity were determined with the luminol dependent hemiluminescent (HL) method. The effect of trombocytes on AFOG was evaluated with comparison of delta-hemiluminescence (HL) under the influence of serum with the trombocytes poverty (STP) and the one with the trombocytes excess (STE). The effect of trombocytes on HL of serum was determined with comparison of delta-HL of STP and STE under the H₂O₂ influence. The effect of trombocytes on POL was evaluated with comparison of the malon aldehyd content in STP and in STE. In comparison with healthy donors there was the decrease of the inhibiting influence of trombocytes on AFOG (at 1.6 times), POL (at 1.2 times), and serum HL (at 1.5 times) in patients with the exacerbation phase of the disease. During the remission phase, the trombocytes inhibiting influence on AFOG, POL, and serum HL increased. The direct proportion was found between the decrease of the inhibited influence of trombocytes on AFOG, POL and serum HL and the severity of exacerbation. The great decrease of the inhibited influence of trombocytes on AFOG, POL, and serum HL was found in patients with steroid dependent and aspirin-induced asthma in comparison with those with nonsteroid dependent and atopic asthma. Thus, the obtained data testify about the inclusion of trombocytes into the pathogenesis of BA by means of the decrease of their function of inhibition of free radical processes.

Резюме

Для выяснения особенностей влияния тромбоцитов на генерацию активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиперекисную активность плазмы было обследовано 56 больных бронхиальной астмой (БА). ГАФКЛ и антиперекисную активность плазмы определяли люминолзависимым хемилуминесцентным (ХЛ) методом. Путем сопоставления: 1) дельта ХЛ под влиянием плазмы бедной тромбоцитами (ПБТ) и плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТ), определяли влияние тромбоцитов на ГАФКЛ; 2) дельта ХЛ ПБТ и ПОТ под влиянием H₂O₂ — влияние

тромбоцитов на ХЛ плазмы; 3) содержание малонового диальдегида в ПБТ и ПОТ — влияние тромбоцитов на ПОЛ. У больных в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами снижается ингибирующее влияние тромбоцитов на ГАФКЛ (в 1,6 раза), на ПОЛ (в 1,2 раза) и на ХЛ плазмы (в 1,5 раза). В фазе ремиссии увеличивается ингибирующее влияние тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы. Выявлена прямо пропорциональная зависимость снижения ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы от тяжести обострения. Больше снижение ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы обнаружено у больных стероидозависимой и аспириновой астмой по сравнению с больными нестероидозависимой и атопической астмой. Таким образом, полученные данные аргументируют включение тромбоцитов в патогенез БА путем снижения их функции ингибирования свободнорадикальных процессов.

В последние годы все большее внимание ученых привлекают клеточные и субклеточные механизмы патогенеза бронхиальной астмы (БА). Уже хорошо известно участие лейкоцитов в развитии БА [9,10,15]. Показано увеличение генерации активных форм кислорода лейкоцитами крови (ГАФКЛ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в фазе обострения БА [1,5,18,20]; связь ГАФКЛ и ПОЛ с формой, тяжестью течения и тяжестью обострения [1—3]. В свою очередь активные формы кислорода, генерируемые нейтрофилами и эозинофилами, вызывают выброс тучными клетками гистамина, образование ими лейкотриенов, воспаление мелких бронхов, что в конечном итоге потенцирует и пролонгирует бронхоконстрикцию.

Имеются также данные об участии тромбоцитов в патогенезе БА [9—11,17,19]. Среди медиаторов, выделяемых тромбоцитами, хорошо изученным является фактор активирующий тромбоциты. Он может вызывать все симптомы астмы: немедленную дыхательную обструкцию, отек слизистой, гипертрофию мускулатуры бронхов, усиленное образование слизи и аккумуляцию эозинофилов [13,14].

Однако до сих пор остается малоизученным взаимодействие клеток, в частности тромбоцитов и гранулоцитов, образующих медиаторы БА.

Известно, что плазма стимулирует ГАФКЛ [4]. Однако нами как у здоровых доноров, так и у больных БА было впервые обнаружено, что плазма, бедная тромбоцитами (ПБТ), больше стимулирует ГАФКЛ, чем плазма, обогащенная тромбоцитами (ПОТ) [2], что свидетельствует о ингибирующем влиянии тромбоцитов на ГАФКЛ. В 1991 г. японские ученые Kigawa M. et al. [16] получили аналогичные результаты. В литературе нам не встретилось ни одной работы о влиянии тромбоцитов на ПОЛ и антиперекисную активность (АПА) плазмы. Поэтому целью нашего исследования явилось выяснение особенностей влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и АПА плазмы у здоровых доноров и больных БА в зависимости от фазы, формы и тяжести обострения.

Было обследовано 56 больных БА (35 женщин и 21 мужчина) в возрасте 19—65 лет. 33 больных страдали нестероидозависимой бронхиальной астмой (НБА), из которых у 23 больных была атопическая, у 8 — аспириновая астма и у 2 — астма физических усилий. 23 больных нуждались в лечении глюкокортикоидами (стероидозависимая бронхиальная астма — СБА). У 12 больных на момент поступления было легкое, у 34 — среднетяжелое и у 10 — тяжелое обострение.

Диагноз ставился на основании общепринятых критериев [9,10] в результате общеклинического, лабораторного, инструментального и аллергологического исследований.

Лейкоциты выделяли из венозной крови по методике, описанной А.Х.Коганом и др. [7]. ГАФКЛ определялась методом люминолазависимой хемилюминесценции (ХЛ). Измерение ХЛ осуществлялось на адаптированном для хемилюминетрии радиометре "Роботрон—20046", в стандартном объеме клеток 0,2 мл со стандартной концентрацией лейкоцитов 2500 в 1 мкл; после добавления 0,02 мл насыщенного изоосмолярного водного раствора люминола (рН=7,35) измеряли интенсивность базальной ХЛ и после последующего добавления 50 мкл ПОТ или ПБТ — определяли дельту изменение ХЛ. Путем сопоставления дельты ХЛ под влиянием ПОТ и дельты ХЛ под влиянием ПБТ определяли влияние самих тромбоцитов. Рассчитывали коэффициент ингибирующего влияния тромбоцитов (КИТ) на ГАФКЛ по формуле:

$$\text{КИТ на ГАФКЛ} = \frac{\text{дельта ХЛ под влиянием ПБТ}}{\text{дельта ХЛ под влиянием ПОТ}}$$

выражая результат в относительных единицах.

Супероксидный анион радикал (САР), генерируемый лейкоцитами, определяли по методике А.Х.Когана и др. [8] в НСТ-тесте. В качестве стимуляторов лейкоцитов также использовали ПОТ и ПБТ (50 мкл).

Вторичный продукт ПОЛ — малоновый диальдегид (МДА) определяли как в ПОТ, так и в ПБТ [12]. Путем их сопоставления определяли влияние тромбоцитов на ПОЛ. Рассчитывали КИТ на ПОЛ по формуле:

$$\text{КИТ на ПОЛ} = \frac{\text{содержание МДА в ПБТ}}{\text{содержание МДА в ПОТ}}$$

выражая результат в относительных единицах.

Определяли АПА ПБТ и ПОТ по их устойчивости к иницированию свободнорадикального окисления перекисью водорода ХЛ методом [6], а также спонтанную и индуцированную ХЛ плазмы и рассчитывали их отношение. Следует отметить, что между величиной отношения индуцированной к спонтанной ХЛ плазмы и АПА существует обратная зависимость: чем больше этот показатель, тем меньше АПА и наоборот. Путем сопоставления отношения индуцированной к спонтанной ХЛ ПБТ и отношения индуцированной к спонтанной ХЛ ПОТ определяли влияние самих тром-

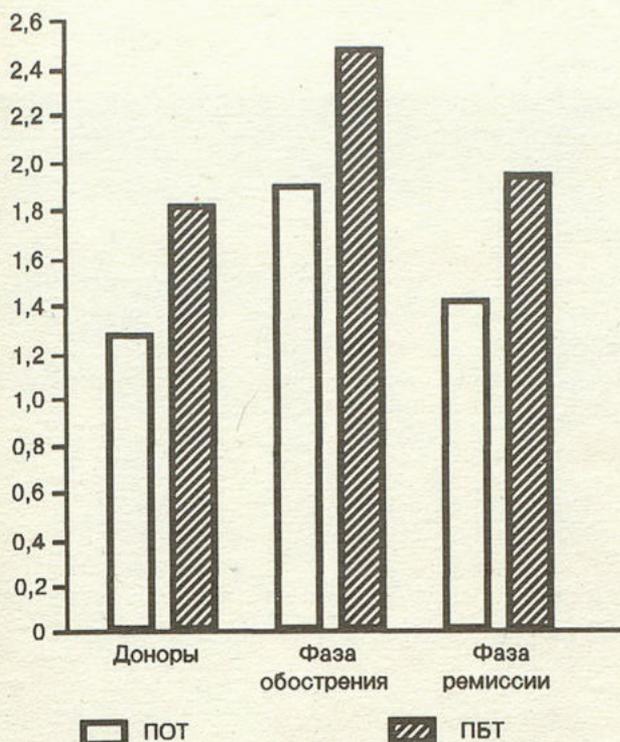


Рис.1. Дельта хемилюминесценции лейкоцитов под влиянием ПОТ и ПБТ у здоровых доноров и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии.

боцитов на АПА. Рассчитывали КИТ на ХЛ плазмы по формуле:

$$\text{КИТ на ХЛ плазмы} = \frac{\text{отношение индуцированной } H_2O_2 \text{ к спонтанной ХЛ ПБТ}}{\text{отношение индуцированной } H_2O_2 \text{ к спонтанной ХЛ ПОТ}}$$

выражая результат в относительных единицах.

Результаты изучения влияния ПОТ и ПТБ на ГАФКЛ у здоровых доноров и больных БА в фазе обострения и ремиссии представлены на рис.1. У здоровых доноров значение дельты ХЛ под влиянием ПБТ в среднем составило $1,82 \pm 0,18$, что больше, чем дельта ХЛ под влиянием ПОТ ($1,28 \pm 0,11$, $p < 0,05$). Следовательно, у здоровых доноров КИТ на ГАФКЛ в среднем составил $2,00 \pm 0,23$. Таким образом, в норме тромбоциты оказывают ингибирующее влияние на ГАФКЛ.

У больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами уменьшается КИТ на ГАФКЛ в 1,6 раза, достигая величины $1,23 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Уменьшение КИТ сочетается с увеличением как дельты ХЛ под влиянием ПБТ до $2,47 \pm 0,29$ ($p < 0,05$), так и дельты ХЛ под влиянием ПОТ до $1,89 \pm 0,15$ ($p < 0,001$), но при этом больше увеличивается последний показатель, что и ведет к снижению КИТ на ГАФКЛ.

У больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения увеличивается КИТ на ГАФКЛ в 1,3 раза, достигая величины $1,57 \pm 0,15$ ($p < 0,05$). Нарастание КИТ на ГАФКЛ сочетается со снижением как дельты ХЛ под влиянием ПБТ до $1,93 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), так и дельты ХЛ под влиянием ПОТ до $1,43 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), но с большим снижением послед-

него, благодаря чему и увеличивается КИТ на ГАФКЛ, однако при этом остается ниже нормы ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных БА в фазе обострения снижается ингибирующее влияние тромбоцитов на ГАФКЛ, а у больных БА в фазе ремиссии увеличивается ингибирующее влияние тромбоцитов на ГАФКЛ, приближается к норме, однако не достигает ее.

Для подтверждения выявленных нарушений нами изучено влияние тромбоцитов на генерацию САР лейкоцитами в НСТ-тесте. У больных БА в фазе обострения величина образования САР лейкоцитами под влиянием ПБТ в среднем составила $0,250 \pm 0,016$ единиц оптической плотности, а под влиянием ПОТ — $0,200 \pm 0,012$ ед. опт. пл., что больше, чем у здоровых доноров, у которых аналогичные показатели соответственно составили $0,156 \pm 0,015$ ед. опт. пл. и $0,117 \pm 0,014$ ед. опт. пл. Отношение показателя образования САР лейкоцитами под влиянием ПБТ и ПОТ у больных БА в фазе обострения была 1,25 — меньше, чем у здоровых доноров [1,33], что также подтверждает тенденцию к снижению ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию САР лейкоцитами в фазе обострения БА. В фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения БА увеличивается данное отношение до 1,37, что свидетельствует о восстановлении ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию САР лейкоцитами.

Одновременно нами изучено содержание МДА в ПБТ и ПОТ у здоровых доноров и больных БА в фазе обострения и ремиссии (рис.2).

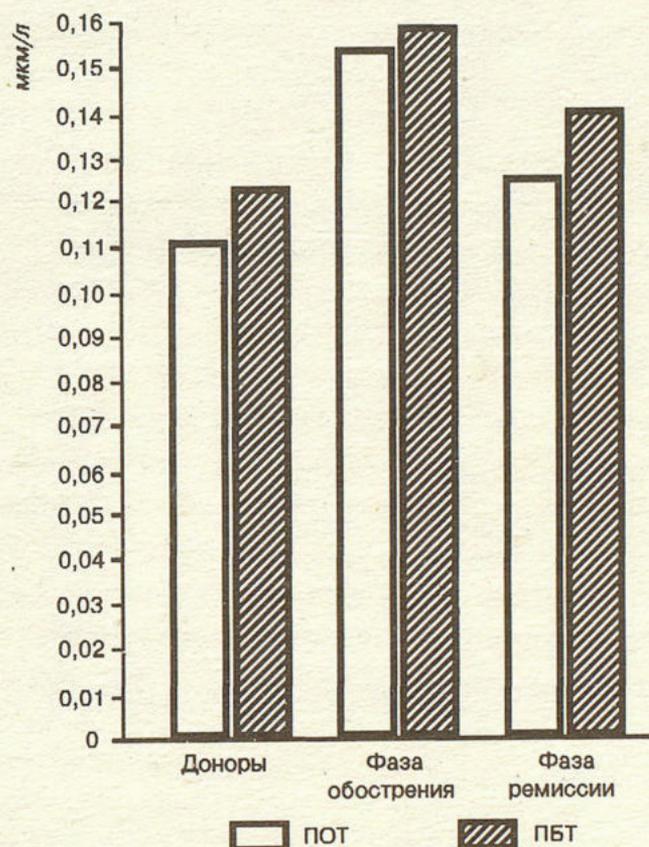


Рис.2. Содержание малонового диальдегида в ПОТ и ПБТ у здоровых доноров и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии.

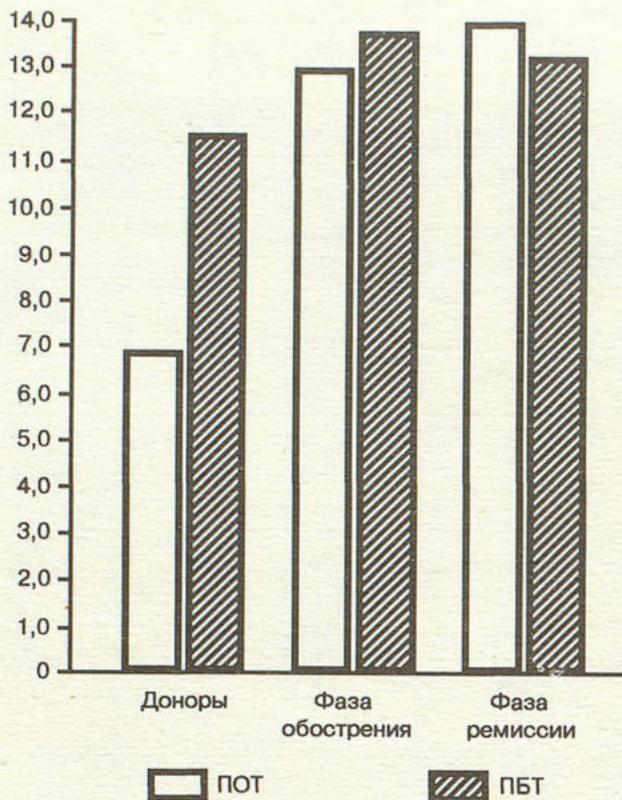


Рис.3. Дельта хемилюминесценции ПБТ и ПОТ под влиянием перекиси водорода у здоровых доноров и больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии.

У здоровых доноров содержание МДА в ПБТ ($0,122 \pm 0,008$ мкМ/л) было больше, чем в ПОТ ($0,110 \pm 0,006$ мкМ/л, $p > 0,05$). Следовательно, КИТ на ПОЛ в среднем составил $1,11 \pm 0,05$. Таким образом, в норме тромбоциты оказывают ингибирующее влияние на ПОЛ.

У больных БА в фазе обострения, по сравнению со здоровыми донорами, увеличивается содержание в МДА как в ПБТ ($0,159 \pm 0,011$ мкМ/л, $p < 0,05$), так и в ПОТ ($0,153 \pm 0,010$ мкМ/л, $p < 0,001$). Однако больше увеличивается последний, благодаря чему и снижается КИТ на ПОЛ до $0,98 \pm 0,04$; $p < 0,05$. Таким образом, у больных БА в фазе обострения снижается ингибирующее влияние тромбоцитов на ПОЛ.

У больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения снижается содержание МДА в ПБТ ($0,140 \pm 0,010$ мкМ/л, $p > 0,05$), так и в ПОТ ($0,123 \pm 0,008$ мкМ/л, $p < 0,05$). Более выражено снижается содержание МДА в ПОТ, что и ведет к увеличению КИТ на ПОЛ ($1,16 \pm 0,05$; $p < 0,05$). Таким образом, у больных БА в фазе ремиссии увеличивается ингибирующее влияние тромбоцитов на ПОЛ по сравнению с фазой обострения и даже становится несколько выше нормы.

Нами также изучена АПА ПБТ и ПОТ у здоровых доноров и больных БА в фазе обострения и ремиссии (рис.3).

У здоровых доноров значение показателя АПА, соответствующего дельте ХЛ ПБТ под влиянием H_2O_2 , в среднем составило $11,6 \pm 1,4$, что больше, чем дельта ХЛ ПОТ под влиянием H_2O_2 $6,8 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

Следовательно, у здоровых доноров КИТ на ХЛ плазмы в среднем составил $1,67 \pm 0,17$. Таким образом, в норме тромбоциты оказывают ингибирующее влияние на H_2O_2 индуцируемую ХЛ плазмы, увеличивают одновременно резистентность плазмы к воздействию H_2O_2 , т.е. увеличивают ее АПА.

У больных БА в фазе обострения по сравнению со здоровыми донорами увеличиваются значения как дельты ХЛ ПБТ под влиянием H_2O_2 ($13,5 \pm 1,0$; $p > 0,05$), так и дельты ХЛ ПОТ под влиянием H_2O_2 ($12,9 \pm 1,6$; $p < 0,001$), однако больше увеличивается последний, что и ведет к снижению КИТ на ХЛ плазмы ($1,15 \pm 0,08$; $p < 0,05$). Таким образом, у больных БА в фазе обострения снижается ингибирующее влияние тромбоцитов на H_2O_2 индуцируемую ХЛ плазмы, т.е. снижается резистентность плазмы на воздействие H_2O_2 и снижается ее АПА.

У больных БА в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения значение дельты ХЛ ПБТ под влиянием H_2O_2 практически не меняется ($13,0 \pm 2,1$; $p > 0,05$), а значение дельты ХЛ ПОТ под влиянием H_2O_2 несколько увеличивается ($13,7 \pm 1,9$; $p > 0,05$), в связи с чем несколько снижается и КИТ на ХЛ плазмы ($1,09 \pm 0,13$; $p > 0,05$), но остается достоверно ниже нормы. Таким образом, у больных БА в фазе ремиссии остается сниженное ингибирующее влияние тромбоцитов на ХЛ плазмы, что соответственно сопровождается низкой АПА.

Для более полного понимания вышеописанных изменений в патогенезе БА нами изучена зависимость ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы от тяжести обострения заболевания.

Выявлено, что у больных БА легкого обострения как КИТ на ГАФКЛ ($1,69 \pm 0,12$), так и КИТ на ХЛ плазмы ($1,46 \pm 0,13$) меньше, а КИТ на ПОЛ ($1,24 \pm 0,07$) больше, чем у здоровых доноров, однако $p > 0,05$ для всех трех показателей. У больных со среднетяжелым и тяжелым обострением как КИТ на ГАФКЛ ($1,38 \pm 0,10$ и $1,06 \pm 0,10$ соответственно; $p < 0,05$ и $p < 0,001$), так и КИТ на ПОЛ ($1,04 \pm 0,04$ и $0,85 \pm 0,08$ соответственно; $p > 0,05$ и $p < 0,05$) и КИТ на ХЛ плазмы ($1,14 \pm 0,10$ и $0,90 \pm 0,08$ соответственно; $p < 0,05$ и $p < 0,001$) меньше, чем у здоровых доноров. У больных с легким обострением КИТ на ГАФКЛ, КИТ на ПОЛ и КИТ на ХЛ плазмы больше, чем у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Одновременно у больных со среднетяжелым обострением как КИТ на ГАФКЛ, так и КИТ на ПОЛ и КИТ на ХЛ плазмы больше, чем у больных с тяжелым обострением (все $p < 0,05$). Таким образом, наблюдается прямо пропорциональная зависимость снижения ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы от тяжести обострения БА.

Нами также изучена зависимость ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы от формы БА. Как у больных СБА, так и у больных НБА КИТ на ГАФКЛ ($1,05 \pm 0,10$ и $1,47 \pm 0,12$ соответственно) и КИТ на ХЛ плазмы ($1,01 \pm 0,05$ и $1,26 \pm 0,11$ соответственно) были меньше, чем аналогичные показатели у здоровых доноров ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Одновременно КИТ на ПОЛ у больных

СБА ($0,90 \pm 0,08$) был ниже, чем у доноров ($p < 0,05$), а у больных НБА ($1,08 \pm 0,04$) практически не отличался от доноров ($p > 0,05$). У больных НБА КИТ на ГАФКЛ, КИТ на ПОЛ и КИТ на ХЛ плазмы больше, чем у больных СБА ($p < 0,05$ для всех трех показателей). Таким образом, более выраженное снижение ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы происходит у больных СБА.

Одновременно нами проанализировано изменение ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы у больных с атопической и аспириновой формами БА, не получавших глюкокортикоиды. Выявлено, что как у больных атопической, так и аспириновой БА снижается по сравнению со здоровыми донорами КИТ на ГАФКЛ ($1,49 \pm 0,15$ и $1,06 \pm 0,13$ соответственно; $p < 0,05$ и $p < 0,001$) и КИТ на ХЛ плазмы ($1,53 \pm 0,21$ и $1,02 \pm 0,10$ соответственно; $p > 0,05$ и $p < 0,001$). Одновременно у обеих форм БА снижается и КИТ на ПОЛ ($1,06 \pm 0,04$ и $0,93 \pm 0,14$), однако $p > 0,05$ для обоих показателей. У больных аспириновой БА по сравнению с больными атопической БА снижается как КИТ на ГАФКЛ ($p < 0,05$), так и КИТ на ХЛ плазмы ($p < 0,05$) и КИТ на ПОЛ, однако $p > 0,05$. Значит, у больных аспириновой БА отмечается более выраженное снижение ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ и ХЛ плазмы, чем у больных атопической БА.

Таким образом, в норме тромбоциты обладают способностью ингибировать ГАФКЛ, ПОЛ и увеличивать резистентность плазмы к перекиси водорода. Учитывая, что очищенная фракция тромбоцитов сама по себе практически не влияет на ГАФКЛ (неопубликованные данные), и то, что плазма обладает способностью стимулировать ГАФКЛ [4], можно предположить, что тромбоциты, вступая в конкурентные отношения с лейкоцитами, забирают компоненты плазмы (комплемент и др.), способные стимулировать ГАФКЛ, и таким образом снижают ее. Данное предположение подтверждается и тем, что зимозан, опсонизированный ПБТ, вызывал большую стимуляцию ГАФКЛ, чем зимозан, опсонизированный ПОТ [2]. С другой стороны, возможно, что тромбоциты взаимодействуют с некоторыми компонентами плазмы, обладающими способностью убирать свободные радикалы (церулоплазмин, альбумин и др.) и потенцировать их действие. Поэтому в ПБТ ГАФКЛ больше, чем в ПОТ. Данная гипотеза подтверждается и тем, что резистентность плазмы к перекиси водорода большая в присутствии тромбоцитов, чем в их отсутствии. Отчасти данным предположением можно объяснить и то, что в ПБТ большее содержание МДА, чем в ПОТ. Однако большее содержание МДА в ПБТ может быть и в результате большей ГАФКЛ в данной плазме. Возможно, определенное значение имеет изменение фактора активирующего тромбоциты. Таким образом, полученные результаты в целом аргументируют важную роль тромбоцитов в процессе ингибирования ГАФКЛ, ПОЛ и ХЛ плазмы. Эти данные свидетельствуют также о возможном включении тромбоцитов в патогенез БА посредством снижения их функции

ингибирования свободнорадикальных кислородных и липидных процессов. Данное предположение подтверждается существованием прямо пропорциональной зависимости снижения ингибирующего влияния тромбоцитов на ГАФКЛ и ПОЛ и снижения АПА ПОТ от тяжести обострения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амануни В.Г., Егоян А.К., Нариманов М.З. и др. Тучноклеточный механизм патогенеза бронхиальной астмы и перекисное окисление мембранных липидов // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.34—37.
2. Болевич С. Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.
3. Величковская Е.Б. Диагностическое значение исследований хемилюминесценции моноцитов при атопической бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.
4. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П. Хемилюминесценция клеток животных.— М., 1989.
5. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами у больных бронхиальной астмой // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С.39—42.
6. Коган А.Х., Медных А.Я., Николаев С.М. Резистентность иммунизированных тканей к перекиси водорода свободнорадикального окисления // Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии.— М., 1976.— С.76—78.
7. Коган А.Х., Лосев Н.И., Цыпин А.Б. и др. Генерация активных микробических форм кислорода лейкоцитами через сосудистое русло легких // Бюл. exper. биол.— 1989.— № 6.— С.688—690.
8. А.с. 1735784 СССР. Способ определения супероксидного анион радикала при фагоцитозе / Коган А.Х., Ершов В.И., Алекперова Г.Р., Хапугина И.В., Перминов А.Н. // Открытия.— 1992.— № 19.— С.46.
9. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
10. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
11. Ameisen J.C., Joseph M., Tonnel A.B. et al. A role for platelets in allergy and asthma // PAF in Asthma.— New York: Academic Press, 1986.— P.169—181.
12. Douset J.C., Trouith H., Foglieri M.J. Plasma malonaldehyde levels during myocardial infarction // Clin. Chim. Acta.— 1983.— Vol.129.— P.319—322.
13. Geswani S.K., Ohashi M., Stathas P. et al. Platelet-activating factor stimulates secretion of respiratory glycoconjugate from human airways in culture // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.84.— P.726—734.
14. Heffner J.E., Cook J.A., Holuskka P.V. Human platelets modulate edema formation in isolated rabbit lungs // J. Clin. Invest.— 1989.— Vol.84.— P.757—764.
15. Kay A.B. Leucocytes in asthma // Immunol. Invest.— 1988.— Vol.17.— P.679—705.
16. Kurosawa M., Kobayashi H., Kobayashi S., Nakano M. Failure of inhibitory effects by platelets on super-oxide anion generation from stimulated neutrophils in a severe bronchial asthmatic // Allergy.— 1991.— Vol.46.— P.173—179.
17. Meltzer S., Golberg B., Lad P., Easton J. Superoxide generation and its modulation by adenosine in the neutrophils of subject with asthma // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83.— P.960—966.
18. Mannaioni P.F., Palmerani B., Pistelly A. et al. Histamine release by platelet aggregation // Agents and Actions.— 1990.— Vol.30.— P.44—48.
19. Sanjar S., Morley J., Smith D. Properties of platelet-activating factor (PAF) relevant to asthma // PAF in Asthma.— New York: Academic Press, 1986.— P.59—75.
20. Sustiel A.M., Joseph B., Rocklin R.E., Borish L. Asthmatic patients have neutrophils that exhibit diminished responsiveness to adenosine // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140.— P.1556—1561.

А.П.Колычев, В.Н.Минеев, Н.Ю.Булатова, Г.Б.Федосеев

ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛИН-РЕЦЕПТОРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Лаборатория эволюции биохимических систем коммуникации ИЭФ РАН им. Сеченова, кафедра
госпитальной терапии СПМИ им. акад. И.П.Павлова

THE FEATURES OF INSULIN-RECEPTOR INTERACTIONS DURING BRONCHIAL ASTHMA

A.P.Kolichev, V.N.Mineev, N.J.Bulatova, G.B.Fedoseev

Summary

The characteristics of erythrocyte insulin receptors (the number and affinity) by means of evaluation of the 125-I-insulin specific binding and level of immunoreactive insulin were studied during bronchial asthma (BA). Besides of the erythrocyte membrane, the glucose transport as a final effector mechanism was evaluated.

It was revealed that the level of the 125-I-insulin specific binding was higher during atopic BA (ABA) and was lower during infectional BA (IBA) than those in healthy subjects. During BA, the number of insulin receptors was decreased but their affinity was increased, especially during ABA.

ABA is characterized by the inverse paradoxal effector exflux of glucose from the erythrocyte instead of the influx of one revealed in healthy subjects. No any effects were shown in IBA patients.

Резюме

Изучались характеристики инсулиновых рецепторов эритроцитов (число и способность к связыванию) при помощи определения 125-I-инсулин специфического связывания и уровня иммунореактивного инсулина при бронхиальной астме (БА). Помимо мембран эритроцитов оценивался транспорт глюкозы как последний эффекторный механизм.

Было выявлено, что уровень 125-I-инсулин специфического связывания был выше при атопической БА (АБА) и ниже при инфекционной БА (ИБА), чем у здоровых. При БА число инсулиновых рецепторов снижалось, тогда как их способность к связыванию увеличивалась, особенно при АБА.

АБА характеризуется обратным парадоксальным эффекторным током глюкозы вовне из эритроцитов взамен внутреннего тока, выявленного у здоровых. У пациентов с ИБА никаких эффектов не было найдено.

В рамках концептуальной схемы патогенеза бронхиальной астмы (БА) клеточной рецепции как первичному звену в системе передачи сигнала отводится центральная роль [10]. Ранее нами была постулирована концепция [9] об атопической БА (АБА) как наследственной патологии, сопровождающейся первичными, распространенными изменениями клеточной мембраны. Указанная концепция была сформулирована, прежде всего исходя из данных, полученных при исследовании β -адренорецепторов.

Идея о распространенности мембрано-рецепторных изменений при АБА обусловила наш интерес к исследованиям такой важной регуляторной системы, опосредующей во многом противоположные по отношению к адренореактивной системе эффекты, как инсулиновый рецептор.

Кроме того, к настоящему времени сложилось представление о том, что АБА и сахарный диабет — это заболевания, крайне редко встречающиеся у одного больного [3,13]. Об этом свидетельствует также и опыт клиники госпитальной терапии Санкт-Петербургского медицинского института им. акад.

И.П.Павлова, занимающейся в течение десятков лет проблемами БА. Меньшая частота совместного появления АБА и сахарного диабета ниже ожидаемой, исходя из распространенности их в общей популяции, расценивается как некий взаимный антагонизм, препятствующий их одновременному появлению. Клинические наблюдения свидетельствуют, что в случае же одновременного появления обоих заболеваний у одного пациента каждое из них легче поддается лечению, а течение их более благоприятно [13,16]. Молекулярные механизмы такого антагонизма изучены недостаточно [15]. Если при сахарном диабете исследования рецепторов инсулина проводились достаточно широко и установлено снижение сродства и количества инсулиновых рецепторов [1,14], то при БА подобных исследований нам не встретилось. В работе использованы эритроциты как модель, которая вполне отражает состояние рецепторов инсулина также и в тканях-мишенях [5,12].

Обследованы больные БА с такими первичными клинико-патогенетическими вариантами заболевания, как атопический (АБА) и инфекционно-зависимый

Характеристика двух классов инсулиновых рецепторов в эритроцитах практически здоровых лиц и больных бронхиальной астмой

Группы	Рецепторы с высоким средством		Рецепторы с низким средством	
	Константа средства, 10^9 M^{-1}	Максимальная емкость, моль 10^{-13}	Константа средства, 10^8 M^{-1}	Максимальная емкость, моль 10^{-12}
Здоровые	0,39	0,33	0,18	0,93
АБА	0,94	0,28	0,23	0,48
ИЗБА	1,43	0,12	0,25	0,22

генетическими вариантами БА, в то время как зависимости уровня специфического связывания от тяжести течения и фазы заболевания не выявлено [2].

Корреляционный анализ показал наличие достоверной связи между уровнем специфического связывания и содержанием ретикулоцитов во всех обследованных группах: в контрольной группе $r=+0,798$ ($n=14$), при ИЗБА $r=+0,950$ ($n=11$), при АБА $r=+0,930$ ($n=9$), что совпадает с представлением о ретикулоцитах как наиболее молодых клетках периферической популяции клеток красной крови, содержащих наибольшее число рецепторов инсулина. Анализ выявил также зависимость высокого уровня связывания при АБА от повышенного содержания ретикулоцитов, среднее значение которого составило 3,2%, в то время как при ИЗБА — 2,5%.

Кроме этого, при АБА больные с высоким уровнем ретикулоцитов (более 2,5%) встречались в два раза чаще (66,7%), чем при ИЗБА и у практически здоровых лиц (27% и 27% случаев соответственно).

Построение кривых конкурентного вытеснения и расчет данных в координатах Скэтчарда показали сложную картину изменений рецепторов при обоих клинико-патогенетических вариантах БА.

Изменения рецепторов при этих вариантах заболевания принципиально сходны, хотя количественно отличаются довольно существенно. В обоих случаях отмечаются разнонаправленные изменения основных характеристик: снижение числа рецепторов и повышение их средства.

Наиболее неожиданным оказалось то, что при АБА, несмотря на повышенный уровень связывания, число рецепторов по сравнению со здоровыми снижено. Наиболее характерным для АБА является повышение средства рецепторов, которое не только компенсирует снижение доли рецепторов, но и значительно перекрывает эту потерю, определяя в конечном счете подъем уровня специфического связывания.

Сходные, но более выраженные разнонаправленные изменения происходят и с рецепторами инсулина при ИЗБА — резкое, более чем в три раза, повышение их средства и одновременно более значительное снижение (на 75%) числа рецепторов. Однако конечное соотношение этих показателей (уровень специфического связывания) в отличие от АБА иное — повышение средства рецепторов при

(ИЗБА). Диагноз БА и соответствующих клинико-патогенетических вариантов устанавливали согласно классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969) и диагностических критериев вариантов БА, разработанных Г.Б.Федосеевым [10].

Эритроциты отделяли от других форменных элементов с помощью трехкратного центрифугирования и отмывания физиологическим раствором. Концентрацию эритроцитов во взвеси подсчитывали в камере Горяева, а количество ретикулоцитов — с помощью микроскопии мазков, окрашенных насыщенным раствором бриллианткрезилблау в абсолютном спирте.

Рецепторы инсулина изучали методом специфического связывания ^{125}I -инсулина (фирма "Lilly", меченый в лаборатории NaI^{125} , спец. активность 6,8—7,5 МКБ/мкг). Уровень специфического связывания с эритроцитами рассчитывали на $4 \cdot 10^6$ клеток/мл инкубационной смеси. Данные по конкурентному вытеснению преобразовывали по методу Скэтчарда [7].

Инсулин в плазме определяли твердофазным радиоиммунологическим методом в модификации [6] с использованием видоспецифической радиоиммунной системы.

Для исследования транспорта глюкозы применяли разработанный Н.Ю.Булатовой подход с оценкой динамики содержания глюкозы в надосадочной жидкости до и после воздействия инсулином [2]. Инсулин добавляли в концентрации 0,1 нг/мл. Содержание глюкозы (ммоль/л) определяли с помощью анализатора глюкозы "Exsan-L" (Латвия), динамику содержания выражали в процентах к исходному уровню.

Результаты исследования уровня специфического связывания ^{125}I -инсулина и уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) представлены в табл.1, характеристика инсулиновых рецепторов — в табл.2.

Из табл.1 видно, что при БА уровень специфического связывания ^{125}I -инсулина в эритроцитах существенно изменен, причем направленность изменений зависит от клинико-патогенетического варианта заболевания.

Так, если при АБА уровень специфического связывания выше, чем в группе здоровых, то в группе ИЗБА он незначительно снижен, но наибольшее различие в уровне связывания отмечалось между клинико-пато-

Таблица 1

Уровень специфического связывания ^{125}I -инсулина эритроцитами и уровень ИРИ практически здоровых лиц и больных БА ($M \pm m$)

Группы	Уровень специфического связывания, %	Уровень ИРИ, нг/мл
1. Здоровые	$2,9 \pm 0,7$ $n=14$	$0,39 \pm 0,08$ $n=20$
2. АБА	$4,0 \pm 0,6$ $n=9$ $p_{1-2} > 0,05$	$0,37 \pm 0,03$ $n=30$ $p_{1-2} > 0,05$
3. ИЗБА	$2,4 \pm 0,6$ $n=11$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$0,39 \pm 0,02$ $n=39$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

ИЗБА не компенсирует полностью уменьшения части рецепторов.

Таким образом, из расчета по Скэтчарду следует, что уровень связывания рецепторов с инсулином при АБА определяется главным образом повышением сродства рецепторов, тогда как при ИЗБА решающее влияние на уровень связывания оказывает количественная потеря рецепторов. Различие же между рассматриваемыми вариантами заболевания связано в основном с большим (в 2 раза) числом рецепторов на эритроцитах при АБА, что в свою очередь коррелирует при этом варианте с высоким содержанием ретикулоцитов в их популяции.

Подобие происходящих при разных вариантах заболевания изменений рецепторов требует допущения, что они являются результатом действия сходных факторов. При этом в первую очередь приходится рассматривать, не является ли уменьшение части рецепторов на клетках результатом "даун-регуляции". Однако в данном случае причиной снижения числа рецепторов, а тем более причиной изменения связывающих характеристик нельзя считать сдвиги в концентрации инсулина крови, так как базальный уровень ИРИ в обеих группах больных и у здоровых лиц не отличался. Подобные данные приведены и в работе [15], в которой отличий в базальном уровне ИРИ при АБА также не выявлено.

С другой стороны, действие индивидуальных колебаний уровня инсулина на уровень специфического связывания при разных клинко-патогенетических вариантах БА отличается. Приведем типичные клинические примеры, иллюстрирующие особенности действия повышенной концентрации инсулина на уровень специфического связывания.

Больной Л., 50 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, инфекционно-зависимый вариант, средней тяжести течения, фаза затихающего обострения. Болен в течение 5 лет. Наследственность в отношении аллергических заболеваний не отягощена. Курит в течение 30 лет, работает в горячем цеху, имеет дело с литьем цветных металлов. Отмечает непереносимость холодного воздуха и резких запахов — возникает приступ удушья. Терапевтический эффект наступил при применении ампиокса. При специальном исследовании выявлено: уровень специфического связывания — 2,2%, уровень ИРИ — 1,4 нг/мл.

Больная М., 36 лет. Клинический диагноз: бронхиальная астма, атопический вариант, легкое течение, фаза затихающего обострения. Болеет в течение 8 лет. Наследственность отягощена: у матери экзема, у родной сестры — вазомоторный ринит. При аллергологическом обследовании обнаружена повышенная чувствительность к аллергенам домашней пыли и пыльцы. При применении интала отмечается выраженный терапевтический эффект. При специальном исследовании выявлено: уровень специфического связывания — 4,0%, уровень ИРИ — 0,8 нг/мл.

Из данных примеров следует, что в случае ИЗБА повышенная концентрация инсулина в крови приводит к даун-регуляции со снижением уровня связывания, тогда как при АБА уровень связывания остается все равно выше, чем в эритроцитах здоровых лиц, скорее всего за счет повышенной аффинности рецепторов. Таким образом, повышение сродства рецепторов при АБА обеспечивает высокий уровень связывания, уменьшая проявления даун-регуляции.

Чтобы выявить возможность влияния измененных инсулин-рецепторных взаимодействий на конечный

Таблица 3

Транспорт глюкозы в эритроцитах при воздействии инсулина у практически здоровых лиц и у больных БА ($M \pm m, \%$)

Группы	Эффект инсулина	
1. Здоровые $n=32$	$-16,9 \pm 3,4$	
А Б А	2. Обострение $n=32$	$+45,0 \pm 7,7$ $p_{1-2} < 0,001$
	3. Ремиссия $n=18$	$+37,5 \pm 10,4$ $p_{1-3} < 0,001; p_{2-3} > 0,05$
	4. Гормонозависимые $n=4$	$-7,5 \pm 2,8$ $p_{1-4} > 0,05; p_{2-4} < 0,05$
И З Б А	5. Обострение $n=35$	$+2,0 \pm 0,5$ $p_{1-5} < 0,001; p_{2-5} < 0,001$
	6. Ремиссия $n=29$	$-10,4 \pm 1,6$ $p_{1-6} > 0,05; p_{3-6} < 0,001$
	7. Гормонозависимые $n=11$	$-9,9 \pm 3,1$ $p_{1-7} > 0,05; p_{5-7} < 0,001$

Примечание. Знаком (-) обозначается вход глюкозы в клетку, знаком (+) — выход глюкозы из клетки

эффекторный механизм, было решено исследовать мембранный транспорт глюкозы как эффекторный механизм при воздействии инсулина.

Из табл.3 видно, что у практически здоровых лиц инсулин проявляет свой физиологический эффект, усиливая транспорт глюкозы в эритроцитах.

При БА эффект инсулина изменен и зависит от клинко-патогенетического варианта заболевания. Так, если при ИЗБА эффект инсулина практически отсутствует, то у больных АБА отмечается парадоксальный эффект — выход глюкозы из клетки, причем этот эффект сохраняется и в фазе ремиссии заболевания, и даже (хотя и менее выраженный) у больных, получающих глюкокортикоидные препараты.

При ИЗБА в фазе ремиссии наблюдается некоторая нормализация влияния инсулина, такая же тенденция видна и в группе больных, получающих глюкокортикоиды.

Приведем клинический пример, иллюстрирующий особенности влияния инсулина на транспорт глюкозы при АБА.

Больная Г., 51 года. Клинический диагноз: бронхиальная астма, (пыльцевая, эпидермальная, бытовая), дисгормональная, средней тяжести течения, фаза обострения. У родного брата, тети — бронхиальная астма, у дочери — экссудативный диатез. В период беременности и после родов стало проявляться затрудненное дыхание, а затем и приступы удушья. В дальнейшем приступы удушья возникали весной в период цветения, а также дома при уборке квартиры. Был эффективен интал, приступы купировались эуфилином, беротеком. При аллергологическом тестировании были выявлены признаки пыльцевой, эпидермальной, бытовой гиперчувствительности. Приступы удушья возникали при употреблении в пищу клубники. При применении пенициллина - крапивница. За период болезни получила курс иглорефлексотерапии, разгрузочно-диетической терапии, 2 курса специфической гипосенсибилизации с домашней пылью. Однако за последние десять лет ежегодно переносила ОРВИ, что приводило к обострениям заболевания и

применению глюкокортикоидов (бекломета, гидрокортизона, преднизолона по 25 мг внутрь). При исследовании транспорта глюкозы была выявлена парадоксальная реакция на инсулин (+7%), несмотря на применение глюкокортикоидов. Кроме этого выявлено значительное снижение уровня гликозилированного гемоглобина (2,34%), микроцитоз (12% микроцитов), что характерно для АБА [2,8]; содержание ИРИ составило 0,2 нг/мл.

Отсутствие эффекта инсулина на транспорт глюкозы при ИЗБА, возможно, связано со снижением числа рецепторов при этом варианте заболевания, тогда как изменения мембранного транспорта глюкозы в эритроцитах при АБА носят парадоксальный характер, причем вне зависимости от фазы заболевания.

Наиболее убедительно о качественном сходстве установленных изменений при обоих вариантах заболевания свидетельствует повышение их аффинности, которое более выражено при ИЗБА, но при АБА является определяющим. Известно, что изменение сродства рецепторов зависит по крайней мере от двух факторов: либо от изменения липидного окружения рецепторов (липидного состава мембран и жидкостности липидной фазы), либо от степени гликозилированности рецептора. Первое предположение кажется более приемлемым при АБА [4], однако полностью отрицать возможность изменений гликозидной части рецептора нельзя. Повышение аффинности рецепторов вполне может являться тем фактором, который в эритроцитах (клетках, лишенных ресинтеза рецептора), усиливая связывание гормона и интернализацию рецепторов, ведет к последующему снижению их числа на мембране клетки. Во всяком случае такое повышение аффинности, которое приводит к значительному увеличению рецепторов связывания, вполне может быть ответственным за клинический антагонизм между АБА и сахарным диабетом, особенно, если оно отмечается и в других тканях.

Таким образом, выявленные в работе особенности рецепторов инсулина при АБА, такие как повышение аффинности рецепторов, а также тенденция к повышенному содержанию ретикулоцитов, обеспечивают поддержание высокого уровня связывания рецептора с гормоном. Указанные особенности укладываются в систему представлений С.С.Жихарева [4] о дедифференцировке как о характерной патогенетической черте атопического варианта БА. Особенности рецеп-

торов инсулина при этом варианте заболевания составляют в целом картину изменений, существенно отличающую их от изменений при ИЗБА. В конечном итоге, эти отличия формируют такие изменения углеводного обмена при АБА, которые могут задерживать развитие патологических изменений при сахарном диабете, столь редко встречающемся при АБА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В., Ольшанская А.Я., Липац А.А. // Мед. радиол.— 1983.— № 8.— С.7—12.
2. Булатова Н.Ю. Изменение некоторых показателей углеводного обмена у больных бронхиальной астмой и их значение в патогенезе заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1993.
3. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1993.
4. Жихарев С.С. // Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Под ред. Г.Б.Федосеева, А.Г.Жиронкина.— Л., 1984.— С.180—210.
5. Колычев А.П. Инсулиновые рецепторы в онтогенезе у кур: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1988.
6. Лейбуш Б.Н. // Бюл. экспер. биол.— 1971.— № 11.— С.89—91.
7. Лейбуш Б.Н., Колычев А.П., Бондарева В.М. // Онтогенез.— 1984.— Т.15, № 3.— С.290—296.
8. Минеев В.Н., Жихарев С.С., Яблонская В.Н. // Ранняя диагностика и профилактика неспецифических заболеваний легких.— Л., 1987.— С.105—108.
9. Минеев В.Н., Лукашевская Н.Н., Жарская В.Д. и др. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Резюме докладов.— Челябинск, 1991.— С.54.
10. Федосеев Г.Б. // Пробл. туб.— 1983.— № 8.— С.27—32.
11. Федосеев Г.Б. // Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профилактике преастанмы и бронхиальной астмы.— Л., 1985.— С.4—7.
12. David O., Cerutti F., Sacchetti C. et al. // Panminerva Med.— 1990.— Vol.32, № 3.— P.108—111.
13. Lasser E. // Med. Hypotheses.— 1987.— Vol.23, № 1.— P.95—106.
14. Mc Guinness O.P., Myers S.R., Neal D., Cherrington A.D. // Metabolism.— 1990.— Vol.39, № 9.— P.931—937.
15. Szczeklik A., Rieton R., Sieradzki J. // J.Allergy Clin. Immunol.— 1980.— Vol.66, № 5.— P.424—427.
16. Tinkelman D., King S. // Ibid.— 1979.— Vol.64, № 3.— P.223—226.

Поступила 25.10.93.

В.М.Провоторов, В.И.Бузуртанов

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЭКСПИРАТА У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯМИ

Кафедра факультетской терапии Воронежского государственного медицинского института им. Н.Н.Бурденко

THE FAT ACID CONTENT IN THE EXPIRATE IN PATIENTS WITH ACUTE PNEUMONIA

V.M.Provotorov, V.I.Busurtanov

S u m m a r y

The fat acid content of the expirate in 49 patients with acute pneumonia and in 43 ones with lingering forms of the disease were examined. It was found that the stearin-olein ratio was higher significantly in hospitalized patients with acute pneumonia than with lingering one.

After 15 days of treatment in patients with lingering pneumonia this parameter was significantly lower than in ones with signs of the clinical relief. The significant increase of the percent content of linolenic acid C_{18:2} was found during the lingering form of the disease in comparison with the clinical recovery.

Thus, the significant dynamics of percent parameters of the fat acid content in the expired air condensate was revealed, that allows to determine the state of lipid structures of lungs during the various forms of the pneumonia course.

Р е з ю м е

Исследовался жирнокислотный состав экспирата 92 пациентов: 49 и 43 с острыми и затяжными пневмониями соответственно с целью выявления наиболее информативных показателей. Выявлено, что стеариново-олеиновый показатель при поступлении пациента в стационар был достоверно выше при острой, чем при затяжной пневмонии.

Через 15 дней терапии при затяжной пневмонии данный показатель был достоверно ниже, чем у больных с признаками клинического выздоровления. Наблюдалось также достоверное увеличение процентного содержания линолевой кислоты C_{18:2} при затяжной форме заболевания по сравнению с тем же показателем при выздоровлении.

Таким образом, выявлена определенная динамика показателей процентного содержания жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха, что позволяет судить о состоянии липидных структур легких при различных формах течения пневмоний.

Заболеемость острой пневмонией во всем мире продолжает оставаться высокой, несмотря на совершенствование современных методов диагностики и лечения [7,9]. Сравнительно частым осложнением является затяжное течение заболевания. Так, по современным данным пневмония принимает затяжной характер у 30—35% больных [6]. Во многом вероятность развития затяжного течения определяется поздними сроками госпитализации, характером возбудителя, несвоевременным началом адекватной терапии, иммуносупрессивными нарушениями и т.д. Своевременное прогнозирование затяжного течения острой пневмонии позволило бы построить лечебную программу с учетом характера течения заболевания.

По нашему мнению, перспективным в плане оценки состояния липидных структур легких представляется изучение спектра жирных кислот экспирата стандартными методами газожидкостной хроматографии. Следует учитывать, что данные процентного состава жирных кислот липидов сурфактантной системы

легких носят достаточно постоянный характер, вне зависимости от индивидуальных особенностей больного. В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение возможности повышения степени достоверности прогнозирования затяжной пневмонии путем выявления наиболее информативных показателей жирнокислотного состава экспирата.

Липиды выделялись по методу *Folch* в модификации К.М.Синяка и соавт. [8,13] с последующим гидролизом и метилированием в присутствии серной кислоты. Для уточнения процентного состава некоторых жирных кислот использовалась также методика метилирования с трехфтористым бором [12]. Исследования проводили в хроматографе "ХРОМ-5", предварительно определив спектр стандартного набора жирных кислот в качестве свидетелей. Количественную оценку проводили путем измерения площадей пиков. Для повышения достоверности опыта и оценки собственных данных мы параллельно проводили исследование состава общих липидов в экспирате у

тех же больных методом хроматографии в тонком слое на пластинах "Silufol". Использовался также силикагель марки КСК. Учитывая, что общее количество липидов в экспирате невелико, сбор экспирата производился в объеме 8—10 мл двумя небольшими порциями с интервалом в 1 час (дает возможность отдыха больному) с последующим соединением хлороформ-метанольных экстрактов, что не противоречит принципам методики [5,8]. Как показали наши исследования, объем экспирата таким путем можно еще более увеличить без ущерба для конечного результата. В ходе исследования нам удалось определить достоверное содержание в экспирате эфиров холестерина, свободных жирных кислот, что не противоречит данным О.В.Александрова и соавт. [1]. Фосфолипиды определялись нами приблизительно у 45% обследуемых. Количество общего липидного набора экспирата достаточно для проведения анализа путем газожидкостной хроматографии в пределах получаемого объема экспирата до 4—5 мл, соответствующего стандартной методике [5].

Таким образом, исследование жирнокислотного состава экспирата дает косвенную информацию об изменении прежде всего таких компонентов липидных структур легких, как нейтральные липиды. К настоящему моменту роль нейтральных липидов в обеспечении нормального функционирования поверхностно-активных элементов сурфактантной системы практически не изучена, за исключением отдельных

работ на эту тему. Предполагается, что исследование нейтральных липидов может давать не только достаточно достоверную информацию о деструктивных изменениях в системе сурфактанта, но и во многом позволяет оценить активность воспалительного процесса в ткани легкого [2]. Анализ полученных данных показал, что наиболее выраженные изменения касались процентного содержания фракций стеариновой и олеиновой кислот, для большей информативности объединенных нами в единый показатель.

Нами обследовано 92 больных острой пневмонией в возрасте 18—60 лет. 49 человек с остротекучей пневмонией составили 1-ю группу исследования. У 43 больных пневмония приняла затяжное течение (2-я группа). Для 2-й группы была характерна более поздняя госпитализация больных (на 2—3-й неделе с момента начала заболевания). Число бронхолегочных заболеваний в анамнезе было приблизительно одинаковым в той и другой группе (до 50%). У лиц с затяжным течением заболевания более часто в анамнезе встречалось интенсивное курение (до одной пачки в день и более — у 41,9% лиц во 2-й группе и 12,5% — в 1-й группе). Злоупотребление алкоголем было приблизительно одинаковым (18,4% у лиц 1-й группы и 20,9% у лиц 2-й группы). Контрольную группу составили 19 студентов и 17 больных с патологией желудочно-кишечного тракта при отсутствии поражения бронхолегочной системы. У всех больных проводилось клинико-рентгенологическое и общепри-

Т а б л и ц а

Содержание жирных кислот (отн.%) в экспирате ($M \pm m$)

Жирные кислоты	Контроль 36 чел.	2—3-я неделя, затяжное течение $n=43$	1—2-я неделя, остротекучая пневмония $n=49$	3—4-я неделя, выздоровление	4—5-я неделя, затяжное течение
C11:0	0,9±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1
C12:0	2,6±0,3	2,5±0,8	2,1±0,3	2,4±0,4	2,8±0,2
C13:0	5,2±0,65	3,8±0,45	4,1±0,4	4,0±0,4*	2,3±0,3*
C14:0	5,3±0,5	4,8±0,4	5,2±0,4	5,0±0,3	6,0±0,4
C14:1	1,6±0,2	1,2±0,2	1,3±0,25	1,6±0,15	1,2±0,2
C15:0	7,1±0,5	9,8±0,35*	8,2±0,3*	7,8±0,45	9,5±0,6
C16:0	14,8±0,8	16,5±1,1	16,0±0,9	16,0±1,1	16,0±1,4
C16:1	2,0±0,15	2,6±0,3	2,2±0,2	2,2±0,15	2,3±0,2
C18 ₀₊₁ стеариново-олеиновый показатель	24,6±1,1	17,8±0,7**	21,6±0,65**	23,2±0,8*	18,4±1,3*
C18:2	7,2±0,3	8,4±0,2	7,6±0,3	7,4±0,3*	8,8±0,35*
C18:3	5,6±0,5	6,6±0,45	5,8±0,5	5,8±0,4	6,3±0,55
C20:2	4,6±0,6	5,8±0,4	4,9±0,6	5,1±0,5	5,6±0,5
C20:3	1,1±0,1	0,8±0,15	1,1±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1
C20:4	4,6±0,6	5,9±1,0	5,3±0,8	5,5±1,4	5,6±1,2
C20:5	1,4±0,1	1,4±0,1	1,2±0,1	1,2±0,2	1,4±0,1
C22:2	3,6±0,3	3,8±0,25	4,1±0,2	3,8±0,3	3,9±0,3
C22:4	1,7±0,15	1,6±0,1	1,5±0,2	1,6±0,1	1,6±0,2
C22:5	2,3±0,2	2,6±0,3	2,5±0,4	2,4±0,1	2,2±0,1
C22:6	1,3±0,1	1,2±0,1	1,2±0,3	1,2±0,1	1,0±0,2

Примечание. Звездочка — статистически достоверные различия между показателями затяжной и острой пневмоний, $p < 0,01$; две звездочки — статистически достоверные различия $p < 0,001$ между теми же группами.

нятое лабораторное исследование для верификации диагноза острой пневмонии.

Больные 1-й группы поступили в клинику на 1—2-й неделе заболевания. При поступлении наблюдался кашель с небольшим количеством слизисто-гноной мокроты у 41 (83,6%) больного, слабость, потливость, температура до 38°—39°C у 44 (89,8%) больных, одышка у 6 (12,3%) больных. На рентгенограмме грудной клетки выявлялась очаговая инфильтрация в пределах одного или нескольких сегментов, деформация легочного рисунка, у 2 (4,1%) больных — плевродиафрагмальные спайки. Аускультативно у больных выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы — 37 (75,5%) человек, крепитация, сухие хрипы. У 9 (18,4%) больных определялось перкуторно притупление легочного звука. Из лабораторных данных отмечалось: СОЭ - в среднем составило $25 \pm 1,2$ мм/час, количество лейкоцитов в периферической крови $9 \pm 0,7 \cdot 10^9$ /л, из биохимических показателей крови изменялись фибриноген, С-реактивный белок, гексозы, сиаловые кислоты, церулоплазмин. Стеариново-олеиновый показатель, определяемый у лиц 1-й группы при поступлении, составлял $21,6 \pm 0,65$ отн. % (таблица). В комплексном лечении больные обеих групп получали антибиотики с учетом антибиотикограммы, сульфаниламиды, дезинтоксикационные, антигистаминные, отхаркивающие, жаропонижающие препараты, физиопроцедуры, массаж грудной клетки. По мере лечения нормализация температуры тела происходила обычно на 5—6-й день лечения, слабость и потливость значительно уменьшились на 7—8-й день, в те же сроки наблюдалось уменьшение количества влажных хрипов. К 14—15-му дню лечения наблюдалось улучшение рентгенологической картины, данных общего анализа крови. Нормализация биохимических показателей происходила на 20—21-й день лечения. Средняя продолжительность пребывания с стационаре больных 1-й группы составила $18,4 \pm 1,7$ дня. Стеариново-олеиновый показатель, определяемый на 14—15-е сутки лечения увеличился до $23,2 \pm 0,8$ отн. %, не достигая, однако, контрольного уровня ($24,6 \pm 1,1$ отн. %).

Больные 2-й группы поступали в клинику на 2—3-й неделе заболевания, при поступлении отмечались кашель со слизисто-гноной мокротой, у 38 (88,4%) больных слабость, потливость, у 33 (77,2%) больных субфебрильная температура, одышка у 9 (20,9%) больных. У 2 (4,4%) больных отмечалось кровохарканье. При аускультации выявлялись сухие и влажные хрипы на стороне поражения у 36 (84,2%) больных. На рентгенограмме грудной клетки — очаговые инфильтративные изменения, спаечные процессы наблюдались у 14 (32,6%) больных, СОЭ в среднем составляла 18 мм/час, количество лейкоцитов в периферической крови — $8,9 \cdot 10^9$ /л. Из биохимических показателей изменялись фибриноген, С-реактивный белок, сиаловые кислоты, церулоплазмин, гексозы. Стеариново-олеиновый показатель, определяемый при поступлении, был максимально низким $17,8 \pm 0,7$ отн. %. По мере лечения наблюдалась нормализация температуры тела на 16—17-е сутки.

Кашель прекращался к 24—26-му дню лечения. Рентгенологическая картина улучшалась приблизительно в те же сроки. Нормализация биохимических показателей наблюдалась к 25—28-му дню лечения. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составляла $31,5 \pm 1,5$ суток. У 5 (11,6%) больных клиническое выздоровление наступало лишь через 40—45 дней с момента начала лечения. Стеариново-олеиновый показатель, определяемый на 14—15-й день лечения, незначительно увеличивался, составляя $18,4 \pm 1,3$ отн. %.

Из приведенных результатов видно, что у лиц с остротекучей пневмонией стеариново-олеиновый показатель при поступлении был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у лиц с затяжной формой заболевания. На 14—15-е сутки лечения при затяжной пневмонии данный показатель достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у лиц с признаками клинического выздоровления в те же сроки. Таким образом, вычисление процентного стеариново-олеинового показателя в общем липидном составе конденсата влаги выдыхаемого воздуха имело в наших опытах прогностическое значение. Из других компонентов жирнокислотного состава экспирата наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) увеличение процентного содержания линолевой кислоты $C_{18:2}$ на 14—15-й день пребывания в стационаре, при затяжном течении процесса ($8,8 \pm 0,35$ отн. %) в сравнении с показателем при выздоровлении ($7,4 \pm 0,3$ отн. %). Уровень н-пентадекановой кислоты при поступлении больных с остротекучей формой заболевания достоверно отличался от такового при поступлении с затяжной пневмонией ($8,2 \pm 0,3$ отн. % и $9,8 \pm 0,35$ отн. % соответственно). Отмечалось также достоверное повышение уровня н-тридекановой кислоты на 14—15-й день у лиц с признаками клинического выздоровления ($4,0 \pm 0,4$ отн. %) в сравнении с показателем у лиц с затяжным течением заболевания в те же сроки ($2,3 \pm 0,3$ отн. %). Процентное содержание пальмитиновой кислоты в период заболевания имело тенденцию к повышению в сравнении с уровнем контроля, однако достоверных различий выявить не удалось.

Общие механизмы деструкции сурфактантной системы при воспалении исследовались многими авторами. Рассматривалось влияние тканевой гипоксии как результат непосредственного воздействия накапливающихся продуктов обмена на поверхностно-активные структуры, воздействие бактериальной флоры, экссудации в альвеолах и т.д. [3,4,10]. Некоторые авторы особо отмечали роль множественных нарушений микроциркуляции, в том числе и в результате непосредственного уменьшения скорости адсорбции липидов на поверхности альвеол, под действием гемоглобина [11]. По-видимому, изменение значений процентного стеариново-олеинового показателя в экспирате при затяжном течении процесса связано с более интенсивной деструкцией липидных структур легких вследствие продолжающихся явлений нарушения вентиляции и микроциркуляции.

Таким образом, выявлена определенная динамика показателей процентного соотношения жирных кислот конденсата влаги выдыхаемого воздуха, что

позволяет косвенно судить о состоянии липидных структур легких, в процессе перехода остротекучей формы пневмонии в затяжную. Установлена возможность прогнозирования развития затяжной формы заболевания путем определения процентного стеариново-олеинового показателя в экспирате.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О.В., Добрынина О.В., Севрунова О.А., Ежова И.С., Григорьев С.П. О методе исследования легочного сурфактанта в конденсате паров выдыхаемого воздуха // Тер. арх.— 1992.— № 10.— С.105.
2. Гельцер Б.И., Хасина М.И., Собина А.И. Взаимосвязь липидного состава экспиратов и вентиляционной функции легких у больных острой пневмонией // Там же.— 1990.— № 12.— С.20—23.
3. Муромский Ю.А., Гукасян Э.А., Семиволков В.И. и др. Патогенез и лечение гнойных заболеваний легких // Хирургия.— 1988.— № 12.— С.12—18.
4. Разин А.С., Козлова Р.И., Филонов В.К. Фосфолипиды при неспецифических заболеваниях легких // Сов. мед.— 1986.— № 7.— С.93—95.
5. Сидоренко Г.И., Зборовский М.Н., Левина Д.И. Атравматический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого (сурфактанта): Метод. рекомендации.— Минск, 1984.— С.11.
6. Сильвестров В.П. Затяжные пневмонии.— Л., 1981.— С.280.
7. Сильвестров В.П., Федотов П.И. Пневмония.— М.: Медицина, 1987.— С.248.
8. Синяк К.М., Оргель М.Я., Крук В.И. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования // Лаб. дело.— 1976.— № 1.— С.37—41.
9. Чучалин А.Г. Пульмонология — практическая врачебная специальность // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.3—9.
10. Юлдашев К.Ю., Комилов М.К., Махмудова З.У., Ирмухамедов Р.А. Микроциркуляция, гемокоагуляция и фосфолипиды крови при острой пневмонии // Там же.— 1987.— № 3.— С.88—91.
11. Holm B., Notter R. Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity // J. Appl. Physiol.— 1987.— Vol.63, № 4.— P.1434—1442.
12. Metcalf L.D., Schmits A.A. // Anal. Chem.— 1966.— Vol.38, № 3.— P.514.
13. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue // J. Biol. Chem.— 1957.— Vol.226, № 1.— P.497—504.

Поступила 05.05.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.831-001-06:616.24-005.98

Г.Л.Серватинский, С.С.Решетников

МЕХАНИЗМ ОТЕКА ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Государственный институт усовершенствования врачей, Российский нейрохирургический институт имени проф. А.Л.Поленова, г. Санкт-Петербург

THE MECHANISM OF PULMONARY EDEMA DURING EXPERIMENTAL CRANIOCEREBRAL TRAUMA

G.L.Servatinskiy, S.S.Reshetnikov

Summary

During experimental craniocerebral trauma, the hemorrhagic character of neurogenic pulmonary edema forces the impairments of lungs that is important in process of pathogenetical interpretation.

Резюме

Геморрагический характер нейрогенного отека легких при экспериментальной черепно-мозговой травме усиливает легочные повреждения, что должно учитываться при расшифровке их патогенеза.

Быстрое, а порой молниеносное развитие нейрогенного отека легких (НОЛ) приводит к летальному исходу более чем в 90% случаев [4]. В возникновении НОЛ существенное значение имеет увеличение гидростатического давления в системе микроциркуляции и повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, что приводит к увеличению фильтрационной поверхности и процессов трансудации в легких [5,9]. Известно, что активными медиаторами легочной гипертензии являются катехоламины, содержание которых

резко повышается в течение секунд при повреждениях ЦНС [3]. Давно замечена также выраженность геморрагий в легких при травме головного мозга [1].

Целью настоящей работы явилось уточнение связи между содержанием катехоламинов в крови, оттекающей от головного мозга, выраженностью НОЛ и некоторых его морфологических особенностей при экспериментальной черепно-мозговой травме (ЧМТ).

Четыре серии опытов выполнены на базе НИО экспериментальной пульмонологии СПбГИДУВа на

118 нелинейных белых крысах у здоровых животных (контроль) и с моделью ЧМТ. В опытах использовались животные, адаптированные к лабораторным условиям без признаков заболеваний. Моделирование ЧМТ проводилось по стандартизированной методике путем нанесения дозированного удара в центрально-теменную или височные области черепа свободно падающим грузом (тупая травма). Количественные параметры травматического воздействия изменялись путем уменьшения или увеличения высоты падения груза, площади соударения. В зависимости от поставленных задач контрольных и оставшихся живыми животных забивали декапитацией на различных сроках наблюдения. Газовый состав — pO_2 , pCO_2 и уровень рН артериальной крови исследовались на аппарате "Микроаструп ВМ5 МК2" фирмы "Радиометр" (Дания); уровень гемоглобина (Hb) и оксигемоглобина (HbO_2) — на гемоксиметре "OSM-2B" (Дания). Для исследования показателей pO_2 , pCO_2 , рН, Hb, HbO_2 пробы крови брались из катетеризированной сонной артерии в исходном состоянии и через 3—15 минут после ЧМТ. Бронхоальвеолярный лаваж проводился сразу же после гибели животного через трахеостому путем 3-кратного промывания легких 3 мл изотонического раствора хлорида натрия; наличие и количество эритроцитов подсчитывали по общепринятой методике в камере Горяева. Степень гидратации легких рассчитывали по отношению массы влажной ткани к массе сухой ткани ($P_{вл}/P_{сух}$). Легкие извлекались сразу же после гибели животных, обсушивались фильтровальной бумагой, затем кусочек ткани взвешивался на торзионных весах и помещался в термостат с температурой воздуха 70°C на 10 суток до полного высушивания, после чего он вновь взвешивался. Показатель отношения в пределах 4,0—4,5 — отсутствие отека легких, 4,5—5,0 — интерстициальный отек, выше 5,0 — альвеолярный отек легких. Адреналин и норадреналин в плазме крови из ретроорбитального венозного синуса определялся модифицированным флуориметрическим триоксидиновым методом [2]. Морфологическое исследование легких проведено у 50 животных, включая контроль — 5.

Т а б л и ц а

Изменения показателей газового состава и гемоглобина артериальной крови при экспериментальной ЧМТ ($n=20$, $M \pm m$)

Показатели	Контроль	ЧМТ	Изменение показателя в % относительно контроля	p
рН	7,43±0,02	7,31±0,01	98	<0,001
pCO_2 , мм рт.ст.	49,9±2,7	64,4±3,1	129	<0,001
pO_2 , мм рт.ст.	102,3±3,1	53,0±3,2	52	<0,001
Hb, г/л	136,3±6,1	150,0±4,6	110	>0,05
HbO_2 , %	92,9±0,9	47,8±2,0	46	<0,001
$P_{вл}/P_{сух}$	4,4±0,2	6,1±0,2	138	<0,001

Для световой микроскопии легкие фиксировались в 10% нейтральном формалине при температуре 50—60°C для предотвращения вымывания отечной жидкости. Кусочки вырезались через все доли каждого легкого, включая прикорневые зоны. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, по Маллори, на фибрин по Шуенинову, реактивом Шиффа, на эластик по Вейгерту. Для электронной микроскопии кусочки из субплевральных и прикорневых зон фиксировались в 2,7% растворе глутаральдегида на какодилатном буфере с последующей постфиксацией в 1% растворе двуокиси осмия, заливка в эпон-аралдит; срезы готовились на ультратоме LKB-III, препараты исследовались в электронном микроскопе ПЭМ-100. Статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия Стьюдента ($p \leq 0,05$).

60% животных погибли в первые 30 минут посттравматического периода на фоне развития альвеолярного отека легких. В более поздний период, вплоть до конца первых суток наблюдения отек легких развился у 20% животных.

Эритроциты в лаважной жидкости в контроле отсутствовали. У крыс, погибших в первые 30 минут после ЧМТ, количество эритроцитов составило $7,4 \pm 1,8 \cdot 10^{12}$ /л, к концу суток $2,7 \pm 1,3 \cdot 10^{12}$ /л. Степень гидратации легких в первые 30 минут после ЧМТ увеличилась в 1,3 раза.

Все животные в этой серии экспериментов погибли через 15—30 минут после травмы на фоне выраженного альвеолярного отека легких. Результаты представлены в таблице.

Из таблицы видно, что после ЧМТ имеется нарушение кислотно-основного состояния, снижение рН до 7,31 в среднем. Насыщение артериальной крови кислородом снизилось почти в 2 раза, на 29% повысилось напряжение CO_2 . Достоверно увеличилось количество гемоглобина крови, что отражало гемоконцентрацию, характерную для отека легких; степень гидратации легких возросла в 1,4 раза.

В контрольной группе концентрация норадреналина в плазме венозной крови была $3,9 \pm 0,6$ нг/мл, адреналина — $2,0 \pm 0,2$ нг/мл, сухой остаток легких — $4,5 \pm 0,1$. После ЧМТ содержание норадреналина в плазме крови возросло до $9,6 \pm 1,0$ нг/мл, то есть в 2,5 раза, адреналин не определялся, по-видимому, из-за очень низкой концентрации его; сухой остаток легких составил $5,3 \pm 0,3$.

Легкие контрольных животных макро- и микроскопически не изменены, розовые с поверхности и на разрезах, воздушные, умеренно кровенаполнены. У 7 крыс, погибших в течение первой минуты после ЧМТ, и у 8 забитых к концу первых суток наблюдения макро- и микроскопические изменения в легких минимальные и характеризуются очаговым полнокровием сосудов всех калибров, небольшими очаговыми дистелектазами, в единичных препаратах отмечался интерстициальный отек — расширение периваскулярных щелей с выходом из сосудистого русла в интерстиций четко окрашенных эритроцитов, в некоторых мелких венах и венулах в субплевральных отделах агрегация эритроцитов.

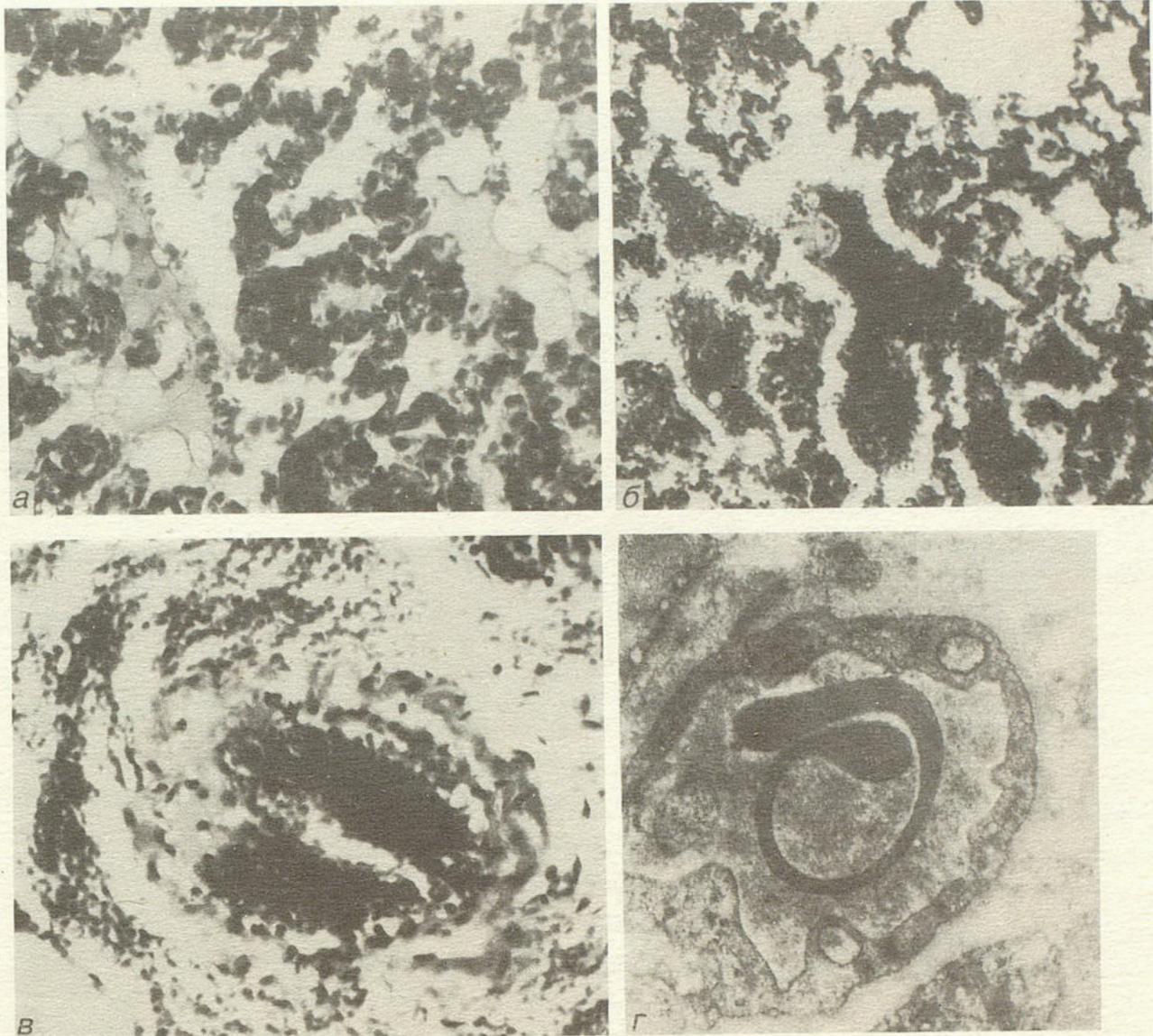


Рис. Микроскопические изменения в легких при экспериментальной черепно-мозговой травме.

а — пенная белковая жидкость в респираторных отделах легкого, смешанная с эритроцитами, дистелектаз, стаз крови в микроциркуляторном русле. $\times 400$; *б* — компактные геморрагии в респираторной бронхиоле и альвеолах легкого. $\times 200$; *в* — резко выраженное расслоение стенки артерии, периваскулярное кровоизлияние. $\times 400$; *г* — необычная деформация эритроцита в капилляре респираторного отдела легкого. $\times 16\ 000$. *а—в* — окраска гематоксилином и эозином.

У остальных животных (66,7%) изменения в легких резко выражены. Макроскопически легочная плевра с очаговым отеком, особенно в прикорневых зонах и междольковых щелях, с множеством полиморфных геморрагий, которые нередко захватывают всю долю легкого. Легочная ткань темно-вишнево-красная, полнокровная, с поверхности разрезов стекает пенная красноватая жидкость, воздушность снижена из-за дистелектазов и обширных геморрагий. Микроскопически на фоне ателектазов и дистелектазов очаги острой альвеолярной эмфиземы, резко выраженное полнокровие сосудов всех калибров со стазами в микроциркуляторном русле, а также в более крупных сосудах, во многих из них белковые или белково-клеточные микроагрегаты, нередко обтурирующие про-

свет или фиксированные на эндотелии. В отдельных венах и венулах повышенное количество клеток белой крови, тенденция к краевому стоянию их, лейкостазы. Выражен интерстициальный отек с кровоизлияниями разной интенсивности. Альвеолярный отек очаговый, белковая жидкость в респираторных и нередко в воздухопроводящих отделах имеет пенный вид, смешана с эритроцитами (рис., *а*). Лимфатические щели периваскулярно и в междольковых прослойках содержат белковую жидкость и эритроциты. Обширные кровоизлияния в респираторных и воздухопроводящих отделах (рис., *б*). В альвеолах зачастую среди отечной жидкости и эритроцитов обнаруживаются обрывки десквамированного бронхиального эпителия. Обращает внимание изменение стенок мелких артерий

и вен. Многие из них заметно утолщены, гомогенизированы за счет пропитывания белковой жидкостью, неравномерно оксифильны, нередко разрыхлены или расслоены (рис., в). Эндотелий таких сосудов с резко гиперхромными ядрами, часто слушен в просвет, внутренняя эластическая мембрана выглядит набухшей, фестончатой.

При электронной микроскопии в капиллярах легкого базальная мембрана с "размытыми" контурами, в местах контакта соседних эндотелиальных клеток во многих полях зрения видны щели, порой значительных размеров. Цитоплазма эндотелия неравномерной электронной плотности, с усиленным пиноцитозом и множественными пиноцитозными вакуолями. Эритроциты в просвете капилляров часто выглядели необычно деформированными (рис., г).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при экспериментальной ЧМТ отек легких у большинства животных развивается уже в первые минуты посттравматического периода на фоне выраженного усиления сосудистой проницаемости и дисбаланса биологически активных веществ в крови, в частности катехоламинов. Нарушение проницаемости легочных капилляров и развитие отека легких в связи с дисбалансом старлинговых факторов при повышении давления в легочных сосудах ряд исследователей называют "гемодинамическим ударом" [7,8]. Не умаляя значения этого фактора в патогенезе НОЛ, есть основание полагать, что при экспериментальной ЧМТ в легочных сосудах быстро развиваются структурные изменения в виде десквамации эндотелия, расслоения стенки, что можно называть дезорганизацией их строения. Это, на наш взгляд, еще более способствует фильтрации в интерстиций не только плазмы, но и форменных элементов крови. Не исключено, что такие изменения в сосудах малого круга кровообращения являются следствием спазма их при значительном повышении концентрации норадреналина в крови при ЧМТ. В этих случаях наиболее ярко проявляется его констрикторное действие как нейромедиатора, осуществляющего дистантный эффект [3]. По-видимому, при развитии НОЛ имеет значение не только

"гемодинамический удар", но и своего рода "удар" по структурной основе сосудов легкого.

Ранее было установлено, что в процессе пенетрации стенки капилляров эритроцит деформируется [6]. Вполне вероятно, что усиленному диапедезу эритроцитов способствует как нарушенная проницаемость сосудистой стенки, так и необычная деформация их уже в просвете легочных капилляров, связанная, возможно, с повреждением мембраны их и изменением коллоидно-осмотического взаимодействия. Последнее, однако, требует дополнительных исследований.

Быстрое развитие и ярко выраженный геморрагический характер НОЛ на фоне дисбаланса биологически активных веществ в крови при экспериментальной ЧМТ по всем данным усиливает альтерирующее действие на структуру и функции легких, что необходимо учитывать при расшифровке патогенеза легочных осложнений при черепно-мозговых повреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саркисов Д.С. О влиянии нарушений морфологии и функции головного мозга на течение и исходы экспериментальной пневмонии. — Л., 1956.
2. Стабровский Е.М., Коровин К.Ф. Методы определения адреналина, норадреналина, их предшественников и метаболитов. — Л., 1978.
3. Beckman D.L., Lams S.G. Circulation catecholamines in cate before and after iethal head injury // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.— 1979.— Vol.160.— P.200—202.
4. Casey W.F. Neurogenic pulmonary edema // Anaesthesia.— 1983.— Vol.38, № 10.— P.985—988.
5. Colice G.L. Neurogenic pulmonary edema // Clin. Chest Med.— 1985.— Vol.6, № 3.— P.473—489.
6. Columella F. Traumatic Brain Laceration as a new and independent Nosological entity of neurosurgical pathology // Neurocirugia. (Santiago, Chile).— 1973.— Vol.31, № 1—2.— P.9—26.
7. Graf C.J., Rossi H.P. Pulmonary edema and central nervous system: a clinicopathological study // Surg. Neurol.— 1975.— Vol.4, № 3.— P.319—325.
8. Hakim T.S., Minnear F.L., Van der Zee H., Malik A.B. Adrenoreceptor control of lung fluid and protein exchange // J. Appl. Physiol.— 1981.— Vol.51.— P.68—72.
9. Oyarrum M. Pulmonary edema. Fluid balance in the lung // Rev. Med. Clin.— 1982.— Vol.110, № 3.— P.296—300.

Поступила 14.12.92.

*А.Н.Бельских, К.Я.Гуревич, А.Л.Костюченко, В.В.Лишенко, М.Н.Пасхина,
В.И.Ващенко, А.В.Липидус, М.Ю.Бойцова, Г.И.Петренко, А.Н.Тулупов*

СИСТЕМНАЯ И РЕГИОНАРНАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

SYSTEMIC AND REGIONAL EXTRACORPOREAL IMMUNOCORRECTION DURING THERAPY OF LUNG SUPPURATIVE DISEASES

*A.N.Belskijch, K.Ya.Gurevich, A.L.Kostuchenko, V.V.Lishenko, M.N.Paschina, V.I.Vashenko, A.V.Lapidus,
M.Yu.Boitsova, G.I.Petrenko, A.N.Tulupov*

S u m m a r y

Systemic and regional extracorporeal immunocorrection was used in complex treatment of 36 patients with acute lung suppuration. The method consisted of blood perfusion operation — leukocytapheresis with splenoplasmo-perfusion with following fibroscope importation of cryopreserved autologic leukocytes into the pulmonary destruction focuses. Lung-pleural suppuration with the tendency to chronization of the process and with the drained focus, the tendency to intrapulmonary infection generalization are the indication for this procedure. Blood perfusion operation may be performed after the onset of the catabolic phase of lung suppuration only.

The results showed that blood perfusion operations and following infusion of the autoleukocytes into the infection focuses lead to optimization of both systemic and regional immune reaction and to the more quick focus destruction healing.

Р е з ю м е

Использовалась системная и регионарная экстракорпоральная иммунокоррекция в комплексном лечении 36 больных с острым легочным нагноением. Метод состоял из операции перфузии крови — лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией с последующим фиброскопическим введением замороженных аутологичных лейкоцитов в очаг легочной деструкции. Легочно-плевральные нагноения с тенденцией к хронизации процесса и с дренированным очагом, с тенденцией к генерализации интрапульмональной инфекции являются показанием для проведения процедуры. Операция перфузии крови может быть выполнена только после начала катаболической фазы легочного нагноения.

Результаты показали, что операции перфузии крови и последующая инфузия аутолейкоцитов в инфекционные очаги ведет к оптимизации как системной, так и регионарной иммунной реакции и к более быстрому разрешению очага деструкции.

Проблема лечения острых инфекционных деструкций легких (ИДЛ) является чрезвычайно актуальной в современной пульмонологии [9]. Несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов, совершенствование хирургической тактики и видов интенсивного пособия, летальность среди этой категории больных остается все еще достаточно высокой и колеблется от 6,9 до 70% в различных хирургических стационарах страны [3,9], достигая при отдельных видах легочно-плевральных нагноений 29% даже в условиях специализированной клиники [5].

В последнее время пристальное внимание многих исследователей в реализации программ комплексной терапии этой категории больных привлекают вопросы реабилитации иммунной системы, несостоятельность которой наряду с другими факторами в значительной части случаев приводит к прогрессированию гнойно-

воспалительных и возникновению септических осложнений [1]. Особый интерес вызывают методы местного воздействия на очаг легочно-плеврального нагноения.

Экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет установлено, что у больных с острыми абсцессами легких в очаге поражения задерживается реверсия клеточного состава системы иммунитета [10], отмечается неполноценность микрофагоцитарного звена иммунной защиты [6], а протеолитическая активность лейкоцитов, мигрирующих из крови в очаг деструкции, повышается в 8—12 раз. При этом развитие местного, трахеобронхиального иммунного ответа проходит три отчетливых фазы — активации, выраженного напряжения и декомпенсации [6]. Сложность адаптационного ответа системы местного иммунитета в очаге легочно-плеврального нагноения и неоднозначная его направленность при эндотра-

хеальном воздействии иммунофармакологическими препаратами заставляют искать принципиально новые способы коррекции регионарного трахеобронхиального иммунитета. Одним из таких способов является метод экстракорпоральной иммунотерапии аутологичным лейкоцитоконцентратом. Имеющиеся в литературе единичные публикации указывают на высокую эффективность этого метода в комплексной терапии больных острыми ИДЛ [10,12].

Метод экстракорпорально-эндобронхиального воздействия аутологичным лейкоцитоконцентратом применен в комплексном лечении 35 больных острыми ИДЛ. У 18 из них были диагностированы острые абсцессы легких, у 13 — абсцедирующая пневмония, у 2 — гангренозные абсцессы легких, у 2 — гангрена легкого. У 3 пациентов была диагностирована параканкрозная этиология легочной деструкции. У 8 больных деструкция легочной ткани сопровождалась развитием легочно-плеврального сообщения, а у 4 пациентов деструкция поражала оба легких.

Все больные получали комплексное лечение, которое включало адекватное дренирование и санацию легочно-плевральных гноевиков, комбинированную общую и местную антибактериальную, инфузионно-трансфузионную и дезинтоксикационную терапию, коррекцию кислотно-основного и агрегатного состава крови, кардиотонизирующую и антигипоксическую терапию, стимуляцию репаративных процессов. Эндобронхиальная поднаркозная пломбировка дренирующего бронха по поводу стойкого легочно-плеврального сообщения и эмпиемы плевральной полости была выполнена у 5 больных. В связи с неэффективностью проводимого лечения и по поводу параканкрозной этиологии заболевания было оперировано 7 пациентов. У 5 из них была выполнена пневмонэктомия, у 2 — резекция доли, которая у 1 больного была дополнена декортикацией легкого.

Показаниями к применению экстракорпорально-эндобронхиальной иммунокоррекции считали: клинкорентгенологически торпидно протекающие легочно-плевральные нагноения с тенденцией к хронизации процесса на фоне обязательно дренированного и хорошо saniрующегося очага деструкции, состояние перед эндобронхиальной окклюзией по поводу стойкого легочно-плеврального сообщения, а также тенденцию к внутрилегочной генерализации нагноительного процесса. Проведение экстракорпоральной иммунокоррекции считали обязательным после купирования каталитической фазы легочно-плеврального воспаления и стихания явлений эндотоксикоза. В подавляющем большинстве случаев общее состояние больных на момент проведения перфузий оценивалось как средней степени тяжести.

Выполнение иммунокорректирующих перфузий заключалось в комбинировании лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией. Операции проводили на фракционаторе крови РК-05 по вено-венозному экстракорпоральному контуру с использованием, как правило, центральных (подключичных и бедренных) вен. Объем гепаринизации составлял 300—400 ЕД на 1 кг массы тела, спленоплазмоперфузии — 20—40% объема

циркулирующей плазмы, получаемого клеточного компонента — $4-6 \cdot 10^9$ клеток. Лимфоциты составляли $59,2 \pm 12,3\%$ по составу аутологичного лейкоцитоконцентрата. Первые 15—20 мл полученного лейкоцитоконцентрата вводили эндобронхиально через 2—3 часа после перфузии в очаги легочно-плевральной деструкции. Остальную часть клеток подвергали программному замораживанию и хранили при -196°C в жидком азоте до следующего применения. Введение аутологичных лейкоцитов в очаги деструкции осуществляли ежедневно в течение 3—4 дней после оттаивания и отмывания клеточного концентрата. У больных, которым выполняли эндобронхиальную окклюзию по поводу стойкого легочно-плеврального сообщения, всю дозу лейкоцитарного концентрата непосредственно перед постановкой пломбы вводили в дистальные отделы трахеобронхиального дерева.

Систему общего и местного иммунитета оценивали при помощи определения в периферической крови и бронхиальном лаваже Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, индекса напряжения иммунного ответа, О-клеток, нейтрофилов, фагоцитоза в нагрузочной пробе с дрожжами [4], ЛКТ- и НСТ-теста [8,11]. Кроме того, изучали содержание в периферической крови иммуноглобулинов М, G, А [7], циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [2], реакцию торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с фитогем-агглютинином (ФГА), конканавалином А (КОН-А), тималином и тимогеном [4], лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Клинический мониторинг за больными ИДЛ, получавшими курс экстракорпорально-эндобронхиальной иммунотерапии, позволил установить положительный клинический эффект у 29 (85,7%) из 35 больных. Он выражался в позитивной рентгенологической динамике течения легочно-плевральных нагноений, уменьшении размеров очага легочной деструкции, улучшении аппетита, повышении мышечного тонуса и двигательной активности больных. Непосредственно после первого введения аутологичных лейкоцитов отмечалось увеличение количества отделяемой мокроты и кратковременный подъем температуры тела. С другой стороны, у 4 из 5 больных, которым аутолейкоциты вводили непосредственно перед эндобронхиальной окклюзией с целью коррекции местной иммунной защиты после выключения дренирующего бронха, не отмечали столь характерного для них постабкклюзионного гипертермического синдрома.

Как оказалось, проведение эндобронхиальной транспозиции аутологичных макрофагов имеет, помимо лечебного воздействия, дифференциально-диагностический аспект. Так, у 2 больных, лечившихся в клинике по поводу деструктивного процесса во 2 и 6 сегментах правого легкого с подозрением на туберкулез, не подтверждаемый лабораторными показателями (отрицательные результаты в РСК и РНГА с туберкулезным антигеном, отсутствие БК в мокроте и бронхиальных смывах) после введения одной дозы аутологичных лейкоцитов отмечалось появление БК в промывных водах. У 3 больных с "застывшей" рентгенологической картиной легочной деструкции и

Таблица 1

Изменения системных иммунологических показателей при проведении лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией ($M \pm m$, $n=35$)

Показатели	До перфузии	После перфузии
Т-лимфоциты, %	66,1±5,6	66,8±5,9
В-лимфоциты, %	10,7±2,4	16,8±2,8
Т-хелперы, %	50,9±6,2	51,1±5,7
Т-супрессоры, %	15,1±2,1	24,2±1,9*
Т-х / Т-с, ед.	3,41±0,4	2,12±0,3*
Индекс напряжения	3,16±0,7	3,09±0,6
О-клетки, %	20,4±2,9	15,1±2,6
Нейтрофилы, %	21,6±2,2	16,7±2,1
Фагоцитоз, %	68,5±5,4	76,4±6,1
IgM	1,2±0,2	1,4±0,2
IgG	17,7±1,2	15,5±1,3
IgA	4,9±0,9	5,0±0,9
ЦИК, усл.ед.	65,4±9,2	42,1±10,4
РТМЛ		
с ФГА	74,6±7,4	97,5±6,5*
с КОН-А	66,9±4,4	64,3±5,2
с тималином	83,2±8,6	126,6±9,9*
с тимагеном	87,5±8,9	112,6±9,4*
ЛКТ-тест, ед.	1,28±0,02	1,14±0,02*
НСТ-тест		
базальный, ед.	0,09±0,02	0,12±0,02
стимулированный	0,68±0,07	0,95±0,06*
ЛИИ, усл. ед.	1,3±0,2	1,1±0,2

Примечание. Звездочка — достоверность различия $p < 0,05$.

установленной впоследствии параканкрозной этиологией заболевания положительного эффекта при проведении курса экстракорпорально-эндобронхиальной иммунотерапии получено не было. Эти больные впоследствии были оперированы. Не удалось получить также отчетливого клинко-рентгенологического эффекта при проведении лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией у 2 больных с хроническими абсцессами легких. Несмотря на отчетливое улучшение показателей системы местного иммунитета, уменьшения размеров легочной деструкции отмечено не было. В связи с неэффективностью проводимой консервативной терапии этим больным была выполнена резекция пораженной доли легкого с последующим гладким течением послеоперационного периода. У двух больных с гангреной легких в анаболической фазе заболевания проведение лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией носило характер направленной предоперационной иммунокоррекции и эндобронхиальной санации очага легочной деструкции перед пневмонэктомией. Эти двое больных были оперированы в условиях отчетливого снижения активности местного легочного воспаления, подтвержденного гистологическим исследованием участков удаленного легкого.

Полученные лабораторные данные (табл.1) позволили установить, что проведение операции лейко-

цитафереза со спленоплазмоперфузией оказывает неоднозначное влияние на систему иммунитета. Достоверно возросло процентное представительство Т-супрессоров в периферической крови с уменьшением соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры. При этом отмечали увеличение значений РТМЛ в нагрузочных пробах с ФГА, воздействию на клетки тималином и тимагеном. Происходило некоторое увеличение фагоцитарной активности макрофагов после проведения перфузии, хотя эти изменения и не носили достоверных отличий. Уменьшались значения ЛКТ-теста и возросли показатели стимулированного НСТ-теста лейкоцитов.

Изменения в системе местного, трахеобронхиального иммунитета под влиянием транспозиции аутологичных лейкоцитов в saniруемые очаги легочно-плевральной деструкции несколько отличались от динамики системного иммунитета (табл.2). Так, прежде всего достоверно уменьшалось процентное представительство Т-супрессоров в анализах бронхиальных смывов с увеличением соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры после проведения экстракорпорально-эндобронхиальной иммунотерапии, увеличивался процент фагоцитирующих клеток. Увеличивались значения ЛКТ-теста и стимулированного НСТ-теста лейкоцитов после завершения курса эндобронхиальной транспозиции аутологичных макрофагов.

Проведенный лабораторный анализ жизнеспособности криоконсервированных аутологичных лейкоцитов позволил установить, что жизнеспособные клетки составляют $83 \pm 4,7\%$ от общего количества концентрата, причем наиболее жизнеспособными оказались лимфоциты.

Анализ полученных клинко-лабораторных данных показывает, что лечебный эффект иммунокорри-

Таблица 2

Изменения местных иммунологических показателей при эндобронхиальном введении аутологичного лейкоцитоконцентрата ($M \pm m$, $n=35$)

Показатели	До введения	После окончания курса
Т-лимфоциты, %	40,5±2,1	44,2±2,4
В-лимфоциты, %	9,4±1,6	12,1±1,8
Т-хелперы, %	34,7±3,4	37,6±3,4
Т-супрессоры, %	18,6±2,2	8,5±1,8*
Т-х / Т-с, ед.	1,9±0,2	4,4±0,8*
Индекс напряженности	1,8±0,3	1,5±0,3
О-клетки, %	42,7±3,4	46,3±3,3
Нейтрофилы, %	17,2±1,9	19,4±2,1
Фагоцитоз, %	53,5±5,8	73,4±6,2**
ЛКТ-тест, ед.	0,96±0,06	1,16±0,05
НСТ-тест		
базальной, ед.	0,05±0,01	0,07±0,02
стимулированный	0,41±0,07	0,92±0,11**

Примечание. Достоверность различия: одна звездочка $p < 0,01$, две — $p < 0,05$.

рующей перфузии складывается из комбинированного воздействия на системный и местный иммунитет. Первый обусловлен удалением части иммунокомпетентных клеток из активной циркуляции (и таким образом воздействием на клеточное звено иммунной защиты) и спленоплазмоперфузией (с сочетанным влиянием на систему гуморального и клеточного иммунитета). При этом спленоплазмоперфузия, вероятно, является более физиологичной операцией, чем перфузия цельной крови через ксеноселезенку за счет меньшей травмы форменных элементов крови при сохранении иммуномоделирующего эффекта. Очевидно, что моделирующее воздействие спленоплазмоперфузии и лейкоцитафереза на систему иммунитета проявляется в нарастании супрессорного типа иммунного реагирования, направленного на локализацию инфекции, что является физиологически обусловленным и целесообразным при купировании катаболической фазы легочно-плеврального нагноения. Увеличение значений РТМЛ в нагрузочных пробах с ФГА, стимулировании клеток тималином и тимогеном можно объяснить элиминацией части иммунокомпетентных клеток и выходом из костного мозга более молодых, функционально полноценных фагоцитов.

Направленность ответа системы местного иммунитета при эндобронхиальном введении аутологических лейкоцитов носила противоположный характер и проходила по гиперергическому типу через активацию иммунного реагирования с подавлением местной супрессорной активности и более выраженной стимуляции системы фагоцитоза. Этим фактором, вероятно, объясняется увеличение количества отделяемой мокроты и кратковременные гипертермические реакции при эндобронхиальном введении лейкоцитов. Гиперергическая местная иммунная реакция с увеличением фагоцитарной активности клеток ведет к улучшению "иммунологической" санации пристеночных зон абсцесса.

Таким образом, использование лейкоцитафереза со спленоплазмоперфузией в комплексном лечении больных острыми инфекционными деструкциями легких позво-

ляет целенаправленно и дифференцированно воздействовать на системный и местный иммунитет при купированном синдроме эндотоксикоза и повысить эффективность проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронская Л.К.* Гнойно-воспалительные и септические осложнения в легочной хирургии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1992.
2. *Гриневиц Ю.А., Алферов А.Н.* Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело.— 1982.— № 8.— С.493—496.
3. *Ламм Я.Э., Абишева А.В., Козаченко Н.В. и др.* Диагностика и лечение острых абсцессов легких // Вестн. хир.— 1988.— № 6.— С.13—17.
4. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунограмма в клинической практике.— М.: Наука, 1990.
5. *Лесницкий Л.С., Костюченко А.Л., Тулунов А.Н.* Некоторые вопросы патогенеза и лечения гангрены легких // Грудная хир.— 1989.— № 4.— С.39—44.
6. *Можжаев Г.А., Носов В.В., Тихановский И.Ю. и др.* Обоснование местной иммуномоделирующей терапии у больных с острой дыхательной недостаточностью // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С.321.
7. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-Морского флота / Под ред. Е.В.Гембицкого.— Л., 1987.
8. *Пигаревский В.Е.* Зернистые лейкоциты и их свойства.— М.: Медицина, 1978.
9. *Путов Н.В., Левашов Ю.Н., Коханенко В.В.* Пиопневмоторакс.— Кишинев: Штиница, 1988.
10. *Шойхет Я.Н., Заремба С.В., Манатова Г.А. и др.* Нарушения фагоцитоза, метаболизма, прокоагулянтных и протеолитических свойств лейкоцитов и их коррекция в комплексном лечении острых абсцессов и гангрены легких // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С.467.
11. *Шубич М.Г., Медникова В.Г.* НСТ-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях // Лаб. дело.— 1978.— № 9.— С.515—518.
12. *Чесноков П.Е.* Клиническая эффективность и отдаленные результаты лечения больных острыми абсцессами легких с применением трансторакальных и интраплевральных инъекций антибиотиков и эндобронхиального введения аутологических макрофагов // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й.— Киев, 1990.— С.466.

Поступила 26.07.93.

А.Р.Татарский, Ю.С.Лебедин, Е.В.Бобков, А.С.Эмирова, А.Г.Чучалин

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ АНТИ-IgE-ПЛАЗМОИММУНОСОРБЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

A.R.Tatarsky, Y.S.Lebedin, E.V.Bobkov, A.S.Emirova, A.G.Chuchalin

THE MONOCLONAL ANTI-IgE-PLASMOIMMUNOSORPTION IN TREATMENT OF ATOPIC ASTHMA PATIENTS

S u m m a r y

We have studied the efficacy of monoclonal extracorporeal anti-IgE-plasmoimmunosorbption (EPIA) in treatment of 16 atopic asthma patients. We used new immunosorbent with immobilized anti-IgE-antibodies. The first group (9 patients) was treated by EPIA, the second group (7 patients) was treated only by placebo procedures. The investigation was done by double blind method. After EPIA in first the group good clinical results were obtained in 8 patients, in the second group we have seen clinical improvement only for a short time. It was not possible to decrease the number of broncholitics and corticosteroids in patients of the second group. We have seen specific changes of the IgE serum levels after EPIA, but not after placebo procedures. Thus, EPIA is effective extracorporeal method for treatment of atopic asthma patients with high serum levels of IgE and plural hypersensitivity.

Р е з ю м е

Исследовалась эффективность применения моноклональной анти-IgE-плазмоиммуносорбции в лечении больных атопической бронхиальной астмой. Процедура проводилась с новым синтезированным иммуносорбентом с иммобилизованными моноклональными антителами к IgE. Обследовано 16 больных: 1-й группе (9 больных) проводились истинные процедуры, 2-й группе (7 больных) — ложные процедуры. Исследование проведено двойным слепым методом. После проведения процедур в 1-й группе эффективным лечение оказалось у 8 больных, во 2-й группе отмечено улучшение состояния и прекращение приступов удушья на короткое время, этим больным не удалось снизить объем лечения, отменить гормональную терапию. Выявлена определенная закономерность в изменении уровня общего IgE после истинных процедур, плацебо таких изменений не вызывало. Таким образом, иммуносорбция является безопасной эффективной процедурой в лечении больных атопической бронхиальной астмой с высокими уровнями общего IgE, поливалентной аллергией. Метод имеет большие перспективы и требует дальнейшего изучения.

Широкая распространенность бронхиальной астмы (БА), рост заболеваемости, трудности медикаментозного контроля за ее течением с высокой частотой лекарственных осложнений заставляют непрерывно искать новые и активно совершенствовать традиционные как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения этого заболевания.

Среди больных атопической БА преобладают пациенты с поливалентной аллергией при доминировании гиперчувствительности к домашней пыли, клещевым и эпидермальным аллергенам [2,11]. У таких больных нарушена иммунологическая реактивность организма, о чем свидетельствуют высокие уровни иммуноглобулинов E (IgE) — реагинов, что ведет к нарушению клеточного иммунитета, снижению чувствительности к симпатомиметикам и глюкокортикоидам, уменьшению их терапевтической эффективности и наращиванию доз [1,3,9].

В литературе с 1993 г. описываются попытки применения различных видов специфической иммуносорбции (ИС) [4,5], в частности ИС на основе принципа аффинной хроматографии [6—8]. Полученные данные позволили сделать вывод о перспективности и необходимости расширения подобных исследований. Однако первые иммуносорбенты были узкоспецифичными, использовались лишь у больных с моновалентной сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли или пыльце тимофеевки, в то время как у большого контингента лиц, страдающих поливалентной аллергией, этот метод лечения был неэффективен. Поэтому следующим этапом работы стало создание принципиально новых иммуносорбентов, синтезированных на основе активированной агарозной матрицы с иммобилизованными поликлональными и моноклональными анти-IgE-антителами с целью воздействия

на уровень циркулирующих в сосудистом русле IgE путем включения их в контур экстракорпоральной системы.

В этой статье приводятся данные по применению моноклональной анти-IgE-плазмоиммуносорбции (ПИС) у больных атопической БА. В этой серии исследований был использован новый синтезированный иммуносорбент, на основе активированной бромцианом агарозной матрицы с иммобилизованными моноклональными антителами к IgE человека (клона IgE/П-5), способный эффективно и безопасно адсорбировать IgE из циркулирующего русла.

Под нашим наблюдением находилось 16 больных, страдающих атопической формой БА, все мужчины, средний возраст 38 ± 15 лет. Длительность заболевания варьировала от 5 до 10 лет, средней тяжести течения. Для всех пациентов было характерно прогрессирующее течение заболевания с выраженными и частыми обострениями до 5—6 раз в год. При аллергологическом обследовании у больных выявлена гиперчувствительность к аллергенам домашней пыли, эпидермальным, пыльцевым, пищевым. Кожные тесты с аллергенами при постановке ргиск-теста оказались положительными ($++++/+++$) у всех больных и коррелировали с высоким содержанием общего и аллержоспецифического IgE (от 450 до 2 500 ЕД/мл). При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью респираторного комплекса "Masterlab" фирмы "Erich Jaeger" (Германия) выявилась обструкция дыхательных путей с нарушением бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхов, снижением показателей форсированного выдоха. У всех больных отмечено длительное малоэффективное применение бронхолитиков и антигистаминных средств, безуспешная неоднократно проводимая иммунотерапия. 11 (68,6%) больных получали курсовую пероральную кортикостероидную терапию.

Экстракорпоральная анти-IgE-плазмоиммуносорбция осуществлялась методом непрерывного центрифугирования на сепараторах крови CS-3000 (Fenwal, США) или Cobe spectra (США). Отсепарированная плазма перфузировалась через моноклональный анти-IgE-иммуносорбент со скоростью 15—28 мл/мин в течение 120—180 минут с последующей реинфузией плазмы пациенту. Объем перфузированной плазмы за одну процедуру составил 1 500—3 000 мл. Эффективность лечения оценивалась по динамике клинического состояния больных и данных функционально-лабораторного обследования.

Исследование проводилось двойным слепым методом. Было синтезировано 9 иммуносорбентов на основе моноклональных антител к IgE человека, иммобилизованных на активированной агарозной матрице, и 7 сорбентов, содержащих только агарозную матрицу без иммобилизованных моноклональных антител. При применении сорбентов не было известно, кому из больных проводились истинные, а кому ложные процедуры.

Курс лечения для каждого больного включал четыре процедуры — предварительный плазмаферез, не превышающий по объему 300—400 мл плазмы,

необходимый для обработки иммуносорбента, и три последовательные ПИС с интервалом в один день. Всего было проведено 64 процедуры по описанной выше методике перфузии плазмы через колонку с иммуносорбентом. По окончании процедуры иммуносорбент регенерировался и хранился в консервирующем растворе до следующего сеанса.

Процедуры переносились всеми пациентами хорошо, без осложнений и выраженных побочных реакций. Лишь у одного больного отмечена пирогенная реакция, по-видимому, на введение цитратного раствора.

У каждого больного детально анализировалось влияние процедуры на клиническое течение заболевания и показатели ФВД. Исследование выявило у 8 больных высокую эффективность процедур, что и позволило предположить, что у данных больных процедуры были истинными. В последующем при расшифровке колонок подтвердилось, что этой группе больных была проведена истинная ИС. При этом лишь у одного больного на основании клинико-функциональных критериев нам четко не удалось высказаться о характере проводимой процедуры.

После расшифровки результатов исследования был проведен сравнительный анализ терапевтической эффективности обеих процедур. Оказалось, что влияние истинных анти-IgE-плазмоиммуносорбций явно отличалось от действия плацебо, при которых за период наблюдения за пациентами нами не было обнаружено признаков явного клинического улучшения, хотя некоторая положительная динамика состояний все же отмечалась. Мы связываем это с влиянием сеанса проведенного плазмафереза. Проведенный курс истинных процедур способствовал быстрому клиническому улучшению состояния больных как субъективно, так и объективно.

После лечения у 8 (56,5%) пациентов, получивших истинные процедуры, полностью прекратились приступы удушья, кашель, исчезла заложенность носа и потребность в применении бронхолитиков, удалось снизить дозы пероральных кортикостероидов с последующей их полной отменой у 7 больных. У 4 из них заболевание контролировалось приемом ингаляционного препарата бекотид. У двух больных с явлениями атопического дерматита после проведения истинных

Т а б л и ц а 1

Влияние истинной процедуры на ФВД у больных атопической БА ($M \pm m$, $n = 8$)

Показатель	Исходно	После плазмафереза	1-я ПИС	2-я ПИС	3-я ПИС
FEV ₁	2,97±0,35	3,01±0,36	3,2±0,37	3,5±0,44*	3,92±0,49*
FEV %	64,4±4,1	65,8±4,2	68,4±4,2	66,3±6,5	69,5±4,1*
MEF ₇₅	4,13±0,56	4,36±0,69	4,6±0,58	5,54±0,82	6,21±0,89*
MEF ₅₀	1,99±0,26	1,88±0,25	2,3±0,23	3,13±0,48*	3,46±0,5*
MEF ₂₅	0,69±0,07	0,68±0,16	0,8±0,9	1,24±0,2*	1,36±0,25*

Примечание. Звездочка — различие с исходным уровнем достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние ложной процедуры иммуносорбции на ФВД у больных атопической БА ($M \pm m$, $n = 7$)

Показатель	Исходно	После плазмафереза	1-я ПИС	2-я ПИС	3-я ПИС
FEV ₁	1,8±0,3	1,8±0,4	2,1±0,6	2,1±0,6	2,4±0,4
FEV %	71,3±21,3	66,0±22,5	88,0±22,3	77,0±21,1	69,3±7,8
MEF ₇₅	2,47±0,94	1,97±0,7	2,57±0,89	2,4±0,8	3,0±1,0
MEF ₅₀	1,1±0,3	1,1±0,5	1,5±0,6	1,43±0,6	1,7±0,6
MEF ₂₅	1,43±0,19	0,5±0,25	0,67±0,19	0,7±0,26	0,9±0,35

процедур отмечена регрессия кожных проявлений, их побледнение, прекращение кожного зуда.

Положительная клиническая динамика заболевания коррелировала с улучшением показателей ФВД и пробы с беротеком у всех 8 пациентов, получивших истинные процедуры иммуносорбции (табл.1).

У 7 (43,7%) больных после "ложных" процедур и у одного больного после истинной процедуры отмечено клиническое улучшение состояния, урежение приступов удушья, однако им не удалось полностью отменить бронхолитическую терапию, сохранилась потребность в симпатомиметиках и пероральных кортикостероидах, двум больным удалось снизить дозу препарата до поддерживающей (7,5 мг в пересчете на преднизолон). Показатели ФВД и пробы с беротеком также достоверно ниже, чем в первой группе больных (табл.2).

При анализе иммунологических показателей после истинных процедур анти-IgE-плазмоиммуносорбции прослеживалась определенная закономерность в изменении уровня общего IgE. Отмечено заметное снижение концентрации общего IgE во время и сразу после процедур (55—60%). Уровень циркулирующего IgE далее быстро нарастал с почти полным восстановлением до исходного ко второму дню — т.н. "rebound"-феномен [12] (табл.3). Снижения концентрации IgG, M и A не происходило, что подтверждает специфичность данного метода по отношению к IgE. При сравнении с плацебо-процедурами выяснилось, что после их проведения не отмечалось достоверного изменения уровня IgE (см.табл.3).

Полученные результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о высокой эффективности использования анти-IgE-плазмоиммуносорбции в комплексной терапии больных атопической формой БА. Метод следует рекомендовать, с нашей точки зрения, если заболевание приобретает прогрессирующее, непрерывно рецидивирующее течение, при недостаточном эффекте общепринятой терапии, неэффективности специфической иммунотерапии или невозможности ее проведения.

Метод ПИС основан на удалении иммунопатологических агентов иммунной системы из организма больного астмой. Высокие концентрации IgE-антител у больных БА, несомненно, служат показанием к проведению этой процедуры. Однако, по нашему мнению, эффект плазмоиммуносорбций максимально способен проявиться не только при наличии у боль-

ного высокого уровня IgE-антител, но при доказанном ведущем участии их в данном клинко-патогенетическом варианте заболевания, активном вовлечении их в патологический процесс при условии исключения других, IgE-независимых, мощных патогенетических механизмов развития заболевания. Недостаточную эффективность истинной ПИС у одного из наблюдаемых нами больных мы объясняем именно с этих позиций.

Моноклональная анти-IgE-плазмоиммуносорбция вызывает быстрое клиническое улучшение состояния больных, в сравнении с общепринятой терапией и плазмаферезом. Но при этом необходимо очень строго производить отбор больных для проведения этих процедур, учитывая все вышеизложенные критерии. Клиническое улучшение состояния больных, как уже было показано, коррелировало с улучшением показателей ФВД и ростом чувствительности бронхов к симпатомиметикам (беротеку). Вероятно, полученный эффект обусловлен не только элиминацией циркулирующих IgE-антител в ходе процедур, но и иммунологическими механизмами на клеточном уровне, возможно, блокированием эффекторных клеток (тучные клетки, базофилы, эозинофилы) в результате прямого или опосредованного воздействия на их мембраны.

Динамическое наблюдение за состоянием пациентов после проведения истинных иммуносорбций позволило отметить сохранение клинического улучшения в отношении показателей ФВД и проявлений самого заболевания, несмотря на то, что уровень IgE-антител резко возрастал (+78,5%) после процедур. Быстрое восстановление концентрации антител, извлеченных в процессе сорбции, с выраженным "rebound"-феноменом описан в литературе [12,13]. Подобное явление непродолжительно, впоследствии уровень IgE снижается и не превышает исходного. Интересно, что субъективное и клиническое улучшение не коррелировало с повышенной концент-

Таблица 3

Влияние истинной иммуносорбции на содержание общего IgE (Мед/мл) сыворотки крови ($M \pm m$)

	Истинная ИС $n=8$	Ложная ИС $n=7$
Исходно	1036,0±391,0	1398,3±267,3
После плазмафереза	1096,4±350,11	1438,7±235,6
1-я ПИС		
до	1091,8±321,6	1377,7±247,8
после	529,0±194,2*	1305,0±140,7
2-я ПИС		
до	901,5±310,6	1607,0±310,5
после	499,0±204,9*	1561,3±365,2
3-я ПИС		
до	802,0±257,6	1598,0±366,8
после	419,6±176,0*	1440,0±233,2
7-й день	761,0±176,0*	1620,0±321,5

Примечание. Звездочка — различие с исходным уровнем достоверно ($p < 0,05$).

рацией IgE, а это позволяет предполагать положительную перестройку клеточного иммунитета. Вероятно, что быстрое восстановление концентрации IgE-антител после их селективного удаления происходит в результате разнообразных процессов, включающих выход IgE-антител из тканевых депо, перераспределение связанного с клетками и свободного IgE в циркулирующем русле, быстрый ресинтез извлеченного IgE и замедленный его катаболизм [10]. Резкое снижение уровня IgE в процессе процедуры является, вероятно, сигналом для регуляторных клеток, восстанавливающих нарушенный гомеостаз.

Таким образом, проведенное исследование показало, что включение моноклональной анти-IgE-плазмоиммуносорбции в комплексную терапию больных atopической БА с поливалентной аллергией, высоким уровнем циркулирующего IgE, активно участвующего в патогенезе заболевания, прогрессирующим течением заболевания, возрастающей потребностью в симпатомиметиках и кортикостероидах, при неэффективности или невозможности проведения специфической иммунотерапии безопасно и позволяет достигнуть выраженного клинического эффекта, значительно снизить объем проводимой фармакотерапии.

Достигнутый положительный результат остается предметом дискуссии. Необходимо критически оценить ожидаемые эффекты этого активного и еще во многом неясного в механизме действия метода лечения. Однако, несомненно, он имеет большие перспективы и ставит новые задачи не только перед исследователями в области создания сорбентов, но и перед исследователями в области патогенеза бронхиальной астмы, связанные с поиском ведущего патологического субстрата при каждом варианте бронхиальной астмы. С учетом этого и будет осуществляться отбор больных для проведения различных экстракорпоральных методов

лечения, так как каждый такой метод специфичен и влияет на разные патогенетические механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Общая аллергология: Руководство для врачей. 2-е изд.— М.: Медицина, 1978.
2. Бронхиальная астма: принципы диагностики и лечения / Под ред. М.Э.Гершвина: Пер. с англ.— М., 1984.
3. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике // Тер. арх.— 1984.— № 6.— С.3—9.
4. Кормош Т. Специфическая иммуносорбция у больных бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к аллергену пыльцы тимopheвки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
5. Мавраев Д.Э., Казанбиев Д.Н. Экстракорпоральная иммуносорбция: перспективы клинического применения // Тер. арх.— 1984.— № 10.— С.65—71.
6. Раудла Л.А. Применение экстракорпоральной специфической иммуносорбции при лечении atopической бронхиальной астмы // Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии.— Таллин, 1986.— С.150—152.
7. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы современной пульмонологии // Тер. арх.— 1986.— № 6.— С.15—20.
8. Чучалин А.Г., Казанбиев Д.Н., Мавраев Д.Э. Экстракорпоральная иммуносорбция при лечении поллиноза // Клин. мед.— 1987.— № 2.— С.58—61.
9. Burrows B. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens // N. Engl. J. Med.— 1989.— Vol.320, № 5.— P.271—277.
10. Charlton B., Schindhelm K. The effect of extracorporeal antibody removal on antibody synthesis and catabolism in immunized rabbits // Clin. Exp. Immunol.— 1985.— Vol.60, № 3.— P.457—464.
11. Gershwin M.E. Bronchial Asthma.— London: Grune and Stratton, 1986.
12. Palmer A., Taube D., Welsh K. Extracorporeal immunoadsorption of anti-HLA antibodies — preliminary clinical experience // Transplant. Proc.— 1987.— Vol.19, № 5.— P.3750.
13. Pineda A. Selective removal of plasma constituents // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.— 1984.— Vol.30.— P.671—672.

Поступила 08.07.93.

Е.Л.Казачков, В.Л.Коваленко

СОДЕРЖАНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛИКОПРОТЕИНОВ В ЭПИТЕЛИОЦИТАХ БРОНХОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ (ЛЕКТИНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Челябинский медицинский институт

THE GLYCOPROTEINS CONTENT AND THEIR DISTRIBUTION IN BRONCHIAL EPITHELIOCYTES DURING CHRONIC BRONCHITIS. THE LECTINOHISTOCHEMICAL STUDY

Y.L.Kazachkov, V.L.Kovalenko

S u m m a r y

The luminescence examination of bronchial biopsy specimens taken from 52 patients with primary chronic bronchitis and 8 healthy volunteers (control group) was carried out using lectin sets marked with FITC having the various carbohydrate specificity. Selective lectin markers from healthy bronchial wall epithelial cells were determined. It was shown that defense properties of the normal bronchial mucus membrane are associated with glycoconjugates of goblet cells because mucus glands do not contain sialomucins. During chronic bronchitis, redistribution of lectin receptors is manifested by the increased level of binding with bronchial mucus formation apparatus cells of lectin which is akin to fucomucin and by the decrease of the content of receptors to lectin reacting with sialic acids (the decreased level of sialomucins). During basement hyperplasia and squamous metaplasia of germinal epithelium, the cellular differentiation impairment is accompanied with intensive binding of concavalin-A that isn't normal characteristics of basal epithelial cells. That may prove significantly when immunoglobulin secretory component synthesis is impaired and local immune pathological reactions are formed. The revealed disturbances of production and those of the glycoproteins content in the epithelial structure of the bronchial wall during chronic bronchitis enable to include mucoregulators into complex pathogenic therapy of that condition.

Р е з ю м е

Оценка люминесценции образцов бронхиальной биопсии, взятой от 52 больных с первичным хроническим бронхитом и от 8 здоровых добровольцев (контрольная группа), проводилась с использованием лектиновых ячеек, маркированных FITC, имеющим различную углеводную специфичность. Определялись селективные лектиновые маркеры эпителиальных клеток здоровой бронхиальной стенки. Было показано, что защитные свойства нормальной бронхиальной слизистой связаны с гликоконъюгатами бокаловидных клеток, поскольку слизистые железы не содержат сиаломуцинов. При хроническом бронхите перераспределение лектиновых рецепторов проявляется через увеличение степени связывания клеток аппарата продукции слизи с лектином, который родственен фукомучину, и через снижение лектиновых рецепторов, реагирующих с сиаловыми кислотами (сниженный уровень сиаломуцина). При базальной гиперплазии и сквамозной метаплазии продуктивного эпителия нарушение клеточной дифференцировки сопровождается интенсивным связыванием с конкавалином-А, что является ненормальной характеристикой базальных эпителиальных клеток. Это может быть вполне достоверно, когда секреция компонентов иммуноглобулина нарушена, и формируются локальные патологические иммунные реакции. Выявленные нарушения продукции и содержания гликопротеинов в эпителиальной структуре бронхиальной стенки при хроническом бронхите способны включать мукорегуляторы в комплекс патогенетической терапии при этих условиях.

Протективные свойства слизистой оболочки бронхов во многом определяются составом бронхиальной слизи [5,18]. Это важнейший компонент мукоцилиарной системы, который служит первым барьером на пути экзогенных факторов повреждения [12—14]. Защитные свойства бронхиального секрета обусловлены наличием в нем секреторных гликопротеинов — белков, содержащих концевые олиго- и моносахаридные цепи [1,12]. Традиционные методы

гистохимии углеводов и углеводсодержащих биополимеров [2,3,10,11] при значительном разнообразии получаемой с их помощью информации не лишены ряда существенных недостатков. Главные из них — сравнительно низкая чувствительность (в частности, для положительного результата ШИК-реакции содержание углеводного компонента должно составлять 0,5—1% сухой массы ткани), недостаточная селективность к отдельным классам гликополимеров,

неприемлемость ряда классических методов гистохимии углеводов для прижизненного изучения тканевых материалов. В последние годы показана перспективность применения лектиногистохимических методов при анализе патологических процессов, сопровождающихся накоплением, перераспределением или извращением синтеза гликоконъюгатов в тканях [4,6,15,19]. С этой целью предложено использовать наборы лектинов различной углеводной специфичности, которые позволяют проводить избирательную идентификацию гликопротеинов [7,8,16]. Насыщенность структур бронхиальной стенки углеводсодержащими биополимерами, а также отсутствие работ по сравнительному гистохимическому и лектиногистохимическому изучению слизиобразующего аппарата бронхов у здоровых лиц и больных первичным хроническим бронхитом (ХБ) послужили основанием для выполнения этого исследования.

Объектом изучения являлись биоптаты из шпоры среднедолевого бронха, полученные при бронхоскопии (врач-эндоскопист Е.Р.Олевская) у 52 больных мужского пола в возрасте 16—45 лет, страдавших первичным ХБ. Кроме того, в группу контроля выделены биоптаты бронхов 8 пациентов, у которых при комплексном клиническом исследовании были исключены заболевания бронхолегочного аппарата. Кусочки ткани фиксировали 24 часа в 40-нейтральном формалине и заключали в парафин. Срезы помещали на каплю дистиллированной воды на предметное стекло

и высушивали при температуре 42°C в течение 48 часов. После депарафинирования и проведения через спирты нисходящей концентрации они тщательно промывались в забуференном изотоническом растворе хлорида натрия при pH=7,4, затем обрабатывались 0,001% растворами конъюгатов лектинов и инкубировались в течение 12 часов при температуре 4°C. Микропрепараты изучали с помощью микроскопа "ЛЮМАМ-Р8" со светофильтром возбуждения ФС-3 и запирающим светофильтром ЖС-18. Для визуализации углеводных детерминант гликопротеинов в бронхобиоптатах применен набор лектинов различной специфичности, меченных ФИТЦ, изготовленный НПК "ЛектиноТест" (г. Львов). Для обработки срезов были использованы лектин завязей пшеницы (WGA, специфичный к N-ацетил-D-глюкозамину), конканалин А (ССА, специфичный к α-D-маннозе), лектин сои (SBA, специфичный к N-ацетил-D-галактозамину), лектин клещевины (RCA, специфичный к α-D-галактозе), лектин бузины черной (SNA, специфичный к N-ацетилнейраминовой кислоте) и лектин бобовника анагирилистного (LAA, специфичный к α-L-фукозе). Общую морфологию бронхобиоптатов исследовали после окраски гистологических срезов гематоксилином и эозином, коллагеновые волокна идентифицировали по методу Ван-Гизона, эластические структуры — с помощью реакции Вейгерта, нейтральные мукополисахариды — Шик-реакции, гликозаминогликаны — альциановым синим с ферментативными контро-

Т а б л и ц а

Интенсивность связывания лектинов рецепторами эпителиоцитов бронхиальной стенки в норме (n = 8) и при хроническом бронхите (n = 52)

Углеводная специфичность	CCA	WGA	SBA	RCA	SNA	LAA
	α-D-манноза	N-ацетил-D-глюкозамин	N-ацетил-D-галактозамин	α-D-галактоза	N-ацетилнейраминовая (сиаловая) кислота	α-L-фукоза
Реснитчатые эпителиоциты	+++/100*	++/75*	0	++/38*	++/25*	++/38*
	+++/94	+/81	0	+/48	+/77	++/94
Бокаловидные эпителиоциты	0	+++/63*	++/75	+++/50*	+++/75*	++/25*
	0	+/78	+/75	++/77	0	+++/96
Базальные эпителиоциты	0*	+++/100*	0*	+/38*	0	+/25*
	+++/87	+/83	++/67	+++/94	0	+++/100
Слизистые glandулоциты	0	0	++/63*	++/50*	0	+++/63*
	0	0	++/96	+/73	0	+++/81
Серозные glandулоциты	++/100*	++/100*	+/13*	+/75	+++/38*	+++/63*
	++/92	0	++58	+/75	+/67	++/77
Базальноклеточная гиперплазия эпителия (n=19)	+++/100	+/48	+/48	++/77	0	++/81
Плоскоклеточная метаплазия эпителия (n=3)	+++/96	+/33	++/48	++/73	+/29	++/81

Примечание. +++ — выраженная интенсивность свечения, ++ — умеренная интенсивность свечения, + — слабая интенсивность свечения (следы лектина), 0 — свечение отсутствует; в числителе — результаты исследования неизменной бронхиальной стенки, в знаменателе — при ХБ; арабские цифры — процент положительных результатов при использовании определенных лектинов. Звездочка — различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

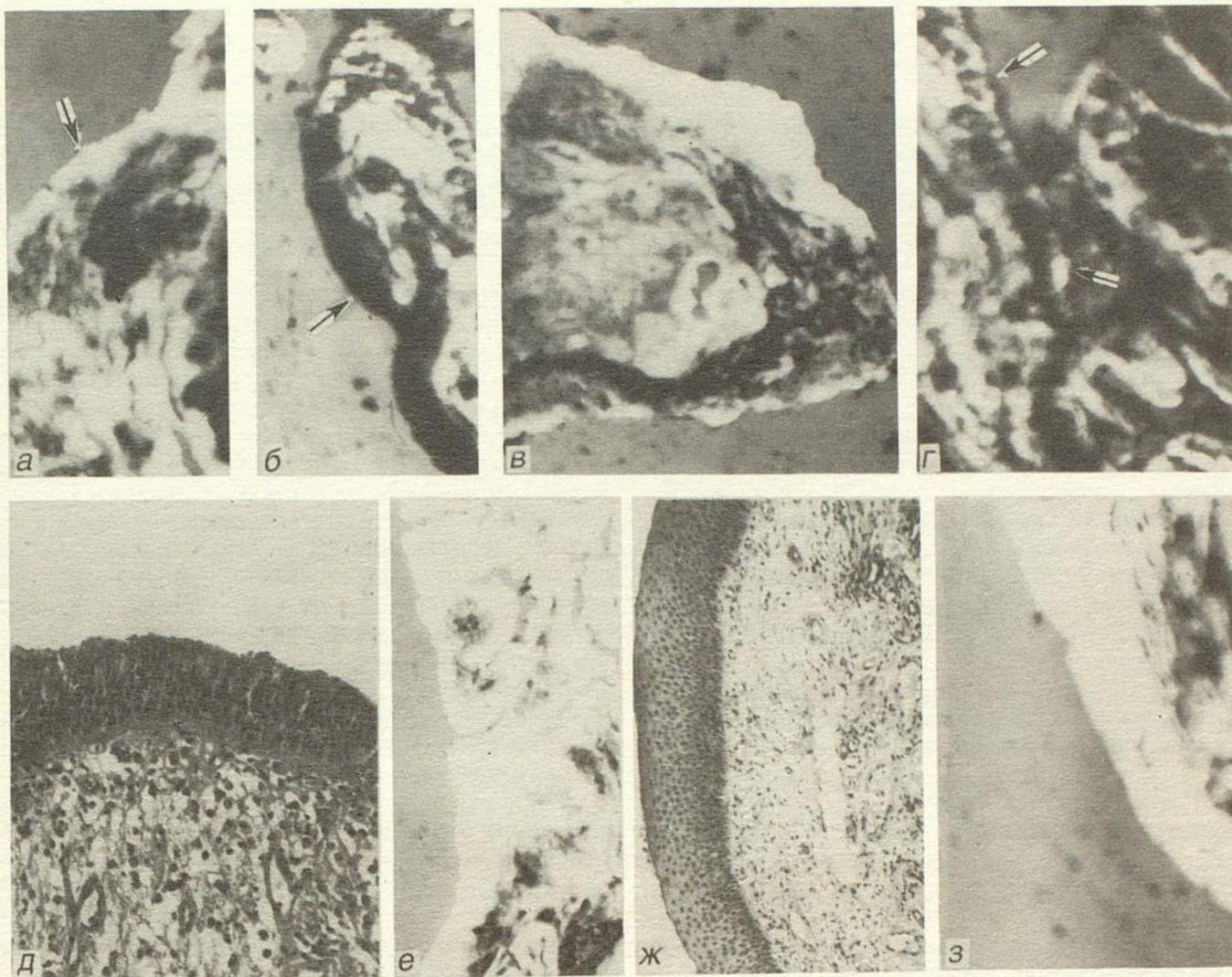


Рис. Сравнительная морфологическая характеристика эпителиоцитов бронхов при хроническом бронхите.

а — диффузное распределение сиаловой кислоты в покровном эпителии неизменной бронхиальной стенки, реакция с SNA (указано стрелкой); *б* — отсутствие связывания SNA покровными эпителиоцитами при ХБ (указано стрелкой); *в* — высокое сродство элементов покровного эпителия и слизистых glanduloцитов к LAA при ХБ; *г* — свечение рецепторов к LAA при ХБ в супрануклеарной зоне бокаловидных клеток (указано стрелками); *д* — базальноклеточная гиперплазия покровного эпителия; *е* — диффузная реакция связывания CCA (выявление α -D-маннозы) пролиферирующими базальными эпителиоцитами; *ж* — плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия; *з* — сродство элементов многослойного плоского эпителия к RCA (выявление α -D-галактозы). *а, б, г, е, з*: $\times 140$; *в, д, ж*: $\times 200$. *д, ж* — окраска гематоксилином и эозином; *а-г, е, з* — прямая реакция лектинофлюоресценции.

лями. Выявленные изменения анализировали с учетом классификации поражений бронхов, предложенной Г.А.Непомнящих [9]. Оценка результатов лектиногистохимического исследования осуществлялась полуколичественным методом при сравнении с контролем, при этом в основу статистической обработки взят закон нормального распределения вариант при минимальном уровне достоверности 95%.

Исследование бронхобиоптатов группы контроля позволило установить селективные лектиновые маркеры эпителия неизменной бронхиальной стенки (таблица). Высокое сродство к терминальным углеводным детерминантам гликопротеинов бокаловидных эпителиоцитов проявляли WGA, SBA, RCA, SNA и LAA. Причем более выраженная селективность отмечена у SBA и SNA (рис., *а*). Слизистые glanduloциты желез подслизистого слоя избирательно реагировали

лишь с SBA, RCA и LAA. Высокое содержание рецепторов к абсолютному большинству использованных лектинов зарегистрировано в реснитчатых и бокаловидных клетках покровного эпителия, а также в серозных железах с преимущественной локализацией меченых гликоконъюгатов в базальных мембранах glanduloцитов. Слизьпродуцирующие и слизьсодержащие элементы бронхиальной стенки практически были лишены рецепторов к CCA, то есть не содержали маннозу. Последняя идентифицирована в реснитчатых клетках и серозных glanduloцитах желез. Следовательно, процесс сборки углеводной цепи гликопротеинов в клетках слизиобразующего аппарата бронхов характеризовался последовательным включением моносахаров в олигосахаридную цепь, начинающуюся галактозой и кончающуюся сиаловыми кислотами или фукозой. Любопытен тот факт, что

гликопротеины бокаловидных клеток покровного эпителия и слизистых glanduloцитов желез имели различные качественные и количественные характеристики. Так, в слизи бокаловидных эпителиоцитов выявлялись рецепторы ко всем (кроме ССА) использованным лектинам с преобладанием представительства WGA и RCA. Слизь железистых ацинусов не связывала WGA и SNA. В связи с этим полагаем, что наибольшим протективным действием обладают гликоконъюгаты покровного эпителия, поскольку в железах подслизистого слоя неизменной бронхиальной стенки не выявлены сиаловые кислоты.

При изучении общей патоморфологии бронхобиоптатов больных ХБ в 39 наблюдениях диагностирована катаральная, в 9 — катарально-склерозирующая, в 4 — склерозирующая форма заболевания. При этом в 19 случаях в покровном эпителии бронхов зарегистрированы очаги базальноклеточной гиперплазии, а в 3 — плоскоклеточной метаплазии. Анализ лектиногистохимических реакций показал, что при ХБ возникает перераспределение рецепторов к лектинам, указывающее на глубокие структурные изменения в углеводной цепочке гликопротеинов (см. таблицу). Так, отмечено значительное ослабление связывания WGA и SNA рецепторами всех без исключения эпителиальных клеток бронхиальной стенки, особенно слизеобразующих, что указывает на обеднение местных гликопротеинов N-ацетилнейраминовой и сиаловыми кислотами (рис., б). Наряду с этим, достоверно нарастала интенсивность реакции связывания LAA (рис., в). Наибольшая интенсивность свечения люминисцирующего материала отмечена в супрануклеарной зоне бокаловидных и цитоплазме базальных клеток покровного эпителия (рис., г), а также в слизистых glanduloцитах желез, что, вероятно, следует связать с повышением содержания в этих эпителиоцитах гликоконъюгатов, богатых терминальной фукозой. Необходимо отметить, что выявленные особенности слизеобразования были в большей степени выражены при катаральной форме ХБ.

В наблюдениях ХБ с базальноклеточной гиперплазией покровного эпителия в цитоплазме пролиферирующих базальных клеток отмечено диффузное связывание ССА и LAA с высокой или умеренной интенсивностью свечения (рис., д, е), в то время как при ХБ без базальноклеточной гиперплазии и в неизменной бронхиальной стенке базальные эпителиоциты не имели рецепторов к ССА. В контрольной группе базальные клетки, имеющие сродство к фукозе, встречались в четыре раза реже, чем при ХБ с базальноклеточной пролиферацией эпителия.

При плоскоклеточной метаплазии эпителия элементы многослойного покровного пласта связывали ССА, SBA, RCA и LAA (рис., ж, з). Слизь продуцирующие и слизьсодержащие glanduloциты подслизистого слоя очень слабо реагировали с WGA и не имели рецепторов к SNA, что свидетельствовало о резком обеднении этих структур сиаломуцинами.

Таким образом, проведенным исследованием установлено неравномерное распределение рецепторов к лектинам в структурах неизменной бронхиальной стенки.

Селективными маркерами реснитчатых эпителиоцитов следует считать ССА и WGA, бокаловидных клеток — SBA и SNA, базальных — WGA, слизистых glanduloцитов желез подслизистого слоя — LAA и SBA, серозных клеток желез — ССА, WGA и RCA. Протективные свойства бронхиальной слизи в норме связаны, главным образом, с гликоконъюгатами бокаловидных клеток, так как слизистые железы не содержат сиаломуцинов. При первичном ХБ выявлено перераспределение рецепторов лектинов. Это проявилось прежде всего в повышении уровня связывания клетками слизиобразующего аппарата бронхов лектинов, имеющих сродство к фукомуцинам, и снижением содержания рецепторов к лектинам, селективно реагирующим с сиаловыми кислотами (падение уровня сиаломуцинов). При базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии покровного эпителия нарушение клеточной дифференцировки сопровождается интенсивным связыванием ССА, что в норме базальным эпителиоцитам не свойственно. Зарегистрированные изменения защитных свойств слизевого покрытия бронхов, наиболее выраженные при катаральной форме ХБ и плоскоклеточной метаплазии эпителия, могут иметь значение в нарушении синтеза секреторного компонента иммуноглобулина А и формировании местных иммунопатологических реакций. Это может способствовать персистенции микроорганизмов в структурах бронхиальной стенки, обуславливать развитие и выраженность воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке бронхов. Выявленные расстройства продукции и содержания гликопротеинов в эпителиальных структурах бронхиальной стенки при ХБ позволяют обоснованно рекомендовать включать в комплексную патогенетическую терапию этого страдания препараты-мукорегуляторы — N-ацетилцистеин, карбцистеин, амброксол и др. [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия человека / Марри Р., Греннер Д., Мейес П. и др.: Пер. с англ. — М., 1993. — Т. 2. — С. 299—318.
2. Биров В.В. Гистохимическое изучение кислых мукополисахаридов альциановой группой красителей // Арх. пат. — 1970. — № 6. — С. 75—76.
3. Виноградов В.В. Углеводные соединения // Принципы и методы гистохимического анализа в патологии / Под ред. А.П. Авцына, А.И. Струкова, Б.Б. Фукса. — Л., 1971. — С. 7—87.
4. Зербино Д.Д., Луцки А.Д., Котык А.Е. и др. Расслаивающая аневризма аорты: гистохимическое исследование с применением набора лектинов различной углеводной специфичности // Арх. пат. — 1987. — № 3. — С. 20—25.
5. Каминская Г.О. Современные представления о биохимии бронхиального секрета в норме и при заболеваниях бронхолегочной системы // Пробл. туб. — 1985. — № 5. — С. 63—71.
6. Луцки А.Д., Яценко А.М., Детюк Е.С. и др. Рецепторы лектинов в слюнных железах крыс в процессе постнатального развития // Арх. анат. — 1986. — № 8. — С. 27—35.
7. Луцки А.Д., Зербино Д.Д. Применение лектинов в патоморфологии: итоги и перспективы // Арх. пат. — 1988. — № 3. — С. 77—81.
8. Луцки А.Д., Детюк Е.С., Луцки М.Д. Лектины в гистохимии. — Львов, 1989.
9. Непомнящих Г.И. Прижизненная морфология крупных бронхов человека при хронических воспалительных заболеваниях легких. — Новосибирск, 1977.

10. Ованесбекова Т.Г. Гистоэнзиматический и гистохимический анализ неклоточных структур рыхлой соединительной ткани человека в онтогенезе // Арх. пат.— 1971.— № 8.— С.42—45.
11. Пирс Э. Гистохимия: Пер. с англ.— М., 1962.
12. Солопов В.Н. Развитие представлений о системе мукоцилиарного транспорта // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.58—62.
13. Страшина О.А. Значение исследования биохимических свойств мокроты у больных бронхиальным раком и неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1983.
14. Clamp J.R. The relationship between the immune system and mucus in the protection of mucous membranes // Biochem. Soc. Trans.— 1984.— Vol.12.— P.754—756.
15. Franz H. Advances in Lectin Research.— Berlin, 1988.
16. Lopata N., Barton A., Lourenco R. Biochemical characteristics of bronchial secretions in chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis.— 1974.— Vol.110.— P.730—739.
17. Polu J.M., Delorme N. Anomalies du mucus et pathologie bronchique de l'adulte // Rev. Mal. Respir.— 1989.— № 6.— P.493—499.
18. Rieger C.H., Riedel F. Lokale Abwehrmechanismen der Lunge // Atemw. Lungenkr.— 1985.— Bd 11, № 4.— S.141—144.
19. Sharon N., Lis H. Lectins.— New York, 1989.

Поступила 20.01.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.24-002.3-07:616.61-072.7

М.М.Кириллов, М.М.Шашина

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Саратовского медицинского университета

THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH SUPPURATIVE PULMONARY DISEASE

M.M.Kirillov, M.M.Shashina

S u m m a r y

104 patients with suppurative pulmonary diseases (SPD) were examined to study the functional state of kidneys for correction of traditional therapy. 32 healthy subjects were as a control group. Glomerular filtration was evaluated with the endogenous creatinine clearance; clearances of concentration, osmotic active substances, and osmotic free water were calculated. Central hemodynamics was evaluated. Gammascintigraphy was carried out to estimate renal microcirculation.

Acute SPD (ASPD) were presented by pulmonary abscess, abscessed pneumonia, pleural empyema and staphylococcal pulmonary destruction. Chronic ones (CSPD) were presented by bronchiectasia and chronic purulent bronchitis. During ASPD, the increase of renal excretion of titrated acids and total excretion of hydroions were revealed; during CSPD, these changes were more moderate. The scintigraphic data showed the significant impairment of renal microcirculation.

The results of the study showed that in patients with severe SPD the revealed impairments directed to the tubulointerstitial nephropathy formation. Dystrophy of tubular epithelium, focal sclerosis and lymphohistiocytic infiltration of interstitium were found. Use of intravascular laser radiation in complex with traditional therapy promoted the normalization of osmotic homeostasis and the increase of the clearance of middle molecular size peptides.

Р е з ю м е

104 пациента с гнойными заболеваниями легких (ГЗЛ) обследовались с целью изучения функционального состояния почек для коррекции общепринятой терапии. 32 здоровых добровольца составили контрольную группу. Изучалась клубочковая фильтрация по клиренсу эндогенного креатинина, рассчитывался концентрационный клиренс, клиренс осмотически активных веществ и осмотически свободной воды. Оценивалась центральная гемодинамика и почечное кровообращение гамма-сцинтиграфией почек. Среди острых гнойных заболеваний легких (ОГЗЛ) выделялись абсцесс и абсцедирующая пневмония, эмпиема плевры, стафилококковая деструкция, среди хронических (ХГЗЛ): бронхоэктатическая болезнь и гнойный бронхит. При ОГЗЛ выявлено увеличение почечной экскреции титруемых кислот, тотальная экскреция водородных ионов, при ХГЗЛ эти изменения были умеренно увеличены. Данные сцинтиграфии указывали на значительное нарушение почечного кровообращения.

Результаты исследования показали, что у тяжелых больных ГЗЛ характер выявленных нарушений указывает на развитие тубулоинтерстициальной нефропатии. Обнаружены дистрофия канальцевого

эпителия, очаговый склероз и лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция. Применение внутрисосудистого лазерного облучения крови в комплексе с общепринятой терапией способствовало нормализации осмотического гомеостаза и увеличению клиренса среднемолекулярных пептидов.

Высокий уровень заболеваемости, тяжелое течение, частое развитие осложнений, способствующих инвалидизации больных, позволяют считать гнойные заболевания легких одной из актуальных проблем пульмонологии [7,8]. Нарушения гомеостаза, сопровождающие гнойный процесс в легких, не могут не вызывать закономерных изменений функционального состояния почек — эффекторного органа многих систем организма [3,6]. Правильная интерпретация этих изменений позволила бы оценить как компенсаторно-приспособительную реакцию организма, предполагающую адекватность почечных реакций, так и нарушения, обусловленные несостоятельностью почек, что весьма существенно для определения тактики массивной антибактериальной и инфузионной терапии. Имеющиеся в этой области исследования в основном касаются лишь отдельно взятых почечных функций [1,2,4,5,10]. Сведения о состоянии гомеостатических функций почек и влиянии эндогенной интоксикации на почки у больных гнойными заболеваниями легких (ГЗЛ) явно недостаточны.

Целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния почек у больных ГЗЛ в интересах коррекции общепринятой терапии. Нами дана оценка функционального состояния почек при острых и хронических ГЗЛ; его зависимости от степени выраженности эндогенной интоксикации, гипоксемии, изменений объемного, осмотического и кислотно-щелочного гомеостаза; оценка патоморфологических изменений почек при ГЗЛ, влияния антибактериальной, инфузионной и детоксицирующей терапии (внутрисосудистого лазерного облучения крови, энтеросорбции) на почечные функции и, на этой основе, определены рекомендации по коррекции общепринятой терапии.

Исследования проведены в 1988—1992 гг. в Саратовском областном пульмонологическом центре [9]. Использовали общеклинические и специальные методы, позволявшие оценить выраженность основных патогенных факторов ГЗЛ (эндотоксемия, гипоксемия), изменений гомеостатических параметров, почечных процессов и функций. Степень эндогенной интоксикации оценивалась по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме по методике Н.И.Габриэлян с соав. (1985). Рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа. Газы крови и кислотно-основное состояние крови исследованы микрометодом Аструпа в капиллярной (артериализованной) крови.

Центральная гемодинамика изучалась методом интегральной реографии по М.И.Тищенко (1973) в модификации А.П.Голикова (1980). Величины объемов циркулирующей крови (ОЦК) и внеклеточной жидкости (ОВЖ) определялись реографическим способом. Наряду с этим состояние волемического гомеостаза характеризовали величины: осмолярности плазмы $P_{осм}$ (определяемой криоскопическим методом

на осмометре “ОМКА-Щ-ОИ”), концентраций электролитов (натрия и калия) в плазме и осмолярного дискримента (ОД) — разницы между фактической $P_{осм}$ и расчетной ее величиной, вычисляемой по формуле: $1,86 \times \text{натрий плазмы} + \text{мочевина} + \text{глюкоза} + 9$, где 1,86 — криоскопическая константа воды, 9 — эмпирически найденный коэффициент, величины натрия, мочевины, глюкозы — концентрация их в плазме в ммоль/л (Серов В.Н., Маркин С.А., 1986).

Клубочковая фильтрация (КФ) определялась по клиренсу эндогенного креатинина в двухчасовых порциях мочи. Состояние осмо- и волюморегулирующей функции почек оценивалось с помощью формул (Шюк О., 1981) на основании величин минутного диуреза, осмолярности плазмы и мочи (рассчитывался концентрационный индекс — КИ, клиренс осмотически активных веществ — $C_{осм}$ и осмотически свободной воды — C_{H_2O} , фильтруемая и экскретируемая фракции осмотически активных веществ).

Оценка способности почек к поддержанию кислотно-основного состояния производилась путем подсчета выделившихся с мочой кислых валентностей (в условиях спонтанного метаболического ацидоза) титрометрическим методом. Динамическая гамма-сцинтиграфия почек с использованием препарата ^{99m}Tc (пентатех) позволяла определить КФ в каждой из почек и оценить состояние почечного кровообращения. Исследовали клиренс СМП и концентрационный индекс СМП. Содержание СМП в моче определяли по методике Н.И.Габриэлян. С целью изучения морфологических изменений в почках анализировали материалы вскрытий 23 умерших от ГЗЛ с исследованием гистологических препаратов, приготовленных с парафиновых блоков.

Обследовано 104 больных ГЗЛ преимущественно трудоспособного возраста (73 мужчины, 31 женщина). Больные были разделены на две группы: с острыми гнойно-деструктивными заболеваниями легких — ОГЗЛ (острый абсцесс легкого — 9 чел., абсцедирующая пневмония — 14 чел., эмпиема плевры — 2 чел., стафилококковая деструкция легких — 3 чел.) и хроническими гнойными заболеваниями легких — ХГЗЛ (бронхоэктатическая болезнь — 26 чел., гнойный бронхит — 50 чел.). Контрольную группу составили здоровые лица — 32 чел.

С помощью математического метода, рекомендуемого Ю.Н.Левашовым с соав. (1989) больные распределены в зависимости от степени тяжести. У 19 больных ХГЗЛ диагностирована легкая степень тяжести (индекс тяжести не более 1,5), у 13 больных ОГЗЛ и у 38 больных ХГЗЛ — средняя (индекс 1,6 — 2,5), у 10 больных ОГЗЛ и у 19 больных ХГЗЛ — тяжелая (индекс 2,6 — 3,5) и у 5 больных ОГЗЛ — крайне тяжелая (индекс более 3,5). Исследования проводились в динамике: в остром и подостром периодах и в периоде клинического выздоровления или начинающейся ремиссии.

Таблица 1

Исследуемые параметры гомеостаза в остром периоде у тяжелых больных ГЗЛ ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контрольная группа	Больные ОГЗЛ	Больные ХГЗЛ
ЛИИ	1,6±0,5	5,54±0,31*	6,67±0,58*
СМП плазмы (254)	0,242±0,014	0,420±0,024*	0,416±0,021*
СМП плазмы (280)	0,274±0,018	0,492±0,035*	0,535±0,002*
РаО ₂ , мм рт.ст.	92,6±0,7	69,0±1,8*	68,5±1,9*
Натрий плазмы, ммоль/л	141,0±3,2	135,0±4,1	134,0±4,09
Р _{осм} , мосм/л	288,0±2,2	299,0±1,06**	302,0±2,24*
ОД	не более 10	28,0±6,5**	33,8±6,85*

Примечание. Звездочка — различие с контролем достоверно ($p < 0,01$), две звездочки — различие с контролем достоверно ($p < 0,05$)

Обследованные больные получали общепринятую терапию: антибактериальную, противовоспалительную, инфузионную, симптоматическую. У 14 больных применялся энтеродез (по общепринятой схеме), у 12 больных — внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК) с помощью гелий-неонового лазера ЛГН-III по методу А.М.Белова (1988).

Установлено, что степень выраженности эндогенной интоксикации, гипоксемии и нарушений гомеостатических параметров была наибольшей у тяжелых больных как острыми, так и хроническими ГЗЛ (табл.1) У тяжелых больных ЛИИ увеличивался в пять-шесть раз, уровень токсемии — в два раза, осмоляльный дискриминант — в три раза по сравнению с нормальными показателями.

Исследование показателей объемного гомеостаза обнаружило преобладание дегидратации внеклеточного водного сектора: в 68% при ОГЗЛ и в 85% среди больных ХГЗЛ. На фоне дефицита ОВЖ нередко отмечались нормальные или превышающие должную величину показатели ОЦК, что, по-видимому, объясняется перспирационными потерями, усиленным потоотделением и компенсаторным перераспределением жидкости между водными секторами. У 84% больных ОГЗЛ и у 76% больных ХГЗЛ выявлены нарушения КОС крови, при этом у половины из них — метаболический ацидоз.

Примерно у половины всех обследованных в остром периоде заболевания выявлен мочевого синдром, представленный умеренной протеинурией, микрогематурией, и, как правило, исчезающий к моменту выписки. Частота его достигала 90% у тяжелых больных ОГЗЛ и 65% у больных ХГЗЛ. Изменения почечных процессов и функций также зависели от степени тяжести гнойного процесса в легких. Отмечалось снижение КФ в целом по группе ОГЗЛ у 48% больных (в среднем до 72,0±9,6 мл/мин; $p < 0,01$) и у 60% больных ХГЗЛ (до 81,0±12,9 мл/мин; $p < 0,01$), в наибольшей степени выраженное у крайне тяжелых больных ОГЗЛ (54,0±9,0 мл/мин; $p < 0,05$) и у тяжелых больных ХГЗЛ (57,0±4,2 мл/мин; $p < 0,01$),

в контроле — 126,0±3,2 мл/мин. У 20 больных в подостром периоде параллельно произведена оценка КФ методом динамической гамма-сцинтиграфии. Суммарный показатель КФ был снижен лишь у 7 (35%), тогда как отдельная КФ была низкой в одной из почек у 18 (90%), достигая в среднем 14,6±0,6 мл/мин, при норме 43,0—57,0 мл/мин; $p < 0,01$.

Рассматривали влияние на КФ основных патогенных факторов ГЗЛ — эндотоксемии и гипоксемии. Корреляционный анализ величин КФ и СМП выявил высокую обратную статистическую связь между ними ($r = -0,82$ при ОГЗЛ и $r = -0,89$ при ХГЗЛ). Высокая степень взаимосвязи выявлена и при сопоставлении КФ и РаО₂ у больных ОГЗЛ ($r = 0,67$), что подтверждает литературные данные об отрицательном влиянии гипоксемии на первичный этап мочеобразования [7,11]. У больных ХГЗЛ эта взаимосвязь оказалась менее выраженной. Степень дегидратации также влияла на величину КФ ($r = 0,34$ при ОГЗЛ, $r = 0,72$ при ХГЗЛ). К моменту выписки отмечалась нормализация КФ у всех обследованных, за исключением 6 больных ХГЗЛ, у которых она при этом составила в среднем 51,0±4,4 мл/мин.

Снижение КФ определяло нарушение азотовыделительной функции почек и снижение клиренса СМП в остром периоде болезни. Гиперкреатининемия выявлена у 81% тяжелых больных ГЗЛ. Наиболее низкие показатели клиренса СМП и КИ_{СМП} также определялись у больных тяжелой группы: при ОГЗЛ — КИ_{СМП} составил 1,41±0,07; $p < 0,05$; С_{СМП} — 0,83±0,14; $p < 0,05$; при ХГЗЛ соответственно 0,91±0,17; $p < 0,01$ и 0,80±0,18; $p < 0,05$ (в контроле КИ_{СМП}=2,17±0,32, С_{СМП}=1,48±0,25).

Состояние осмо- и волюморегулирующей функции почек оценивалось в условиях естественной "нагрузочной пробы", создаваемой дегидратацией. У большинства больных реакция почек была адекватной — происходило усиление концентративного механизма: снижался минутный диурез (у тяжелых больных ОГЗЛ до 0,63±0,09 мл/мин, в контроле — 1,0±0,05 мл/мин; $p < 0,01$), повышалась Р_{осм} (до 299,0±4,06 мосм/л, в контроле 288,0±2,2; $p < 0,05$), снижался клиренс осмотически активных веществ (до 1,77±0,28 мл/мин, в контроле 2,45±0,07 мл/мин; $p < 0,05$). При ХГЗЛ, несмотря на дегидратацию у 62% тяжелых больных и у 26% больных средней тяжести происходило усиленное выведение осмотически активных веществ и воды, т.е. почечная компенсация нарушений водного баланса была явно недостаточной.

Способность почек к аммиогенезу и экскреции кислых валентностей оценивалась в условиях спонтанного метаболического ацидоза. В группе больных ОГЗЛ отмечена в основном адекватная реакция: в два-три раза возрастала экскреция титруемых кислот ($p < 0,01$), в полтора раза — экскреция аммония и тотальная экскреция водородных ионов ($p < 0,05$). У 60,8% больных ХГЗЛ показатели кислотывыделительной функции почек оставались низкими (у среднетяжелых больных экскреция аммония составила 33,0±5,1 мкмоль/мин, у тяжелых — 30,0±5,1 мкмоль/мин, при норме от 21 до 35 мкмоль/мин). Это указывало на недостаточность канальцевой секреции и снижение

способности почек к компенсации сдвигов кислотно-основного состояния.

Данные динамической гамма-сцинтиграфии указывали на значительное нарушение почечного кровообращения: у 7 (35%) из 20 обследованных отмечалось увеличение времени максимального накопления препарата T_{max} ($9,8 \pm 0,96$ мин, при норме 4—6 мин), практически у всех обследованных замедление экскреции вводимого препарата и ее асимметрия, у 18 (90%) одностороннее снижение КФ. Указанные нарушения обнаруживались у больных с гипер- и эукинетическим типом кровообращения, что свидетельствовало об органном характере патологии, влияющей на клубочково-канальцевый баланс, а также о вероятных расстройствах микроциркуляции. В значительной мере это было связано с высоким уровнем эндогенной интоксикации, что подтверждается высокой корреляцией показателей T_{max} и СМП плазмы ($r=0,79$). О ведущей роли эндогенной интоксикации в возникновении нарушений функционального состояния почек при ГЗЛ свидетельствует и обнаружение корреляционных взаимосвязей между СМП и величиной креатинина в крови ($r=0,60$ при ОГЗЛ и $r=0,32$ при ХГЗЛ), СМП и $P_{осм}$ ($r=0,52$ при ОГЗЛ и $r=0,89$ при ХГЗЛ). Установлено также, что чем выше уровень эндотоксемии, тем в большей степени нарушен аммиогенез.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что у большинства больных ГЗЛ почки адекватно участвуют в компенсации гомеостатических нарушений. У тяжелых больных эта реакция может утрачиваться. Характер выявленных изменений указывает на развитие у них тубулоинтерстициальной нефропатии (ТИН). Патоморфологическое исследование, предпринятое нами у 23 умерших от ГЗЛ, подтвердило это: обнаружены патологические изменения канальцев (дистрофия канальцевого эпителия у 91%, некроз у 65%) и интерстиция (очаговый склероз и лимфоцитарная инфильтрация у 35%). Кроме того, выявлены нарушения микроциркуляции: неравномерное полнокровие клубочков, сосудов коркового и мозгового слоев, венозное полнокровие с выраженным стазом крови и феноменом "склеивания" эритроцитов, а в 18% — тромбоз микрососудов.

В ходе исследования оценивалась возможность отрицательного влияния традиционной терапии ГЗЛ на функциональное состояние почек. Установлена взаимосвязь между возникновением симптомов ТИН и развитием аллергических реакций в виде кожного зуда и высыпаний на антибактериальные препараты. Так, у 9 из 11 больных с такими реакциями усиливалась слабость, появлялись изменения в моче (протеинурия, эритроцитурия), полиурия, снижение концентрации способности почек, умеренное снижение КФ и повышение креатинина в крови. После отмены препарата, вызвавшего аллергию, эти изменения регрессировали. Интересно, что мочевого синдрома в группе ХГЗЛ у получавших антибиотики встречался почти в пять раз чаще, чем у тех, кому антибактериальная терапия не проводилась. Среди больных с непереносимостью антибиотиков в анамнезе мочевого синдрома обнаруживался в 70,5%, а нарушение осмо-

и волюморегулирующей функции почек — в 47%. В связи с этим можно считать, что антибиотикотерапия в сочетании с эндотоксикозом у больных ГЗЛ может способствовать развитию ТИН.

Сравнение функциональных показателей работы почек в группах больных, получавших различные виды инфузионной терапии (декстраны, гемодез, 5% раствор глюкозы) не выявило достоверных различий между ними, однако было установлено, что использование декстранов может способствовать повышению $P_{осм}$, видимо, вследствие их собственной высокой осмоляльности.

Исходя из того, что эндогенная интоксикация оказалась ведущей причиной возникновения функциональной несостоятельности почек при ГЗЛ, в терапию у ряда больных были включены методы активной детоксикации. Применение энтеродеза сопровождалось улучшением самочувствия и более быстрой ликвидацией симптомов интоксикации, хотя и не влияло непосредственно на почечные функции. Применение ВЛОК в комплексе с общепринятой терапией способствовало ликвидации клинических проявлений интоксикации, снижению уровня СМП в крови, нормализации осмотического гомеостаза, увеличению клиренса СМП (табл.2). У больных, получавших ВЛОК, отмечено сокращение сроков пребывания в стационаре (средний койко-день в группе тяжелых больных ОГЗЛ, получавших обычную терапию, составил 61,4, у получавших ВЛОК — 44,7).

Полученные данные позволили разработать дополнительные предложения по качественной и количественной коррекции инфузионной терапии ГЗЛ, что особенно важно для тяжелых больных. Использование декстранов проводилось у больных с выявленным дефицитом ОЦК под контролем $P_{осм}$. Повышение $P_{осм}$ более 295 мосм/л, высокий осмоляльный дискримент и симптомы ТИН служили показанием к отмене препаратов декстрана и назначению раствора, содержащего свободную воду и не влияющего на тоничность внеклеточной жидкости (5—10% раствор глюкозы). Количество вводимой жидкости определялось степенью дефицита ОВЖ и ответной реакцией почек. Следует отметить важность ориентации на показатель $P_{осм}$ для решения вопроса о характере дисгидрии, а не на

Т а б л и ц а 2

Показатели СМП плазмы, $P_{осм}$ и $KI_{СМП}$ у больных ГЗЛ до и после курса лазеротерапии ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	До ВЛОК	После ВЛОК
СМП плазмы (254)	0,242±0,014	0,362±0,005	0,256±0,002*
СМП плазмы (280)	0,274±0,018	0,401±0,007	0,306±0,005*
$P_{осм}$, мосм/л	288,0±2,2	295,0±0,9	287,0±0,6*
$KI_{СМП254}$	1,99±0,37	0,96±0,1	2,6±0,1*
$KI_{СМП280}$	2,17±0,32	0,92±0,1	2,5±0,1*

П р и м е ч а н и е. Звездочка — различие с показателями у больных до ВЛОК достоверно ($p < 0,01$).

уровень натрия в плазме, т.к. на фоне высокого осмоалалитета нередко обнаруживалась гипонатриемия.

Таким образом, у больных ГЗЛ почкам принадлежит важная роль в компенсации возникающих нарушений объемного, осмотического и кислотно-щелочного гомеостаза. Выраженная эндогенная интоксикация, влияние антибактериальной терапии могут способствовать развитию ТИН, осложняющей течение основного легочного заболевания и препятствующей выполнению почкой ее гомеостатических функций. Последнее отмечается не менее чем в 10% случаев ГЗЛ. Именно такие больные пульмонологических стационаров требуют дополнительного нефрологического обследования. Нарушение осмотического концентрирования, снижение амминогенеза и клиренса СМП в условиях дегидратации, метаболического ацидоза и эндотоксикоза у больных ГЗЛ позволяют даже при отсутствии морфологического подтверждения заподозрить ТИН. Использование метода динамической гамма-сцинтиграфии почек помогает выявить функциональные нарушения, не фиксируемые клинико-лабораторными исследованиями, способствуя диагностике ТИН. Своевременное распознавание ТИН у больных ГЗЛ позволяет внести соответствующие коррективы в терапию с целью повышения ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзман Л.К. Функциональное состояние почек при бронхиальных заболеваниях у детей // Труды Новосибирск. мед. ин-та.— 1984.— Т.117.— С.31—39.
2. Бадрельдин А.А. Влияние хронического диффузного бронхита на функциональное состояние почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Киев, 1987.
3. Гомеостаз / Под ред. П.Д.Горизонтова.— М.: Медицина, 1981.
4. Давлетшин Р.А. Состояние некоторых показателей функции почек у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (клинико-функциональные исследования): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Уфа, 1974.
5. Жигалкин Г.В. Изменения почек при неспецифических нагноительных заболеваниях легких и плевры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1973.
6. Наточин Ю.В. Физиология почки // Клиническая нефрология / Под ред. Е.М.Тареева.— М.: Медицина, 1983.— Т.1.— С.33—75.
7. Острые гнойно-деструктивные заболевания легких стафилококковой природы: Учеб. метод. рекомендации / Кириллов М.М., Степанов С.А., Солодова Т.Л. и др.— Саратов, 1988.
8. Чучалин А.Г. Основные научные направления в изучении патологии органов дыхания // Тер. арх.— 1987.— № 3.— С.3—9.
9. Шашина М.М. Функциональное состояние почек в условиях эндогенной интоксикации у больных гнойными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Саратов, 1991.
10. Dagget P. An investigation of renal function in chronic bronchitis // Postgrad. Med. J.— 1977.— Vol.53, № 615.— P.24—27.
11. Kilburn K.H., Dowell A.R. Renal function in respiratory failure // Arch. Intern. Med.— 1971.— Vol.127, № 4.— P.754—762.

Поступила 21.03.94.

© МАКАРОВ В.М., 1994

УДК [616.248+616.233-002]-036.222

В.М.Макаров

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) ПО ОБРАЩАЕМОСТИ ЗА 1988—1992 гг.

Кафедра внутренних болезней мединститута Якутского госуниверситета, г. Якутск

THE MORBIDITY AND THE PULMONARY DISEASE PREVALENCE IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA). THE MEDICAL SERVICE DATA OF 1988-1992

V.M.Makarov

S u m m a r y

The morbidity and the prevalence of pulmonary diseases (PD) were studied on the territory of 5 regional zones and in the Yakutsk city. The mortality is evaluated on the base of the classification of Ninth Register of diseases, traumas, and death causes passed in USSR in 1986.

The morbidity of PD was stable and equal in average 253.9 and 275.3 in 1988 and 1992 respectively. However, there are some differences between parameters in different zones. The morbidity was significantly higher in the Arctic zone of Yakutia than in the South. Moreover, the morbidity of PD takes the first place among the other pathologies, and the mortality takes the fourth one. That situation is explained by the insufficiency of treatment and rehabilitation measures.

Заболееваемость и распространенность болезней органов дыхания (БОД) были изучены на территории 5 региональных зон и в городе Якутске. Смертность от них приводится на основании статистической классификации болезней, травм и причин Девятого пересмотра, принятой в СССР в 1986 году.

Заболееваемость болезнями органов дыхания была стабильной и в среднем составила 253,9 в 1988 году и 275,3 в 1992 году. Однако наблюдаются различия показателей в отдельных зонах. В заполярной зоне заболееваемость была значительно выше, чем в южной. Следует отметить, что заболееваемость БОД занимает первое место среди других патологий. При этом показатели смертности находятся на четвертом месте среди других причин. Такая ситуация объясняется недостаточной эффективностью лечебных и реабилитационных мероприятий.

Хронические неспецифические заболевания легких, особенно хронический бронхит (ХБ) и бронхиальная астма (БА), являются одной из важнейших проблем во многих странах мира, что объясняется их большой распространенностью и тенденцией к росту в последние десятилетия, частым снижением трудоспособности и выходом на инвалидность, значительной смертностью от них [1—7].

С целью изучения заболееваемости и распространенности болезней органов дыхания по обращаемости, также выхода на инвалидность и смертности от них в Якутии, занимающей самую обширную территорию в Российской Федерации (3,1 млн. кв. км. с тремя часовыми поясами), и учитывая ее особенности климато-географических условий, все административно-территориальные районы распределены нами на пять региональных зон: Заполярная, Приполярная, Вилюйская, Центральная, Южная. Кроме того, отдельно выделен г. Якутск как административный центр республики.

Анализ заболееваемости, распространенности органов дыхания в Якутии, также инвалидность и смертность от них приводится на основании статистической классификации болезней, травм и причин Девятого пересмотра, утвержденной на XXIV Всемирной ассамблее здравоохранения в 1975 году и принятой в СССР в 1986 году [8].

Сведения о заболееваемости, распространенности болезней органов дыхания, хронического бронхита и бронхиальной астмы были получены на основании отчетных данных Минздрава Республики Саха (Якутия) за 1988—1992 гг. Показатели инвалидности от болезней органов дыхания (БОД) получены из отчетов ВТЭК РС(Я) за те же годы. Данные переписи населения республики 1989 года и показатели смертности были получены от Госкомитета РС(Я) по статистике за 1988—1992 гг.

По состоянию Всесоюзной переписи населения в 1989 году в республике проживает 1081,4 тыс. человек. На 1 января 1994 года население составляет 1073,8 тыс. человек.

Заболееваемость, распространенность БОД в республике и в отдельных ее зонах по обращаемости на 1 000 населения изучена с 1988 по 1992 годы.

Заболееваемость БОД существенно не увеличилась за данный период, она в среднем была стабильной, соответственно 253,9 в 1988 году и 275,3 в 1992 году. Однако наблюдаются различия этих показателей в отдельных зонах. Так, в Южной зоне они были несколько ниже, чем в среднем по республике и соответственно

составили 207,0 и 236,1, а в Заполярье — выше (298,6 и 339,7).

А распространенность БОД в Заполярной зоне была значительно выше, чем в Южной Якутии за весь период и соответственно составила 352,7 в 1988 г. и 435,3 в 1992 г.; 237,5 в 1988 г. и 273,8 в 1992 г.

Наряду с этим, следует отметить, что заболееваемость БОД в республике за последние четыре года занимает устойчивое первое место среди других патологий (рис.1).

Заболееваемость, распространенность ХБ по различным зонам в отношении рассматриваемых показателей варьировали в широких пределах без определенной закономерности и соответственно составили: с 0,7 до 3,42 в 1988 году и 1,0 до 5,0 в 1992 году; с 13,36 до 20,0 в 1988 году и с 13,5 до 21,8 в 1992 году.

Показатели заболееваемости, распространенности БА (0,2—0,4 в 1988 г. и 0,18—0,32 в 1992 г.; 1,17—2,9 в 1988 г. и 2,9—3,6 в 1992 г.) не выявили существенных различий по зонам и годам.

При анализе показатель заболееваемости ХБ в Республике Саха (Якутия) за 1989 год, по сравнению с показателем Российской Федерации, был в среднем выше и соответственно составил 192,8 против 132,7, а заболееваемость БА по Российской Федерации и в Республике Саха (Якутия) была одинаковой, т.е. соответственно 20,7 и 20,2. Можно сделать заключение, что заболееваемость и распространенность ХБ, БА за этот период существенно не изменились и относительно одинаковы по отдельным ее зонам, кроме Южной и

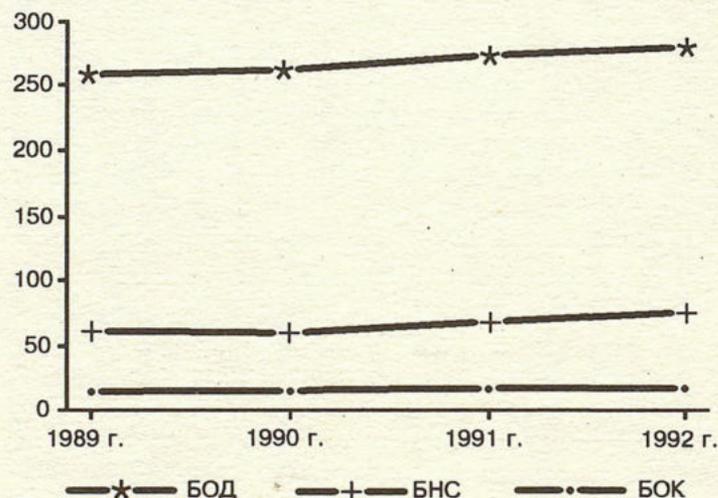


Рис.1. Заболееваемость БОД среди ведущих патологий в Республике Саха (Якутия) за 1989—1992 гг. на 1 000 населения.

Показатели выхода на инвалидность от болезней органов дыхания в Республике Саха (Якутия) за 1988—1992 гг.

Форма оформления инвалидности	1988 г.			1989 г.			1990 г.			1991 г.			1992 г.		
	Общее число инвалидов	БОД		Общее число инвалидов	БОД		Общее число инвалидов	БОД		Общее число инвалидов	БОД		Общее число инвалидов	БОД	
		число инвалидов	%												
Первичное освидетельствование	21814	103	3,66	2841	63	2,21	2096	111	5,29	4083	102	2,45	5171	101	1,95
Переосвидетельствование	5024	380	7,56	5505	421	7,65	5476	403	7,36	4122	396	9,60	—	—	—

Заполярной зон. Вместе с тем следует отметить, что более высокая заболеваемость ХБ в Республике Саха (Якутия), по сравнению с Российской Федерацией, обусловлена суровыми климато-географическими условиями, которые, однако, не оказывают влияния на заболеваемость БА.

Показатели выхода на инвалидность и переосвидетельствования по поводу БОД на 10 000 населения в республике за пять лет представлены в таблице и выявили относительную стабильность по годам, низкие величины по сравнению с общей инвалидностью. При этом показатели первичного выхода на инвалидность от БОД в структуре основных патологий, приводящих к инвалидизации, варьировали с седьмой позиции на шестую, с шестой на седьмую в разные годы без отчетливой закономерности (рис.2).

Как видно из статистических данных, показатели смертности от БОД на 100 000 населения в республике стабильно находятся на четвертом месте среди других причин (рис.3).

Смертность от ХБ, БА по зонам в 1990 г. в среднем была одинаковой и соответственно составила 11,8—15,2 и 4,1—7,1 на 100 000 населения.

Учитывая вышеизложенное, необходимо отметить, что сохраняется стабильным уровень смертности от

БОД при невысоких показателях выхода на инвалидность и большей их распространенности за изученный период. Такую ситуацию можно объяснить, с одной стороны, несвоевременным обращением и выявлением больных, а с другой — недостаточной эффективностью лечебных и реабилитационных мероприятий.

В ы в о д ы

1. Установлена высокая распространенность болезней органов дыхания в Якутии, которая стабильно занимает первое место в структуре общей нозологии по обращаемости за 1989—1992 гг.

2. Выявлен незначительный процент показателей инвалидности от болезней органов дыхания в отношении общей инвалидности.

3. Смертность от болезней органов дыхания в Республике Саха (Якутия) находится на четвертом месте среди других причин за 1988—1992 гг.

4. Полученные результаты статистического анализа делают необходимым разработку и проведение клинко-эпидемиологических исследований среди населения республик для изучения истинной распространенности хронического бронхита, бронхиальной астмы и определения возможностей индивидуальной пульмонологической помощи.

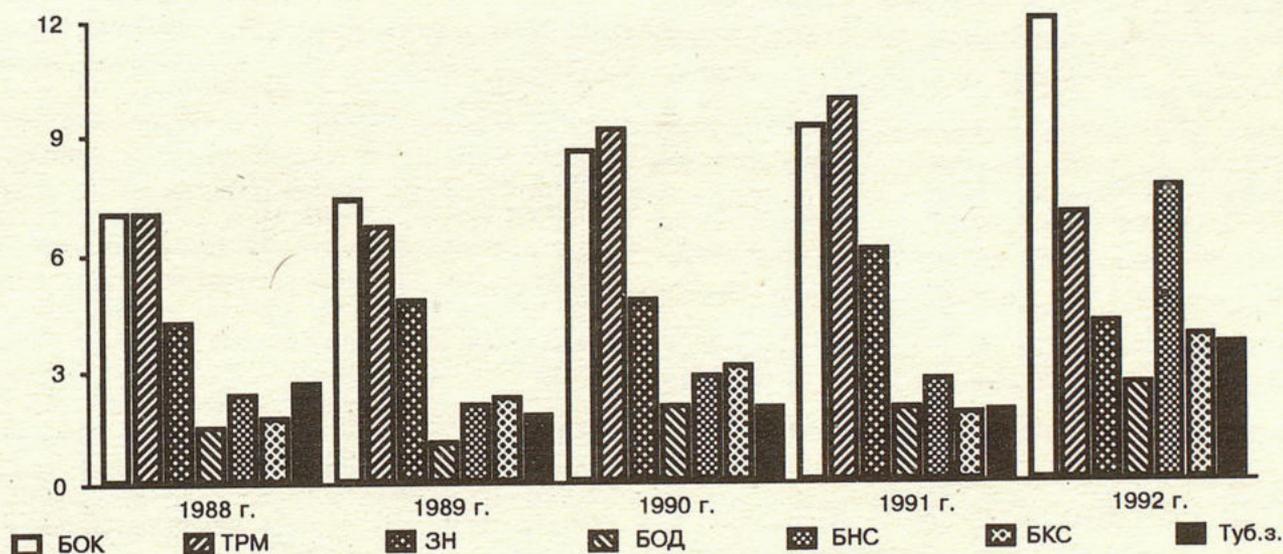


Рис.2. Показатели первичного выхода на инвалидность от БОД в структуре основных патологий органов и систем в Республике Саха (Якутия) на 10 000 населения.

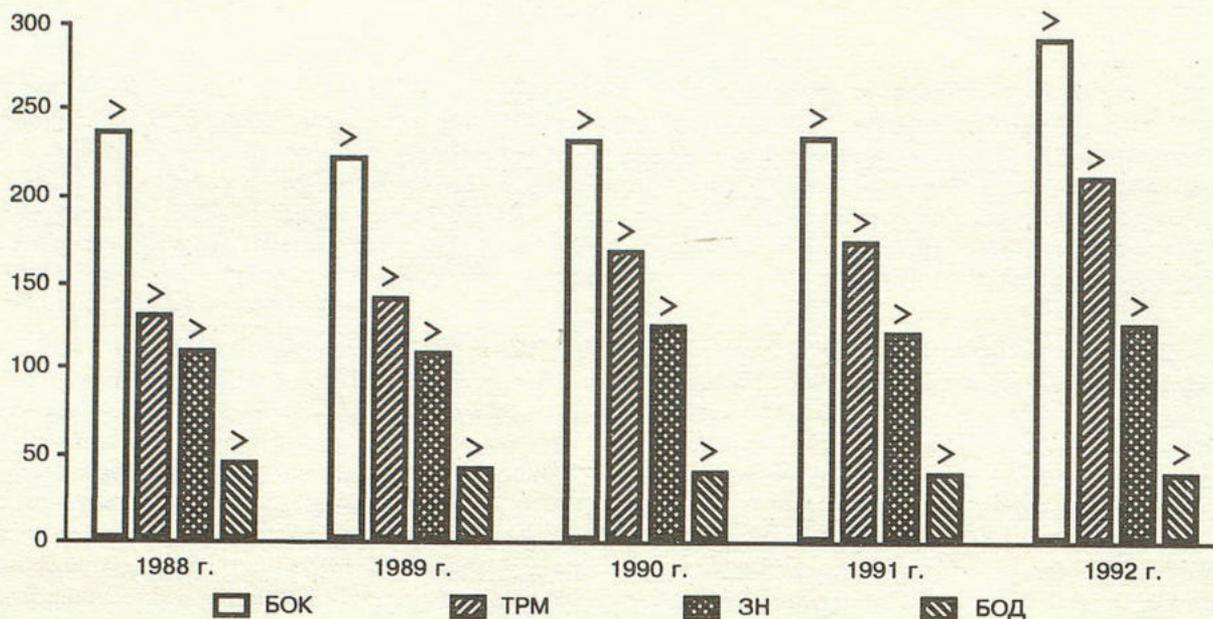


Рис.3. Показатели основных причин смертности в Республике Саха (Якутия) на 100 000 населения за 1988—1992 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и других респираторных нарушений среди взрослого населения, их диагностическое и прогностическое значение: Клинико-эпидемиологическое исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1992.
2. Ерков В.П. Итоги совещания специалистов по эпидемиологии хронических неспецифических заболеваний легких при Всемирной организации здравоохранения // Пробл. пульмонолог.— 1978.— Вып.7.— С.41—55.
3. Петрухин И.С., Антонов М.П., Петрухина Л.В. Хронический бронхит у детей и взрослых, проживающих в сельской местности // Хронический бронхит и легочное сердце.— Л., 1983.— С.10—11.
4. Петрухин И.С. Распространенность и факторы риска хронического бронхита // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 974.
5. Петрухин И.С. Хронический бронхит: Распространенность, факторы риска, пути профилактики.— Тверь, 1991.
6. Путов Н.В., Богданов Н.А., Лешукович Ю.В. и др. Основные итоги изучения эпидемиологии неспецифических заболеваний легких и организации пульмонологической помощи населению на экспериментальных базах // Эпидемиология неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи населению.— Л., 1988.— С.5—13.
7. Путов Н.В., Александрова Н.И., Кузнецова В.К., Походзей И.В., Вишнякова Л.А., Яковлева Н.В. Хронический бронхит и эмфизема легких // Клин. мед.— 1992.— № 11—12.— С.74—75.
8. Статистическая классификация болезней, травм и причин.— М., 1986.

Поступила 28.04.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.24-06:616.233-056.3

А.Л.Черняев, Ю.К.Новиков, А.С.Белевский, М.В.Самсонова

ОСТЕОХОНДРОПЛАСТИЧЕСКАЯ ТРАХЕОБРОНХОПАТИЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета
Российского медицинского университета

Остеохондропластическая трахеобронхопатия (ОХТ) (синонимы: хондроостеопластическая трахеопатия, остеопластическая трахеопатия) — редкое заболевание трахеи и крупных бронхов, характеризующееся разрастанием хряща и/или кости в подслизистом слое с разной степенью сужения просвета [7,15,18].

Первые посмертные детальные описания этой формы патологии принадлежат Rokitansci [7] и Luschka [14]; при ларингоскопии — Muskelton [16]. Гистологическое описание впервые дано Wilks [21]. К 1947 г. в литературе было описано 90 наблюдений, к 1974 г. — 245 [15], к 1993 г. нам удалось обнаружить 340 описаний этой формы патологии [2,5,12,17,18]. В отечественной литературе описано три наблюдения [1,2]. Прижизненная диагностика составляет от 3 до 5% [23]. Этиология этого заболевания остается неясной. Однако существуют три основные точки зрения об этиологии указанной патологии. Предполагают, что развитие заболевания связано с нарушением эластических волокон стенки трахеи [4], метаплазией эластических волокон в эластический хрящ с последующей оссификацией, узелковым разрастанием, представляющим экзостоз и экхондроз хрящевой ткани трахеи с оссификацией [20,26].

В патогенезе развития ОХТ большое значение придается хроническому воспалению [8,24,25], химическому и механическому раздражению верхних дыхательных путей [13], дегенеративным и метаболическим изменениям стенки трахеи и бронхов [9,10], врожденной аномалии развития хрящевой ткани трахеи и бронхов [7,22], наследственным факторам [21]. Ряд авторов считают, что рассматриваемая патология является конечной стадией первичного амилоидоза органов дыхания [3]. Однако Martin [15] при анализе 245 наблюдений и Dail [6] (30 наблюдений ОХТ) амилоидоза не обнаружили. Болезнь выявляется с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Данное заболевание отмечается у пациентов в возрасте от 23 до 81 года, однако чаще оно обнаруживается у больных старше 60 лет [18]. ОХТ чаще поражает нижние 2/3 трахеи и крупные бронхи. При этом изолированно в трахее ОХТ наблюдается в 80%, только в бронхах — в 5%, одновременно в трахее и бронхах — в 15%, иногда в процесс вовлекается гортань.

Клинически у больных с ОХТ обнаруживают кашель (66%), гемофтиз (60%), одышку на выдохе (53%), стридорозное дыхание (30%), а также признаки обструкции при исследовании внешнего дыхания и проведении функциональных проб. Однако довольно часто ОХТ протекает бессимптомно. Наиболее часто диагноз ставится при бронхоскопии, когда обнаруживаются множественные белесоватые плотные узелки диаметром 1—3 мм, выступающие над поверхностью слизистой оболочки. Такой вид трахеи обозначают как “металлическая терка”; подобные изменения выявляются только в хрящевой части трахеи и никогда в мембранозной. Кроме того, диагностировать ОХТ можно при проведении легочной радиологии, ларингоскопии, трахеальной томографии [18]. В последние 10 лет появились публикации о диагностике ОХТ с помощью компьютерной томографии [2,11,17,19], при которой наблюдают четкую картину сужения просвета трахеи в хрящевой части.

При гистологическом исследовании в атрофирующемся подслизистом слое трахеи и бронхов наблюдаются разрастания губчатой кости, хряща или же и того, и другого вместе; их обнаруживают, как правило, между кольцами трахеи. Слизистая оболочка над этими образованиями чаще не изменена, однако иногда отмечают атрофию и метаплазию эпителия в многослойный плоский.

ОХТ следует дифференцировать с опухолями разной этиологии, папилломатозом, эндобронхиальным саркоидозом, трахеобронхиальным амилоидозом, туберкулезом, грибковыми поражениями [12]. Окончательный диагноз всегда должен быть подтвержден гистологически.

При лечении в настоящее время используются криотерапия, лазеротерапия или устранение обструкции бронхов бужированием при фибробронхоскопии.

Учитывая редкость этого заболевания, мы приводим описание собственного наблюдения.

Больная М., 41 года, сельская жительница, поступила в пульмонологическое отделение 57 ГКБ 28.10.92 с жалобами на сухой лающий приступообразный низкотембровый непродуктивный кашель, смешанную приступообразную одышку в покое. Из анамнеза известно, что в течение 10 лет страдает хроническим бронхитом. Имеет профессиональную вредность — контакт с аммиаком.

Больная дважды оперирована по поводу внематочной беременности. Из сопутствующих патологий выявлены гастрит и миома матки. Больная курит.

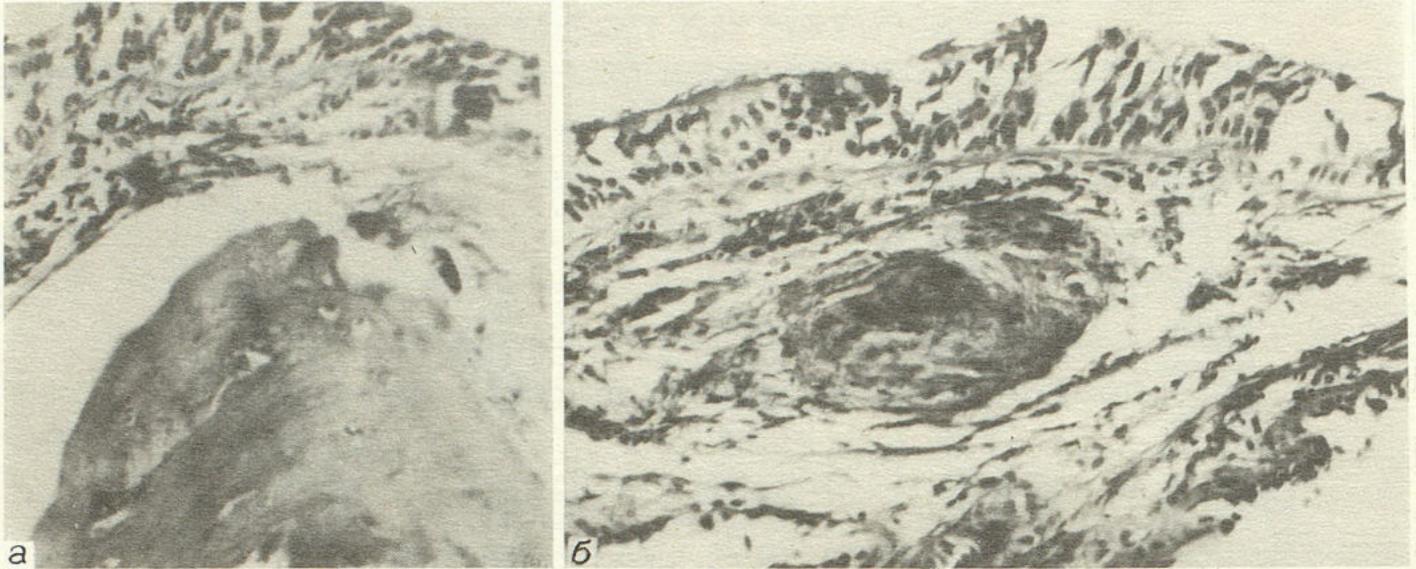


Рис. Биопсия трахеи. Остеохондропластическая трахеобронхопатия. $\times 250$.

а — умеренно выраженная дисплазия эпителия, разволокнение базальной мембраны, лимфогистиоцитарная инфильтрация с атрофией подслизистого слоя, разрастание губчатой кости с элементами хряща. Окраска пикрофуксином и фукселином; *б* — дисплазия эпителия, отек и лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя, очаг разрастания губчатой костной и соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.

Кашель первоначально возникал по утрам, в последующем стал постоянным. За этот период несколько раз перенесла пневмонии, вирусные инфекции. В последние два года появилась и стала нарастать одышка, сначала при физической нагрузке, а затем в покое, стали возникать приступы удушья.

Последнее ухудшение отмечает с августа 1992 г., когда усилился кашель, одышка, отмечалось повышение температуры до 38°C , появились признаки интоксикации. В течение месяца лечилась в ЦРБ без видимого эффекта, в связи с чем была переведена в ЦОБ г. Калуги с теми же жалобами. Получала лечение эуфиллином, хлористым кальцием, теофедрином, кетопиреном, линкомицином. При фибробронхоскопии в калужской ЦОБ выявлено, что трахея и крупные бронхи проходимы, их слизистая оболочка гиперемирована, на стенках трахеи и крупных бронхов сталактитоподобные образования каменистой плотности, устья долевых и сегментарных бронхов свободно проходимы. При цитологическом исследовании браш-биоптата бронхиальный эпителий не изменен.

При поступлении в НИИ пульмонологии МЗ РФ состояние удовлетворительное. ЧД 18—20 в минуту, носовое дыхание свободное; тип дыхания смешанный. Нормальная форма грудной клетки. При перкуссии ясный легочный звук, аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Границы сердца в норме, тоны звучные, шумов нет, ЧСС 76 в 1 минуту, АД 120/80 мм рт. ст. В других органах и системах патологии не выявлено.

При рентгенографии легких в прямой проекции легочные поля прозрачные, легочный рисунок усилен и деформирован по мелкопетлистому типу, боковые синусы свободны, диафрагма подвижна, сердце широко прилежит к диафрагме.

Анализ крови: Нб 106 г/л, лейкоциты — $3,8 \cdot 10^9$ /л: палочкоядерные 1%, сегментоядерные 52%; эозинофилы 9%, лимфоциты 36%, моноциты 2%, СОЭ 15 мм/час. Иммунология крови: IgE 84,5 ед/мл, ЦИК 243,5 ед/мл.

При ЭхоКГ патологии сердца не обнаружено. При исследовании функции внешнего дыхания выявлены признаки нарушения проходимости преимущественно верхних дыхательных путей, дискинезия трахеи и крупных бронхов.

Газы крови: $p\text{CO}_2$ 40,5 мм рт. ст., $p\text{O}_2$ 90,7 мм рт. ст., pH 7,4, HCO_3a 25,8 ммоль/л, HCO_3s 26,1 ммоль/л, $t\text{CO}_2$ 27,1 ммоль/л, BE (vt) 1,8 ммоль/л, BE (vv) 1,8 ммоль/л, MetHb 0,1%, O_2Hb 98,0%, SO_2 97,9%. Электролиты крови Na 139,4 ммоль/л, Cl 106 ммоль/л.

При фибробронхоскопии, проведенной в НИИ пульмонологии, выявлены множественные разрастания хрящевой ткани белесоватого цвета на стенках средней и нижней трети трахеи и главных бронхов диаметром 1—3 мм, стенки долевых бронхов не изменены, слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов умеренно гиперемирована, мокроты в просвете бронхиального дерева нет.

Взята биопсия из трахеи в области разрастаний в стенке в виде 4 кусочков серо-красного цвета диаметром 0,2 мм. При гистологическом исследовании в эпителии наблюдалось очаговое увеличение числа бокаловидных клеток, участки дисплазии и атрофии эпителия, в подслизистом слое отек, склероз, выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью эозинофилов. Выявлено разрастание слоистой губчатой кости и хрящевой ткани в виде узелка (рисунок).

На основании полученных данных был сформулирован клинико-морфологический диагноз остеохондропластической трахеобронхопатии.

Больной было назначено лечение триамсинолоном (2 таб. 2 раза в сутки), теопэком (300 мл 2 раза в сутки), муколтином.

Повторное исследование ФВД выявило положительную динамику, обструкция дыхательных путей уменьшилась, проба с беротеком отрицательна.

Таким образом, описанное наблюдение является классическим. Ведущими клиническими симптомами у данной больной являются лающий низкотембровый, непродуктивный кашель, одышка, обусловленная обструкцией дыхательных путей за счет дискинезии. При исследовании функции внешнего дыхания выявились признаки нарушения бронхиальной проводимости преимущественно верхних дыхательных путей, улучшение которой отмечалось после проведенного лечения.

В качестве рекомендации следует обратить внимание врачей на наличие у больных с затянувшимся течением острого или хронического воспаления в легких неспецифической клинической симптоматики и необходимость проведения этим больным эндоскопического и гистологического исследований с целью ранней диагностики ОХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марга О.Я., Бутуле Э.А. Хондростеопластическая трахеобронхопатия // Грудная хир.— 1974.— № 5.— С.111—112.
2. Юдин А.Л., Думанов М.А. Остеопластическая трахеобронхопатия. Диагноз с помощью КТ. // Вестн. рентгенол.— 1992.— № 2.— С.56—57.

3. *Alroy G.G., Jichtig C., Kaftori J.K.* Tracheobronchopathia osteoplastica: end stage of primary lung amyloidosis? // *Chest.*— 1972.— Vol.61.— P.465—468.
4. *Aschoff-Freiburg L.* Ueber Tracheopathia osteoplastica // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*— 1910.— Bd 14.— S.125—127.
5. *Baro P., Biro B.* Catamnestic study of patients with tracheobronchopathia osteochondroplastica (letter) // *Endoscopy.*— 1986.— Vol.18, № 5.— P.206.
6. *Dail D.H.* Metabolic and other diseases // *Pulmonary Pathology* / Ed. D.H.Dail., S.P.Hammar.— New York: Springer — Verlag, 1988.— P.540—541.
7. *Dalgaard J.B.* Tracheopathia chondro-osteoplastica: a case elucidating the problems concerning development and ossification of elastic cartilage // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*— 1947.— Vol.24.— P.118—134.
8. *Harma R.A., Suurkari S.* Tracheopathia-chondroosteoplastica: a clinical study of thirty cases // *Acta Otolaryngol.*— 1974.— Vol.84.— P.118—123.
9. *Hempel K.-J., Glaser A.* Zur Pathogenese der Tracheopathia chondro-osteoplastica // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.*— 1958.— Bd 331.— S.36—50.
10. *Heibaum K.* Ueber Knochenbildungen in Lunge und Trachea // *Frank. Z. Pathol.*— 1934.— Bd 47.— S.249—255.
11. *Hirsh M., Tovi F., Goldstein J., Gerzof S.G.* Diagnosis of tracheopathia osteoplastica by computed tomography // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*— 1985.— Vol.94.— P.317—219.
12. *Hodges M.K., Israel N.* Tracheobronchopathia osteochondroplastica presenting as right middle lobe collapse. Diagnosis by bronchoscopy and computerized tomography // *Chest.*— 1988.— Vol.94, № 4.— P.842—844.
13. *Jepsen D., Sorensen H.* Tracheopathia osteoplastica: report of for cases // *Pathology.*— 1982.— Vol.14.— P.429—433.
14. *Luschka H. Cit. by Moersch H.J., Broders A.C., Haveus F.Z.* Tracheopathia osteoplastica (osteoma of the trachea) // *Acta Otolaryngol.*— 1937.— Vol.26.— P.291—293.
15. *Martin C.J.* Tracheobronchopathia osteochondroplastica // *Arch. Otolaryngol.*— 1974.— Vol.100.— P.290—293.
16. *Muskleston H.S.* On so-called "multiple osteomata" of the tracheal mucous membrane // *Laryngoscope.*— 1909.— Vol.19.— P.881—893.
17. *Nagy I., Fricke G., Duch J., Weis E.* Tracheobronchopathia osteochondroplastica — computertomografia als sinnvolle Ergänzung endoskopischer und radiologischer Diagnostik // *Prax. Klin. Pneumol.*— Bd 39.— 1985.— S.176—179.
18. *Neenhuys D.M., Prakash U.B.S., Edell E.S.* Tracheobronchopathia osteochondroplastica // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*— 1990.— Vol.99, № 9.— Pt 1.— P.689—694.
19. *Onitsuka H., Hirose N., Watanabe K. et al.* Computed tomography of tracheopathia osteoplastica // *Am. J. Roentgenol.*— 1983.— Vol.140.— P.268—270.
20. *Pounder D.J., Pieterse A.S.* Tracheopathia osteoplastica: a study of the minimal lesion // *J. Pathol.*— 1982.— Vol.138.— P.235—239.
21. *Prakash U.B.S., McCullough A.E., Edell E.S., Nienhuis D.M.* Tracheopathia osteoplastica: familial occurrence // *Mayo Clin. Proc.*— 1989.— Vol.64.— P.1091—1096.
22. *Ribbert H.* Ueber die Entstehung die Geschwulste // *Dtsch. Med. Wochenschr.*— 1895.— Bd 21.— S.24—26.
23. *Secrest P.G., Kendig T.A., Beland A.J.* Tracheobronchopathia osteochondroplastica // *Am. J. Med.*— 1964.— Vol.36.— P.815—818.
24. *Wilks S.* Ossific deposits on the larynx, trachea and bronchi // *Trans. Pathol. Soc. Lond.*— 1857.— Vol.8.— P.88.
25. *Vaheri E., Vaheri E.* Tracheopathia osteoplastica // *Acta Otolaryngol.*— 1967.— Vol.64.— P.251—255.
26. *Virchow R.* Die krankhaften Geschwulste.— Berlin: Hirschwald, 1863.— Bd 1.— S.442—443.

Поступила 07.06.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК [616.231+616.233]—003.821

В.Л. Коваленко, Е.Л. Казачков, И.В. Еловских

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ПЕРВИЧНЫЙ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ¹

Медицинский институт, Челябинск

Поражение респираторного тракта при системном первичном амилоидозе отмечается в 50—83% наблюдений [5,13]. Реже в амилоидную дистрофию вовлекаются органы дыхания при вторичном амилоидозе [8,9]. Однако локализованное первичное поражение, когда амилоид откладывается лишь в бронхолегочной системе, относится к числу клинических раритетов [3,11,17,18]. Наиболее редкой формой изолированного амилоидоза органов дыхания принято считать трахеобронхиальный амилоидоз [14,16], впервые описанный А. Lesser в 1877 году. К 1983 году сообщалось лишь о 67 наблюдениях локализованного первичного амилоидоза трахеобронхиального дерева [20]. При гистологическом исследовании материала это страдание

диагностируется в одном из 10 000 изученных бронхобиоптатов [19]. Наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания являются сухой кашель, иногда с астмоидным компонентом, кровохарканье, одышка, осиплость голоса [2,4]. Однако отмечается, что патогномичные для локализованного первичного трахеобронхиального амилоидоза клинические и рентгенологические симптомы отсутствуют. Поэтому нередко страдание диагностируется впервые лишь при микроскопическом изучении биопсийного или секционного материала [6].

Большая П., 39 лет, домохозяйка, госпитализирована в терапевтическое отделение районной больницы 26.09.91 г. с жалобами на сухой кашель, одышку в покое. В течение трех лет до поступления

¹ Доложено на заседании Челябинского областного общества патологоанатомов 11.02.93 г.

в стационар отмечала редкие немотивированные приступы удушья, которые спонтанно купировались. За последний год усилились одышка, кашель, приступы удушья участились и стали продолжительными. Настоящее ухудшение связывала с перенесенным острым респираторным заболеванием. Состояние при поступлении средней тяжести. В задненижних отделах легких с обеих сторон выслушивались единичные сухие хрипы. Тахикардия, тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст. При рентгенографии органов грудной клетки легкие без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок диффузно усилен, корни структурные. Анализ крови: эритроциты $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 134 г/л, цветной показатель 1,0, лейкоциты $9,3 \cdot 10^9$ /л, эоз. 1%, п/я 2%, с/я 76%, лимф. 17%, мон. 4%. Анализ мочи без особенностей. Сахар крови 6,2 ммоль/л. Общий белок крови 80 г/л, альбумины 48 г/л, глобулины 31 г/л. Состояние больной не позволило выполнить бронхологическое обследование. Проводимая терапия бронхолитическими, гормональными препаратами и десенсибилизирующими средствами эффекта не имела, нарастала легочная недостаточность, при явлениях которой больная 30.09.91 г. скончалась.

Заключительный клинический диагноз: бронхиальная астма, гормонально-зависимая форма, стадия обострения (астматический статус) на фоне вирусно-бактериальной инфекции. Хронический бронхит, эмфизема, пневмофиброз. Миокардиодистрофия. Отек легких.

На секции: легкие свободно лежат в плевральных полостях, повышенной воздушности, пушистые, плохо спадаются при сдавлении, висцеральная плевро тонкая, блестящая. Масса легких 720 г. Стенки нижней трети трахеи и первых четырех генераций бронхов утолщены до 0,2—0,5 см, плотные, их внутренняя поверхность бугристая, напоминает "булыжную мостовую", блестящая, серо-розового цвета. На разрезе сегментарные бронхи зияют, выступают над поверхностью респираторной ткани, их просветы сужены до 0,1—0,2 см. Масса сердца 270 г, его камеры расширены, содержат темно-красные сгустки крови, стенки дряблые. Толщина левого желудочка 1 см, правого — 0,3 см, межжелудочковой перегородки — 1 см. Желудочковый индекс составил 0,63. При микроскопическом исследовании — покровный эпителий бронхов многоярусный цилиндрический, базальная пластинка равномерно расширена, гомогенно-оксифильная, извитая; в подэпителиальной зоне собственной пластинки слизистой оболочки умеренная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация. В подслизистом слое стенки бронха сохранены лишь единичные железистые ацинусы с дистрофически измененными glanduloцитами. Здесь видны бесструктурные мало-клеточные эозинофильные массы (рис.). В отдельных участках они были петрифицированы, амилоидокласты выявлялись крайне редко. При обработке срезов конго красным зарегистрировано слабое кирпично-красное окрашивание субмукозно расположенного аморфного материала, характерное для амилоида. Окраска микропрепаратов щелочным раствором красного конго и последующее исследование срезов в поляризованном свете позволили выявить очевидный дихроизм. При проведении реакции с перманганатом калия [21] амилоидные массы сохраняли конгофилию и дихроизм, что обусловило верификацию первичного амилоидоза [10,12]. После инкубации депарафинированных срезов в автоклаве (130°C) в течение 30 минут по методу T.Kitamoto et al. [15] с последующим окрашиванием конго красным и исследованием в поляризованном микроскопе выявлялись положительная реакция на амилоид и дихроизм, а при двухчасовой инкубации в автоклаве конгофилия и двойное лучепреломление в поляризованном свете утрачивались, что указывало на принадлежность к AL-амилоидозу. Просветы мелких бронхов и бронхиол имели причудливую форму, в подэпителиальной зоне их слизистой оболочки определялась скудная лимфоцитарная инфильтрация. Межальвеолярные перегородки истончены, в отдельных полях зрения разрушены с формированием обширных оптически пустых воздушных полостей, иногда заполненных слабо-эозинофильной жидкостью. В трахеобронхиальных лимфоузлах — гиперплазия лимфоидных фолликулов, расширение синусов с накоплением в них ретикулоэндотелиальных элементов, умеренное заплытие. Кардиомиоциты с повышенной липофусциновой нагрузкой перинуклеарных зон. При исследовании микропрепаратов из других органов обнаружены признаки неравномерного венозного полнокровия и паренхиматозная дистрофия их структурных элементов различной степени выраженности, диапедезные кровоизлияния в вещество головного мозга, стазы.

Патологоанатомический диагноз. Локализованный первичный трахеобронхиальный амилоидоз: отложения AL-амилоида в подслизистом слое нижней трети трахеи и последующих четырех генераций бронхов, резкое сужение просвета сегментарных бронхов (0,1—0,2 см), бронхоспастический синдром (клинически), продуктивный неспецифический бронхит, бронхиолэкстазы, очаговая панацинарная эмфизема. Осложнения: гипертрофия правого желудочка сердца, липофусциноз миокарда. Неравномерное венозное полно-



Рис. Микроскопическая картина локализованного первичного трахеобронхиального амилоидоза. Бесструктурные, аморфные, эозинофильные массы амилоида в подслизистом слое сегментарного бронха. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 280$.

кровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов; отек головного мозга и легких, диапедезные кровоизлияния в вещество мозга. Непосредственная причина смерти: дыхательная недостаточность.

Для шифровки случая использована рубрика 227.3 "Амилоидоз" III класса МКБ-9 "Эндокринные болезни, расстройства питания, обмена и иммунитета" с привлечением дополнительной рубрики 517.8 "Поражения легких при состояниях, классифицируемых в других рубриках (амилоидоз легких)" VIII класса "Болезни органов дыхания" для уточнения локализации процесса. Особенностью приведенного наблюдения следует считать своеобразие клинических проявлений заболевания, обусловившее гипердиагностику бронхиальной астмы и, в связи с этим, неадекватную лечебную тактику. Вероятно, у больных с подобной клиникой круг дифференциально-диагностического поиска целесообразно расширить за счет включения в него трахеобронхиального амилоидоза. При этом клинический патолог сегодня располагает достаточным арсеналом общедоступных методов верификации различных форм амилоидоза [7], обеспечивающим не только посмертную, но и прижизненную диагностику заболевания по бронхобиоптатам. В комплексную терапию этого страдания следует включать лазерную коагуляцию амилоидных масс под бронхоскопическим контролем [1,22].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г., Синопальников А.И. Изолированный амилоидоз бронхолегочной системы // *Клин. мед.*— 1985, № 12.— С.8—14.
2. Алексеев В.Г., Синопальников А.И., Яковлев В.Н. и др. Изолированный амилоидоз трахеи // *Тер. арх.*— 1986, № 4.— С.133—135.
3. Альтман Э.И., Казак Т.И., Савельев А.В. Диффузный амилоидоз легких с двусторонним плевритом, диагностированный с помощью биопсий легкого // *Клин. мед.*— 1990.— № 5.— С.130—131.
4. Виноградова О.М. Первичный и генетические варианты амилоидоза.— М., 1980.
5. Виноградова О.М., Серов В.В. Первичный системный амилоидоз // *Сов. мед.*— 1976.— № 7.— С.3—10.
6. Гольдштейн В.Д. Первичный бронхолегочный амилоидоз // *Болезни органов дыхания* / Под ред. Н.Р.Палеева.— М., 1990.— Т.4.— С.530—537.
7. Зыкова Л.Д. Методы верификации форм амилоидоза патологоанатомом // *Арх. пат.*— 1989.— № 1.— С.63—64.
8. Иванюта О.М., Панасюк А.В., Суслев Е.И. Частота амилоидоза внутренних органов по данным био- и аутопсии // *Врач. дело.*— 1986.— № 2.— С.71—74.
9. Каган Д.З. Амилоидоз по данным аутопсий в многопрофильной больнице Ленинграда // *Тер. арх.*— 1992.— № 1.— С.97—100.
10. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В. и др. AL- и AA-амилоидоз (состояние проблемы): Обзор // *Клин. мед.*— 1988.— № 8.— С.7—16.
11. Рабина Э.В. Первичный амилоидоз респираторного тракта // *Арх. пат.*— 1972.— № 10.— С.78—80.
12. Серов В.В. Амилоидоз: новые факты, спорные и нерешенные вопросы // Там же.— 1989.— № 10.— С.3—10.
13. Серов В.В., Шапов И.А. Амилоидоз.— М., 1977.
14. Hui A.N., Koss M.N., Hochholzer L., Wehunt W.D. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract, clinicopathologic, radiologic, immunohistochemical, and histochemical studies on 48 cases // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1986.— Vol.110, № 3.— P.212—218.
15. Kitamoto T., Tashima T., Tateishi I. Novel histochemical approaches to the prealbuminrelated senile and familial forms of systemic amyloidosis // *Am. J. Pathol.*— 1986.— Vol.123, № 3.— P.407—412.
16. Petermann W., Barth J. Amyloidosen des Respirationstrakts // *Dtsch. Med. Wochenschr.*— 1992.— Bd 117, № 36.— S.1371—1377.
17. M'Rad S., Le Thi Huong Du, Wechsler B. et al. Amylose trachéo-bronchique localisée. Une nouvelle observation avec étude tomodensitométrique et en résonance magnétique nucléaire. *Revue de la littérature* // *Rev. Pneumol. Clin.*— 1988.— Vol.44, № 6.— P.260—265.
18. Rott T., Uirjak A., Rutar-Zupančič M., Sorli J. Progressive localized primary tracheobronchial amyloidosis // *Pathol. Res. Pract.*— 1987.— Vol.182, № 4.— P.551—552.
19. Rutar-Zupančič M., Rott T., Sorli J. et al. Localizovana traheo-bronhijalna amiloidoza // *Pluč. Bol.*— 1987.— Vol.39, № 1—2.— P.39—45.
20. Thompson P.J., Citron K.M. Amyloid and lower respiratory tract // *Thorax.*— 1983.— Vol.38, № 1.— P.84—87.
21. Wright J.R., Calking E., Humphery R.L. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of the disease // *Lab. Invest.*— 1977.— Vol.36, № 3.— P.274—281.
22. Young W.A. Bronchopulmonary amyloidosis: Multiple tissue involvement and long follow-up // *Austr. N. Z. J. Med.*— 1989.— Vol.19, № 5.— P.463—465.

Поступила 20.02.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК [616.231+616.233]—018.3

А.И.Синопальников, Е.С.Тихомиров, И.П.Смирнов, В.К.Дуганов,
В.Д.Харланов

СЛУЧАЙ “АМИОДАРОНОВОГО ЛЕГКОГО”¹

Кафедра терапии Военно-медицинского факультета при ЦИУВ на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко.

Описание первого случая токсической пневмопатии, обусловленной приемом амиодарона (кордарона), датируется 1980 г., когда Н.Н. Rotmensch et al. [6] представили наблюдение за 50-летним пациентом с развитием у него своеобразного симптомокомплекса в виде прогрессирующей одышки, выраженной гипоксемии, скиалогической картины многофокусной инфильтрации легочной ткани и рестриктивных вентиляционных нарушений.

Касаясь клинической картины “амиодаронового легкого”, следует выделить, по крайней мере, два ведущих варианта течения этой патологии [1;2;4]. Чаще (70% от всех наблюдений) встречаются случаи подострого или хронического развития симптомов с появлением непродуктивного кашля, прогрессирующей одышки, похудания; существенно реже встречается лихорадочный синдром.

На рентгенограммах органов грудной клетки визуализируется двусторонняя мелкофокусная или ретикуло-нодулярная диссеминация. Как правило, данный вид амиодаронового пневмонита/альвеолита не развивается у лиц, принимавших препарат менее двух месяцев в дозе < 400 мг/сутки.

Второй вариант характеризуется более острым началом, манифестируя лихорадкой и симптомами интоксикации. При этом рентгенологически определяются очагово-сливные затемнения легочной ткани, “тяготелющие” к периферическим отделам легких.

Предположительно о “амиодароновом легком” можно высказаться при наличии двух и более признаков из нижеследующего перечня [3]:

а) появление отсутствовавших до этого одышки, непродуктивного кашля, плевральных болей и др.;

¹ Доложено на заседании пульмонологической секции МГНОТ 19.01.93 г.

Диагностический алгоритм при подозрении на "амиодароновое легкое"

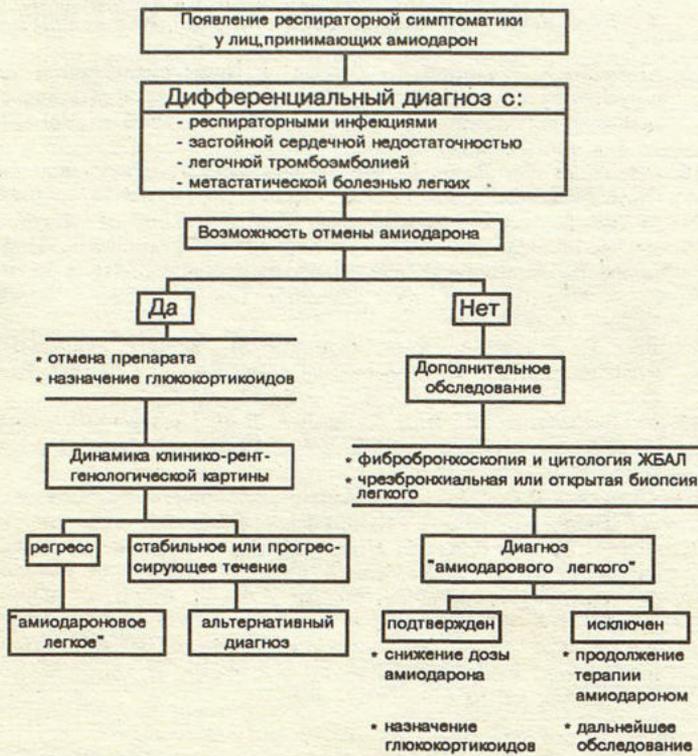


Рис.1. Диагностический алгоритм при подозрении на "Амиодароновое легкое" (по W.J.Martin, E.C.Rosenov [5])

б) возникновение диффузных интерстициальных и/или паренхиматозных изменений в легких при рентгенографии органов грудной клетки;

в) снижение диффузионной способности легких для CO (DLCO) на 20% и более по сравнению с исходным уровнем;

г) патологические включения в легкие радиоизотопа ⁶⁷Ga;

д) морфологические изменения, обнаруживаемые при гистологическом изучении биоптатов легочной ткани в виде "неспецифического" альвеолита;

е) обратное развитие клиничко-рентгенологических проявлений легочного поражения после отмены (уменьшения дозы) амиодарона и назначения глюкокортикоидов;

ж) исключение синдромосходных заболеваний и патологических состояний — застойной сердечной недостаточности с развитием интерстициального или альвеолярного отека легких, поражения легких в программе диффузных заболеваний соединительной ткани, инфекционно-зависимых воспалений легких, метастатической болезни легких, тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

В рамках реализации последнего из перечисленных "ключевых" признаков амиодароновой пневмопатии целесообразно использовать следующую диагностическую ориентировочную основу действий (рис.1).

В качестве иллюстраций этого, достаточно редко диагностируемого в повседневной клинической практике вида токсической пневмопатии, нам бы хотелось привести следующее наблюдение.

Больной Н. 1914 года рождения, поступил в ГВКГ им.Бурденко 1 октября 1991 года. При поступлении ведущими жалобами пациента являлись: одышка в состоянии относительного покоя, резко усиливающаяся при выполнении привычных физических нагрузок, повторно возникающие эпизоды нехватки воздуха, приступообразный кашель со скудной слизистой мокротой, субфебрилитет (рис.2).

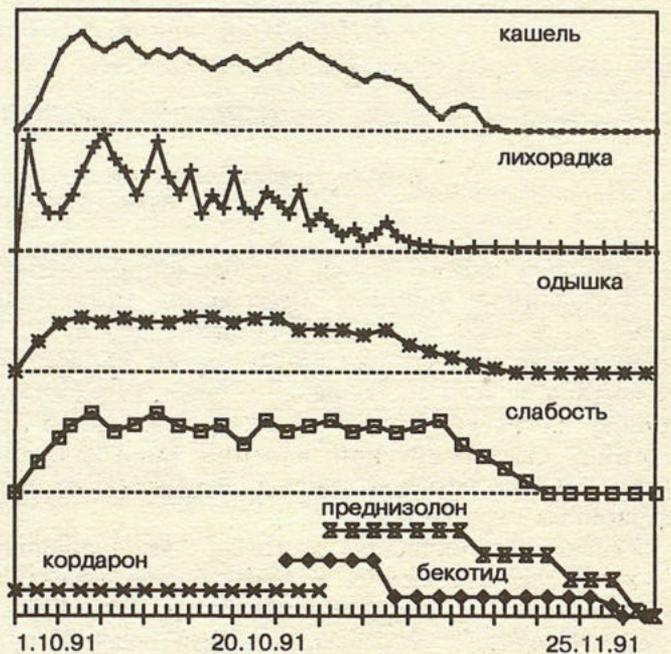
Из анамнеза известно, что с 12 сентября, после имевшего место накануне переохлаждения, больной отметил познание с последующим повышением температуры до 38 °С, вскоре присоединились одышка при физических усилиях, слабость, потливость. По поводу предполагаемого диагноза острой вирусной респираторной инфекции больной в амбулаторных условиях принимал эпизодически аспирин и анальгин, однако, несмотря на это, все вышеописанные симптомы сохранялись, рецидивировал субфебрилитет неправильного типа, усилилась одышка при физической нагрузке, присоединились эпизоды спонтанного диспноэ, похудание, нарастающая слабость.

При обращении в поликлинику 27 сентября была выполнена рентгенография органов грудной клетки, выявившая диффузное усиление легочного рисунка за счет сосудистого полнокровия. На этом фоне в нижних отделах обоих легких имела место мелкоочаговая инфильтрация легочной ткани средней интенсивности, неомогенная с нечеткими контурами. Корни отчетливо не дифференцировались, плевральный выпот отсутствовал, сердце было расширено в поперечнике (рис.3).

Указанные рентгенологические изменения были расценены как свидетельство двусторонней очаговой пневмонии, что и послужило поводом для настоящей госпитализации.

Из анамнеза известно, что больной в течение длительного времени страдает ИБС, проявляющейся нерегулярными приступами стенокардии средних и малых усилий; указания на перенесенные достоверные ИМ, застойную сердечную недостаточность отсутствуют. В мае 1991 г. больной стационарно обследовался и лечился по поводу прогрессирующего течения стенокардии напряжения. На фоне назначения нитропрепаратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция удалось стабилизировать течение заболевания.

По рекомендации лечащего врача больному в последующем, вплоть до момента госпитализации, принимал регулярно кордарон в суточной дозе 400 мг. Анамнестических сведений, указывающих на непереносимость лекарственных препаратов, пищевых продуктов и т.д., не имеется.



СОЭ (мм/час)	60	35	20
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	4,7	9,9	6,9
Эозинофилы (%)	2	7	1

Рис.2. Течение заболевания больного Н., 1914 г.р.



Рис.3. Рентгенограмма органов грудной клетки (прямая проекция) больного Н. (объяснение в тексте)

При поступлении в отделение в ходе физического обследования больного было обращено внимание на своеобразную аускультативную картину в легких — над нижними отделами обоих легких выслушивалась довольно звучная крепитация, напоминающая треск целлофана. При этом отсутствовали: наклонность к тахикардии (ЧСС — 60—68 в мин.), увеличение печени, периферические отеки. ЦВД — 60 мм вод.ст. В анализах крови при поступлении отмечено резкое ускорение СОЭ до 60 мм/час, при наклонности к лейкопении ($4,7 \cdot 10^9$ /л и неизменная лейкоцитарная формула. В биохимических исследованиях крови отмечалась тенденция к гиперпротеинемии с повышением общего белка до 9,9 г%, при повторных исследованиях газового состава крови регистрировалась стойкая гипоксемия (рО₂ 50—51 мм рт.ст.) при отсутствии гиперкапнии (рСО₂ 34—41 мм рт.ст.).

Несмотря на имеющееся клинко-рентгенологическое своеобразие течения заболевания, больной на первом этапе был расценен как переносящий двустороннюю нижнедолевую пневмонию, возможно, гипостатическую на фоне застоя в малом круге кровообращения. По этому поводу проводилось лечение, включающее инъекции антибиотика цефалоспориновой группы — фортума, назначались периферические вазодилататоры (нитропрепараты, антагонисты кальция). Однако этот диагноз с самого начала вызывал большие сомнения. Так, несмотря на то, что рентгенологи трактовали изменения в легких как сосудистое полнокровие на почве левожелудочковой недостаточности, у больного отсутствовали признаки тяжелого миокардиального поражения сердца, анамнестические указания на проявления сердечной недостаточности, наклонность к тахикардии; по данным рентгенографии регистрировалось лишь весьма умеренное расширение левого желудочка сердца, а ЦВД оказалось в пределах нормы. Одновременно не укладывалась в картину двусторонней пневмонии и имеющаяся акустическая, клиническая, рентгенологическая информация о больном (рис.4).

Ведущим клиническим симптомом у больного являлась одышка, что с учетом характерного акустического признака — двусторонней звучной крепитации, и данных функционального исследования аппарата внешнего дыхания — значительное нарушение бронхиальной проводимости на уровне мелких бронхов, позволяло считать, что у больного имеет место бронхиолоальвеолит. В этой связи следующим этапом диагностического поиска явилась попытка установить природу легочного поражения. При этом было высказано большое количество диагностических предположений, а именно: карциноматоз легких с развитием паранеопластического альвеолита при неустановленной первичной локализации опухоли (здесь имело значение указание на похудание больного за последние 2,5—3 месяца на 4—5 кг), инфекционно-зависимый бронхиолоальвеолит, возможно легионеллезный (здесь существенным был факт периодических контактов пациента с системами принудительной вентиляции воздуха), токсический бронхиолоальвеолит, обусловленный регулярным приемом в течение 5 месяцев кордарона. Необходимость пересмотра первоначального диагноза острой пневмонии стала тем

более очевидной, что проводимая терапия не привела к сколь-нибудь существенному улучшению состояния больного: сохранялся субфебрилитет, слабость, одышка, а при контрольном рентгенологическом исследовании от 9 октября 1991 г. определялась отрицательная динамика в виде усиления, по мнению рентгенологов, застоя в малом круге кровообращения с развитием альвеолярного отека легких и появлением в плевральной полости справа ограниченного количества жидкости. Данное рентгенологическое заключение не соответствовало характеру клинического течения заболевания и результатам физического обследования.

Первоначально, после отмены антибактериальных и противовоспалительных препаратов и назначения ингаляционных глюкокортикоидов было предпринято обследование с целью исключения метастатической болезни легких. При этом были выполнены КТ органов грудной клетки и брюшной полости, ФБС, ФГС, ректороманоскопия, ирригоскопия, колоноскопия, стерильная пункция, повторное исследование онкомаркеров крови и промывных вод бронхов. Однако эти исследования не дали какой-либо продуктивной информации в пользу выдвинутого предположения. Более того, на фоне отмены антибактериальных и противовоспалительных препаратов и назначения ингаляционных глюкокортикоидов отмечена умеренная положительная динамика процесса в виде уменьшения одышки и кашля.

Следующий этап диагностического поиска заключался в рассмотрении данного заболевания в кругу известных инфекционно-зависимых и токсических бронхиолоальвеолитов. В связи с тем, что каждое из выдвинутых предположений, в т.ч. гипотеза о легионеллезном альвеолите, допускало в качестве патогенетического лечения назначение пероральных глюкокортикоидов, с 25 октября больному была начата терапия преднизолоном в суточной дозе 25 мг, одновременно был отменен кордарон.

Имеющиеся лабораторные данные не могли стать отправной точкой в диагностике каждого из предполагаемых заболеваний. Так, в анализах крови было отмечено умеренное снижение СОЭ с 60 до 35 мм/час с одновременным увеличением числа лейкоцитов с $4,7$ до $9,9 \cdot 10^9$ и нейтрофилез до 78% (последнее связывалось с эффектом глюкокортикоидов). В биохимических анализах крови постоянно присутствующим являлось наличие гиперпротеинемии 8,7—9,9 г% при неизменных остальных показателях.

Обращало на себя внимание резкое увеличение содержания ЦИК в сыворотке крови до 246 ед. (при норме 91 ед.) и изменение спектра иммуноглобулинов, характеризующееся возрастанием иммуноглобулина А до 395—500 МЕ/мл при тенденции к снижению двух других классов иммуноглобулинов. В ходе иммуноэлектрофореза патологических иммуноглобулинов не было обнаружено. В повторных анализах мокроты и промывных вод бронхов эозинофильных клеток выявлено не было.

Как уже говорилось выше, пациент по ряду своей работы имел контакты с системами принудительной вентиляции воздуха, а зна-



Рис.4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного Н. В обоих легких определяется выраженное асимметричное усиление легочного рисунка тяжисто-ячеистого характера; мелкие очаговые тени (ацинарные, дольковые), местами сливающиеся между собой. Гиповентиляция S_{III}, V_I правого легкого, расширение корней обоих легких.

значит, и формальный фактор риска развития легионеллезной инфекции. При повторных исследованиях промывных вод бронхов методом реакции прямой иммунофлюоресценции легионеллезный антиген не был обнаружен, а при серологических исследованиях сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа констатирован низкий титр противолегионеллезных антител без его нарастания в динамике.

В конечном счете, мы пришли к выводу, что наиболее вероятным следует считать диагноз кордаронового бронхоалоальвеолита. В пользу последнего свидетельствовал факт 5-месячного приема препарата, достаточно острое появление респираторной симптоматики и скиалогической картины ретикулонодулярной диссеминации. На фоне отмены кордарона и назначения глюкокортикоидов было отмечено быстрое обратное развитие клинического симптомокомплекса: стойко нормализовалась температура тела, исчезли кашель, одышка, слабость, регрессировали рентгенологические признаки поражения легких.

Таким образом, знакомство с литературой и собственный опыт убеждают в необходимости у каждого больного, принимающего кордарон, при появлении "немотивированной" респираторной симптоматики и скиало-

гической картины легочной диссеминации обсуждать возможность амиодороновой пневмопатии и предпринимать соответствующее обследование для подтверждения выдвинутого диагностического предположения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams C.D., Kehol R., Lesch M. et al. // Chest.— 1988.— Vol.93.— P.254—262.
2. Dunn M., Glassroth J. // Prog. Cardiovasc. Dis.— 1989.— Vol.31.— P.447—453.
3. Dushman R.E., Stanton M.S., Miles W.M. et al. // Circulation.— 1990.— Vol.82.— P.51—59.
4. Kennedy J.I. // Clin. Chest Med.— 1990.— Vol.11.— P.119—129.
5. Martin W.J., Rosenou E.C. // Chest.— 1988.— Vol.93.— P.1067—1075.
6. Roimensch H.H., Liron M., Tupilski M. et al. // Am. Heart J.— 1980.— Vol.100.— P.412—413.

Поступила 24.02.93.

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.12—008.318—06:616.24—008.4

И.В.Маев, Е.В.Филиппова

ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ГАЗОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ММСИ им. Н.А.Семашко

Нарушения сердечного ритма и проводимости, нередко развивающиеся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), оказывают значительное влияние на гемодинамику и тем самым приводят к дальнейшему усугублению имеющихся при самой ИБС расстройств кровообращения. ИБС способствует развитию легочной гипертензии, застою в малом круге кровообращения, изменению реактивности β -адренорецепторов сосудов и бронхов, снижению внутриклеточного содержания цАМФ и за счет всего этого ведет к нарушению бронхолегочного аппарата [1,8,11]. Одновременно увеличивается тонус бронхиальной мускулатуры, появляется обструкция бронхов, снижается вентиляционная функция легких и интенсивность артериализации крови, что усугубляет тканевую гипоксию и ведет к дальнейшему прогрессированию ИБС [8,13,18,25].

При различных нарушениях проводимости вследствие развития предсердно-желудочковой диссинергии или асинергии работы желудочков происходит дальнейшее прогрессирование застоя в малом круге кровообращения и гипоксии, что закономерно отражается на функции аппарата внешнего дыхания.

Следует отметить, что вопрос о влиянии нарушений сердечного ритма и проводимости на состояние респираторной системы освещается в литературе достаточно скупо. В связи с этим представляется интересным суммировать и подытожить имеющиеся сведения.

В отдельных работах, посвященных исследованию функции внешнего дыхания при возникновении атриовентрикулярной блокады у пациентов с ИБС (особенно полной блокады или атриовентрикулярной блокады III степени), было обнаружено, что по сравнению с контрольной группой, состоящей из пациентов с ИБС, не осложненной нарушением проводимости, такой показатель, как жизненная емкость легких, практически не меняется, в то время как легочная вентиляция в покое значительно повышается, превы-

шая 9 л/мин, достигает в отдельных случаях 17 л/мин, тогда как в контрольной группе этот показатель не превышает верхнюю границу нормы. Другой важный показатель — коэффициент использования кислорода (КИО₂) у подавляющего большинства больных с блокадой снижался и составлял 16—16,5 мл/л [5,9].

Проводящая система сердца особенно чувствительна к недостатку кислорода [14], и при физической нагрузке, в условиях нарастающей гипоксии, водитель сердечного ритма в результате механизмов компенсации возбуждается чаще, приводя к соответствующему повышению ЧСС, что при удовлетворительных сократительных способностях миокарда усиливает циркуляцию крови в легких, повышает газообмен и способствует уменьшению гипоксии. Если же компенсаторные способности основного водителя ритма исчерпаны, пульс урежается неадекватно степени гипоксии и не происходит адекватной оксигенации крови в легких. При этом легочная вентиляция может возрастать на 120—250% по сравнению с состоянием покоя, а КИО₂ возрастает незначительно или даже снижается, указывая на выраженное нарушение газообмена в легких [9,21].

У больных ИБС, осложненной атриовентрикулярной блокадой, критический уровень нагрузки оказывается значительно меньшим, чем у здоровых и даже больных "чистой" ИБС [9,24,26].

Отмечается, что большая длительность существования блокады приводит к лучшей приспособляемости организма в условиях постоянной циркуляторной гипоксии, что выражается в лучшей переносимости пробы с физической нагрузкой [18,25,42].

Атриовентрикулярные блокады, развивающиеся на фоне острого инфаркта миокарда и приводящие к брадисистолии, резко ухудшают состояние гемодинамики. Из-за физиологической, функциональной общности сердечно-сосудистой и дыхательной систем в этих условиях наступают и патологические сдвиги показателей внешнего дыхания.

Взаимосвязь респираторных и гемодинамических нарушений особенно отчетливо прослеживается во время наступающих на фоне атриовентрикулярной блокады приступов Морганьи—Адемса—Стокса, которые приводят к задержке углекислоты и накоплению недоокисленных продуктов обмена в крови и тканях. Развивается респираторный ацидоз, и дефицит оснований во время приступа возрастает до 8,2 мэкв/л. После приступа в раннем восстановительном периоде CO_2 активно выводится легкими, что компенсирует как имевшую место задержку углекислого газа, так и метаболический ацидоз. В альвеолярном воздухе при этом определяется выраженная гипокания, парциальное напряжение CO_2 составляет 21—24 мм рт.ст. В то же время в крови парциальное напряжение углекислого газа еще колеблется от 20 до 39 мм рт.ст. Этот значительный градиент CO_2 между кровью и альвеолярным воздухом можно объяснить переходящим резким дисбалансом вентилиционно-перфузионных отношений в легких после восстановления общего и легочного кровообращения: регионарное и суммарное несоответствие вентилиации и перфузии в легких считается основным механизмом гемеоальвеолярных градиентов дыхательных газов. По мере стабилизации состояния наблюдается ряд положительных сдвигов: уменьшение ацидоза, увеличение эффективности газообмена в легких (уменьшается градиент напряжения CO_2 между кровью и альвеолярным воздухом и O_2 между альвеолярным воздухом и кровью) [1,8,13,17,35].

При полной атриовентрикулярной блокаде за счет брадисистолии резко выражена компенсаторная гиперфункция аппарата внешнего дыхания — гипервентиляция в ответ на тканевую гипоксию и метаболический ацидоз. Однако компенсация не достигается и остается значительная разница между парциальным напряжением кислорода в альвеолярном воздухе и в крови, выражающаяся большим градиентом по кислороду, что свидетельствует о низкой эффективности газообмена в легких, вызванной нарушением легочной гемодинамики [20,29,34]. Вследствие этого оксигенация крови в легочных капиллярах оказывается также сниженной и имеется значительная гипоксемия. В этой связи представляется интересным рассмотреть изменение окислительно-восстановительных процессов, происходящее при развитии полной атриовентрикулярной блокады.

Замедление ритма сердечных сокращений, уменьшение минутного объема и выраженное снижение притока крови к тканям, в том числе и к миокарду, не могут не сказаться на биохимических изменениях. При атриовентрикулярной блокаде происходит накопление и повышение содержания в крови пировиноградной и молочной кислот, которые являются промежуточными продуктами обмена при окислении углеводов в условиях недостатка кислорода. По сообщениям отдельных авторов [4,7,27], выраженность нарастания пировиноградной и молочной кислот, ведущего к метаболическому ацидозу при недостатке кислорода, коррелирует с выраженностью степени атриовентрикулярной задержки. Таким образом, накопление в крови молочной и пировиноградной кислот свидетельствует о том, что в результате брадикардии и снижения минутного объема не обеспечивается потребность миокарда в кислороде, т.е. развивается гипоксия, несмотря на повышенную утилизацию кислорода тканями.

Помимо этого, в условиях редкого ритма возникает дефицит оснований, усиленно используемых для нейтрализации недоокисленных продуктов обмена, снижается также окислительно-восстановительный потенциал вследствие нарушения окислительно-восстановительных процессов, увеличивается артерио-венозная разница по кислороду [4,28]. В исследованиях, посвященных изучению содержания биогенных аминов в плазме крови при атриовентрикулярной блокаде, имеются сведения о повышении содержания адреналина и норадреналина, что направлено на поддержание гомеостаза. Это связано с тем, что в условиях редкого ритма и снижения сердечного выброса в качестве компенсаторного механизма происходит активация симпатoadренальной системы, причем наблюдается четкая обратная зависимость между величиной сердечного выброса и уровнем норадреналина в плазме [12].

В других работах рассматривается вопрос об изменениях функции аппарата внешнего дыхания при блокадах в системе пучка Гиса и связи респираторных сдвигов с гемодинамическими нарушениями [2,6,45]. Имеются данные о наличии при блокаде левой ножки пучка Гиса признаков изменения фазовой структуры систолы правого желудочка, характерных для легочной гипертензии и перегрузки правых отделов сердца, и увеличения среднего давления в легочной артерии [20,32,40]. Одновременно при блокаде левой ножки определяется характерная для синдрома легочной гипертензии умеренная дилатация правого предсердия и правого желудочка, повышение показателя удельной сократимости последних, а также рост общего легочного сопротивления, свидетельствующий о застойных явлениях в малом круге кровообращения [30,31]. При блокаде правой ножки также выявляются признаки легочной гипертензии, застоя в малом круге кровообращения.

При исследовании изменений функции внешнего дыхания у больных ИБС в внутрижелудочковыми блоками по сравнению с контрольной группой, в которую включались пациенты с ИБС без нарушения проводимости, было установлено, что жизненная емкость легких в исследуемой группе не претерпевала существенных изменений по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), в то же время отмечается незначительное увеличение у таких больных минутного объема дыхания (более выраженные изменения наблюдаются у больных с недостаточностью кровообращения). Максимальная легочная вентиляция в изучаемой группе была снижена незначительно, а резерв дыхания в обеих группах изменяется практически одинаково. Коэффициент использования кислорода в исследуемой группе снижался в большей степени, чем в контроле, в то время как поглощение кислорода в обеих группах находится примерно на одинаковом уровне [2,22].

В других работах, в задачу которых входило изучение респираторных изменений у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в условиях физической нагрузки, было обнаружено уменьшение коэффициента восстановления при нагрузочной пробе и увеличение во время физической работы периода восстановления, что следует рассматривать как свидетельство недостаточности миокарда у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса [6,25].

Наиболее существенным показателем состояния кардиореспираторной системы при нагрузочных пробах является коэффициент восстановления Белау. Он представляет собой отношение прироста потребления кислорода в период выполнения нагрузки к величине прироста в период восстановления и отражает относительный кислородный долг. Этот показатель в контрольной группе составляет $2,71 \pm 0,34$ по сравнению с $1,83 \pm 0,67$, определяющим при блокаде, т.е. у больных с нарушением проводимости отмечалось снижение этого параметра на 31%, прирост коэффициента потребления кислорода при нагрузке по сравнению с состоянием покоя был уменьшен при блокаде на 23%, а в период восстановления увеличен на 38% [2,6,44].

Нарушения ритма, часто сопровождающие различные проявления ИБС, также вызывают разнообразные гемодинамические изменения. Так, при желудочковой экстрасистолии эти сдвиги выражаются в уменьшении времени диастолического наполнения желудочков, снижении фракции выброса, клапанной недостаточности и атриовентрикулярной регургитации, уменьшении вклада предсердий в наполнение желудочков [23,30,39,44].

При исследовании показателей функции внешнего дыхания у больных с экстрасистолией, развившейся на фоне ИБС, было отмечено, что функция внешнего дыхания у данных больных нарушена значительно глубже, чем у аналогичных больных с синусовым ритмом [3,36]. Отмечается достоверное компенсаторное увеличение по сравнению с контрольной группой минутного объема дыхания, что свидетельствует о более выраженной степени дыхательной недостаточности по сравнению с группой больных ИБС без нарушения сердечного ритма, причем этот показатель оказывается статистически значимо более высоким у больных с групповыми желудочковыми экстрасистолами и политопной экстрасистолией и бигеминией. Жизненная емкость легких в исследуемой группе была снижена и составляла $1,8 \pm 0,14$ л по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы, равным $2,2 \pm 0,21$ л ($p < 0,05$). Повышенным определялся и уровень поглощения кислорода, в то время как КИО₂ оказывался значительно ниже контроля.

Таким образом, при экстрасистолической аритмии возрастает потребность организма в кислороде вследствие более выраженной дыхательной и сердечной недостаточности, а также повышенных энергетических затрат сердечной мышцы при ее аритмическом сокращении. Исследование респираторной и газообменной функции легких у больных ИБС с экстрасистолией показывает, что определенные формы этой аритмии, особенно групповые желудочковые, политопные экстрасистолы и по типу бигеминии, оказывают отрицательное влияние не только на респираторную систему, ухудшая вентилиционную и газообменную функцию легких. Степень нарушения функции внешнего дыхания отчетливо коррелирует со степенью недостаточности кровообращения и длительностью существования экстрасистолии [3].

Другое часто встречающееся при ИБС (в 15—20% [10]) нарушение сердечного ритма — мерцательная аритмия приводит к снижению ударного и минутного объема, скорости кровотока, артериального давления, повышению общего периферического сосудистого сопротивления, а также увеличению массы циркулирующей крови, центрального венозного давления и давления в легочной артерии [15,17,19,37]. Отсутствие рациональных сокращений предсердий и беспорядочные сокращения желудочков при стойкой тахисистолической форме мерцательной аритмии способствуют недостаточному опорожнению предсердий и вследствие этого развитию недостаточности кровообращения в системе большого

и малого круга, что влечет за собой легочную гиперволемию и гипертонию малого круга, в результате чего страдает и функция внешнего дыхания [10,28,33].

В группе больных с мерцательной аритмией, развившейся на фоне ИБС, отмечается увеличение минутного объема дыхания. Достаточное снабжение организма необходимым количеством кислорода и поддержание на нормальном уровне насыщения им артериальной крови осуществляется за счет большего напряжения по сравнению с группой пациентов с синусовым ритмом. О снижении функциональной способности легких в результате застоя крови в системе малого круга и легочной гипертензии свидетельствует более выраженное снижение у больных с мерцательной аритмией по сравнению с контрольной группой жизненной емкости легких и составляющих ее объемов. Величина этого показателя снижается параллельно степени поражения миокарда левого желудочка, степени недостаточности кровообращения и величине дефицита пульса при мерцании предсердий.

Таким образом, состояние аппарата внешнего дыхания, страдающего при ИБС вследствие легочного застоя, гипертензии, увеличения объема экстраваскулярной жидкости в легких, избыточной секреции бронхиальных желез, нарушения бронхиальной проходимости и развития бронхоспазма за счет повышения тонуса бронхиальной мускулатуры [41,43], претерпевает дальнейшее ухудшение в случае осложнения ИБС нарушениями сердечного ритма и проводимости, ведущими к усугублению нарушений гемодинамики малого круга кровообращения вследствие прогрессирования легочной гипертензии, застоя и перегрузки правых отделов сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманов В.Р., Закин А.М. // Труды Моск. НИИ скорой помощи.— 1979.— Т.35.— С.75—86.
2. Акоюн Л.М. // Болезни сердечно-сосудистой системы с патологией в тропических странах.— М., 1979.— С.120—124.
3. Акоюн Л.М. // Там же.— С.115—120.
4. Баженов В.С., Власов Ю.А., Окунева Г.Н. // Здравоохран. Белоруссии.— 1966.— № 8.— С.8—11.
5. Додашвили М.И., Кикава Г.М. // Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии.— Тбилиси, 1985.— С.102—105.
6. Джмбазде З.Г., Наморадзе Т.В. // Сборник трудов НИИ экспер. и клин. терапии. Тбилиси.— 1979.— Т.13.— С.146—153.
7. Ивашкевич Э.И., Баженов В.С. // Сборник науч. работ ин-та экспер. биологии и медицины Минздрава РСФСР.— 1964.— Вып.2.— С.38—41.
8. Карев В.А., Абдрахманов В.Р. // Диагностика и лечение терапевтических и хирургических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста.— М., 1987.— С.21—25.
9. Лосев С.И., Шостакович Г.Д. // Грудная хир.— 1966.— № 6.— С.16—19.
10. Мартынов И.Ф., Акоюн Л.М. // Болезни сердечно-сосудистой системы с патологией в тропических странах.— М., 1979.— С.111.
11. Нестеренко Г.П. // Актуальные проблемы реконструктивной хирургии.— М., 1989.— С.146—148.
12. Оганов Р.Г., Грудцын Г.В., Виноградова И.В. // Кардиология.— 1977.— № 8.— С.141—143.
13. Рубцова Л.Г. // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии.— М., 1984.— С.58—67.
14. Austin S.M., Schreiner B.F., Shan P.M., Ya P.N. // Circulation.— 1986.— Vol. 53.— P.356—363.
15. Barzilay J., Froom P., Ribak J. et al. // Aviat. Space Environ. Med.— 1987.— Vol. 58, № 1.— P.80—82.
16. Block A.J. // N. Engl. J. Med.— 1982.— Vol.306.— P.166—167.
17. Bramlet D.A., Morris K.J., Coleman R.E. et al. // Circulation.— 1983.— Vol.57, № 5.— P.1059—1065.
18. Cowlew A.J., Stainer K., Rowley J.H. et al. // Br. Heart J.— 1986.— Vol.55, № 1.— P.75—80.
19. Curtis J.M., Nowitzki G., Kohler E. et al. // Z. Kardiol.— 1983.— Bd. 72, № 11.— S.635—641.
20. Dabbizzi R.P., Aiazzi L., Barletta G.A. et al. // Clin. Cardiol.— 1988.— Vol.11, № 6.— P.412—418.
21. Dar K.D.S. // Chest.— 1987.— Vol.98, № 6.— P.833—836.
22. De Olazabal J.R. // Ibid.— 1982.— Vol.82, № 5.— P.548—552.
23. Fujino M., Arakawa K. // Jap. Circulat. J.— 1984.— Vol.48, № 2.— P.119—126.
24. Findley L.J., Zwillich C.W., Ancoli-Jshael S. et al. // S. Med. J.— 1985.— Vol.78.— P.11—15.
25. Francoisa J.A., Ziesche S., Wilen M. // Am. J. Med.— 1976.— Vol.67.— P.460—466.
26. Francoisa J.A., Leddy C.L., Wilen M., Schwartz D.E. // Am. J. Cardiol.— 1984.— Vol.53, № 1.— P.127—134.
27. Gelferg H.J., Rubin S.A., Ports T.A., Brundage B.H. et al. // Am. J. Cardiol.— 1979.— Vol.44.— P.1062—1067.
28. Grossman G.D., Ingram R.H. // The Heart.— New York, 1978.— P.405—406.
29. Guilleminault C., Tilkian A., Dement W.C. // Ann. Rev. Med.— 1976.— Vol.27.— P.465—486.
30. Haneby R.J., Weissman R.H., Prakash M.N. et al. // Am.Heart J.— 1983.— Vol.106, № 3.— P.471—477.
31. Hultgren H.L., Craige E., Fuji J. et al. // Am. J. Cardiol.— 1983.— Vol.52, № 7.— P.755—762.
32. Ikeoka K., Tanimoto M., Nomoto Y. et al. // J. Cardiogr.— 1987.— Vol.17, № 4.— P.887—894.
33. Iwase M. // Int. J. Cardiol. Imaging.— 1985.— Vol.1, № 3.— P.159—165.
34. Klocke F.J., Kaiser G.A., Ross J.Jr., Braunwald E.M. // Am. J. Physiol.— 1965.— Vol.22.— P.209—213.
35. Kristenssen B.E., Arman K., Ryden L. // Eur. Heart J.— 1985.— Vol.6, № 9.— P.773—778.
36. Mandecki T., Gasior Z., Supien-Strzelczyk B. // Kardiol.pol.— 1985.— Vol.28, № 3—4.— P.227—234.
37. Palazzuoli V., Mondillo S., Kristodhullu A. et al. // Boll. Soc. Ital. Cardiol.— 1983.— Vol.28, № 7.— P.605—610.
38. Patterson J.A., Naught N.J., Dietras K.J. et al. // Am. J. Cardiol.— 1978.— Vol.30.— P.757—762.
39. Pella J. // Vnitr. Lek.— 1990.— Vol.36.— P.31—36.
40. Ponini G., Gribaldo R., Sale F. et al. // Minerva Cardioangiol.— 1984.— Vol.32, № 11.— P.779—788.
41. Rae A.P., Autton J. // Br. J. Anaesth.— 1986.— Vol.58, № 2.— P.151—168.
42. Rubin S.A., Brown H.V. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.129.— P.63—64.
43. Shakma A.D., Bennett Z.D., Erickson H. et al. // Ibid.— 1990.— Vol.15.— P.648—655.
44. Sideris D.A., Michalis L. // Eur.Heart J.— 1987.— Vol.8, № 1.— P.45—52.
45. Wilson J.R., Martin J.L. // Circulation.— 1984.— Vol.69.— P.1079—1087.

Поступила 28.04.92.

Д.А. Шихнебиев

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ БРОНХОВ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов
Дагмединститута

Бронхиальные гиперчувствительность (ГЧ) и гиперреактивность (ГР) являются важными характеристиками функционального состояния бронхолегочного аппарата [18,20,24].

У здорового человека при воздействии как бронхоконстрикторных [76,77,79,80], так и бронхолитических [72,75,94] препаратов, а также любых других факторов, изменяющих бронхиальный тонус (физическая нагрузка, ингаляция аллергенов, простагландинов, ацетилхолина), не наблюдается динамики показателей бронхиальной проходимости или выявляются очень небольшие сдвиги ее, что связано с совершенством механизмов, регулирующих бронхиальный тонус [30,92]. Больные с ГЧ и ГР бронхов отличаются от здоровых тем, что при воздействии на бронхиальную систему одного и того же количества бронхоактивного вещества степень нарушения проходимости дыхательных путей у них во много раз сильнее, чем у здоровых испытуемых [30,52,63].

Важное место среди методов оценки чувствительности и реактивности бронхов занимают ингаляционно-провокационные тесты с бронхоконстрикторными агентами [1,4,33]. Наиболее часто используют ингаляционно-провокационные тесты с ацетилхолином (метахолином) и обзиданом (пропранололом), которые позволяют оценивать функциональное состояние соответственно холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов.

Большинство исследователей ГЧ бронхов рассматривают как снижение порога чувствительности рецепторного аппарата бронхов к бронхоконстриктору, которое может быть зарегистрировано при специфическом воздействии на соответствующие рецепторы. Ее определяют по минимальной (пороговой) дозе бронхоконстрикторного вещества, необходимой для того, чтобы вызвать выраженную реакцию бронхов (уменьшение ОФВ₁ и других параметров бронхиальной проходимости на 20% и более) [40,42,47,48,54,76,78,80,83].

Однако способность бронхов реагировать на ингаляцию веществ не исчерпывается той минимальной дозой, которая приводит к снижению проходимости бронхов, но характеризуется также тем, как будет изменяться проходимость бронхов при увеличении дозы ингалируемого вещества, что свидетельствует о реактивности бронхов [2,41,70,87]. Понятие реактивности включает взаимосвязь между силой воздействия и величиной ответа. Под ГР понимают зависимость интенсивности реакции от дозы вещества [16,41,44,66,73,79,97]. Определение ГР многими авторами производится через метод ее регистрации, т.е. под ГР подразумевают реакцию "кривая доза-ответ" [16,30,62]. Чем выше реактивность, тем быстрее нарастает бронхоспазм.

В настоящее время считается, что существуют по меньшей мере два типа ГЧ и ГР бронхов [49]. Один — врожденный, генетически обусловленный, который неизменно проявляется при контакте с соответствующими агентами и не исчезает при удалении агентов. Другой — приобретенный — порождается действием алергизирующих агентов, при удалении которых ГЧ и (или) ГР бронхов постепенно исчезают. Кроме того, выделяют два вида ГЧ и ГР бронхов: специфическую и неспецифическую. Под специфической понимают реакцию бронхов на специфические аллергены, а бронхоспазм, индуцированный медиаторами (ацетилхолин, гистамин, брадикинин, простагландин F_{2α} и т.д.), химическими и физическими раздражителями, определяется как неспецифическая реакция [18,23,99].

Несмотря на то, что ГЧ и ГР являются различными понятиями, многие исследователи широко используют термин "бронхиальная реактивность", обобщая всю совокупность механизмов бронхиального ответа.

Считается, что высокая чувствительность бронхов встречается при многих бронхолегочных заболеваниях, в том числе и у здоровых людей, а высокая реактивность является ведущим признаком бронхиальной астмы (БА) [10,13,20,22,36,74,89,90,93,96,98]. Наличие

бронхиальной ГР считается и фактором, предрасполагающим к возникновению этой болезни [38,40,42,44]. Однако на основании результатов исследования функционального состояния рецепторного аппарата бронхов больных с различными поражениями органов дыхания делают вывод о возможности ГР бронхов не только при БА, но и при других заболеваниях бронхолегочного аппарата [2,15,26,31].

Состояние чувствительности и реактивности бронхов у больных БА изучено многими исследователями. Повышение чувствительности и реактивности бронхов к ацетилхолину наблюдается у всех больных БА при обострении [9,18,58,85], в 80% случаев при ее ремиссии. Считается, что чем выше степень чувствительности бронхов к ацетилхолину, тем тяжелее течение болезни. Высокие чувствительность и реактивность к метахолину сохраняются несколько лет и после исчезновения клинических симптомов БА [59], хотя уровень чувствительности у них оказался в 10 раз меньше, чем у больных БА в период обострения [71,84]. При исследовании чувствительности и реактивности бронхов у больных БА, имевших ремиссию болезни в течение 6,8 года, у 92,7% чувствительность бронхов осталась повышенной к метахолину [8].

У большинства больных БА чувствительность к ацетилхолину сохраняется на одном уровне длительное время. Пороговая доза ацетилхолина оставалась прежней через сутки — у 81%, через неделю — 90%, через год — у 63% обследованных [28]. В то же время отдельные авторы [70] отмечают, что у больных профессиональной БА в процессе лечения при улучшении состояния восстанавливается нормальная реакция бронхов на метахолин.

При комплексном исследовании чувствительности и реактивности холинергических и адренергических рецепторов бронхов у больных БА чаще выявлено нарушение бета-адренергической реактивности (93,3% случаев), чем холинергической (83,3% случаев) [2]. Наиболее высока чувствительность к метахолину и гистамину у больных БА, заболевание у которых начинается в более молодом возрасте и имеет большую продолжительность [91]. Повышенная чувствительность бронхов хорошо коррелирует с частотой приступов [94], а большой наклон кривой доза-ответ, т.е. высокая реактивность — с тяжестью приступов [43,67,69], хотя в некоторых работах [86] такого четкого соответствия не отмечалось.

Больные БА в 60 раз более чувствительны к ингалируемому метахолину, чем больные полинозом, и примерно в 300 раз чувствительнее, чем лица, не имевшие атопической сенсibilизации [28].

Следует также отметить, что отсутствие у некоторых больных БА повышенной реакции бронхов на ингаляцию аэрозоля метахолина и гистамина не исключает у них ГР бронхов, проявляющейся при воздействии других раздражителей [28].

Бронхиальные ГЧ и ГР не являются уникальными для БА. По данным литературы, они присущи и для многих других заболеваний бронхолегочного аппарата. Повышение чувствительности и реактивности холинергических рецепторов бронхов на ингаляцию аэрозоля ацетилхолина наблюдается более чем у 40% больных хроническим бронхитом (ХБ) [9,16,25,62,83,95]. Однако степень выраженности чувствительности и реактивности бронхов у них ниже, чем у больных БА [2]. Согласно данным некоторых авторов, реактивность бронхов у больных ХБ занимает промежуточное положение между здоровыми и больными БА [21,32,44,82].

Повышение чувствительности и реактивности бронхов у больных ХБ с нормальной проходимостью бронхов выявляется реже, чем у больных с нарушенной проходимостью бронхов [83]. Больные обструктивным бронхитом, в отличие от больных необструктивным бронхитом, имеют низкий порог чувствительности и более высокую реактивность бронхов [6]. Отмечено также, что ГР бронхов лежит в основе раннего развития хронического обструктивного бронхи-

та, при котором самые различные раздражители вызывают сужение просвета бронхов, как при БА [12]. Чувствительность и реактивность бронхов возрастает также и с увеличением длительности течения данного заболевания.

Возрастание бронхиальной реактивности у больных поллинозом выявлено в нескольких исследованиях [23,57,81], однако ни один пациент с сенной лихорадкой не имел изменений реактивности в таких пределах, в каких она наблюдалась у больных тяжелой формой БА. Вместе с тем, обнаружение ГР бронхов у более 50% больных поллинозом аллергическим свидетельствует о том, что у них также имеется предрасположенность к атопии (в первом случае) и неатопической (во втором) БА [55].

Как известно, с 1969 года у нас в стране пользуются понятием предастмы (ПА), что является важным этапом развития уления о БА. Этим термином обозначаются состояния, представляющие угрозу развития БА: острые и хронические бронхиты, острые и хронические пневмонии с элементами бронхоспазма, сочетающиеся с вазомоторным ринитом, крапивницей, вазомоторным отеком, мигренью и нейродермитом при наличии эозинофилии в крови и повышенного содержания эозинофилов в мокроте [28]. Повышение чувствительности и реактивности бронхов отмечается у 70,9% больных ПА [26], хотя она является менее выраженной, чем у больных БА [2].

При исследовании здоровых лиц, больных ХБ, ПА и БА, в зависимости от клинико-патогенетического варианта течения заболевания наиболее высокая реактивность была выявлена у больных атопической и инфекционно-зависимой БА. У больных ПА атопического и неатопического вариантов степень выраженности ГР была несколько меньше, а наименьшая реактивность отмечена у здоровых, здоровых кровных родственников и больных ХБ [28].

У больных ПА высокая чувствительность и повышенная реактивность выявляются чаще и в большей степени, чем у больных хроническим обструктивным бронхитом, что, вероятно, является одной из причин более частой трансформации ПА и БА [5].

У подавляющего большинства больных бронхоэктатической болезнью (69% случаев) определяется повышение чувствительности бронхов на ингаляцию аэрозоля метахолина и при этом больные с наибольшей бронхиальной чувствительностью имеют наибольшую исходную обструкцию дыхательных путей [39].

Редко формируется бронхиальная ГР при саркоидозе легких. При исследовании 17 больных с недавно выявленным саркоидозом легких I (11 человек) и II стадии (6 человек) некурящих и нележившихся стероидами повышение реактивности бронхов было выявлено у 4 больных [39].

В отдельных работах отмечено повышение бронхиальной реактивности у больных с полипозом и эмфиземой легких [58,69].

ГР бронхов часто может быть обусловлена вирусной инфекцией респираторного тракта. В результате временно или длительно повышается сопротивление бронхов к воздухооттоку. Так, у практически здоровых людей после перенесенной вирусной инфекции (грипп, риновирусы и др.) увеличивается реактивность воздухоносных путей к действию бронхоконстрикторных агентов [32]. Реактивность бронхов восстанавливается через месяц после выздоровления, т.е. после реконвалесценции больного от острой респираторной вирусной инфекции на протяжении месяца у него могут отмечаться признаки ГР бронхов [37,46,51,56,98].

По мнению некоторых авторов [31] бактериальная инфекция не приводит к ГР бронхов. Однако к настоящему времени накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что не только провокационные ингаляционные, но и внутрикожные пробы с бактериальными аллергенами приводят у многих больных БА к нарастанию обструкции бронхов вплоть до приступов удушья. Первые приступы БА и ее повторные обострения у этих больных часто связаны с активным бактериальным воспалительным процессом в органах дыхания [64].

В литературе имеются отдельные работы, посвященные изучению состояния чувствительности и реактивности бронхов при острых и хронических воспалительных процессах в легких. Повышение чувствительности холинергических рецепторов бронхов (положительные пробы с ацетилхолином) отмечено у 50% больных хронической пневмонией [3,17].

У 40—84% больных острой пневмонией (ОП) также выявляются положительные пробы с ацетилхолином [11,14,15]. Результаты наших исследований [34], проведенные с целью дифференцированной оценки функционального состояния (чувствительности и реактивности) отдельных звеньев рецепторного аппарата бронхов, свидетельствуют о том, что у значительной части больных ОП выявляются нарушения чувствительности и в сравнительно меньшем проценте случаев — реактивности бронхов, причем значительно чаще отмечаются нарушения функции холинергических рецепторов бронхов (в 68,4% случаев ГЧ и в 18,6% случаев ГР),

чем бета-адренергических рецепторов (в 15,4% случаев ГЧ и в 9,5% случаев ГР). Более частые и выраженные изменения чувствительности и реактивности бронхов выявляются у больных очаговой пневмонией при наличии сопутствующего ХБ по сравнению с больными очаговой и крупозной пневмонией без сопутствующего воспалительного фона.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что измененная чувствительность и реактивность бронхов характерны для многих патологических состояний бронхолегочного аппарата, причем различные заболевания дыхательных путей характеризуются разной частотой и степенью нарушения чувствительности и реактивности бронхов. Наиболее часто и в большей степени функция рецепторного аппарата бронхов нарушена у больных БА.

Немалый интерес в настоящее время представляют вопросы фармакологической коррекции нарушенных чувствительности и реактивности бронхов. Восстановление нормальной функции рецепторного аппарата бронхов является важным фактором профилактики повторных обострений БА и других хронических бронхолегочных заболеваний.

Современные подходы медикаментозного воздействия на нарушенные чувствительность и реактивность дыхательных путей строятся с учетом патогенетических механизмов ГЧ и ГР. Функционирование системы возбуждающей парасимпатической иннервации было предметом многих исследований [36,100]. Преганглионарные парасимпатические волокна направляются к дыхательным путям по ветвям вагусного нерва и заканчиваются в ганглиях, находящихся в стенках дыхательных путей, где они освобождают из пресинаптической бляшки аксонов нейромедиатор ацетилхолин, обладающий возбуждающим действием. В физиологии имеется достаточно доказательств в пользу того утверждения, что гладкая мускулатура дыхательных путей человека находится под холинергическим констрикторным контролем [36]. Следует отметить, что нормальный эпителий дыхательных путей является мощным барьером для проникновения различных агентов в подслизистые слои и к гладкой мускулатуре бронхов [24]. Важную защитную функцию в этом процессе выполняет и реснитчатый эпителий. Наиболее частой причиной повышения чувствительности и реактивности бронхов считается повреждение эпителия. Морфологические изменения стенки бронхов выявлены в экспериментальных исследованиях с озоном, при острых респираторных вирусных инфекциях [45,50,53]. Показано, что повреждение эпителия при однократном воздействии агрессивного агента вызывает появление транзитных ГЧ и ГР. При этом чувствительные окончания вагуса становятся гиперчувствительными, чем и объясняется развитие кашля, бронхоспазма и одышки у больных [65]. Структурные изменения при этом не выявлены, но могут быть небольшие нарушения в субклеточных структурах, такие как разрыв нитевидных мостиков между эпителиальными клетками. Отмечено, что чувствительные окончания вагуса лежат сразу позади мостиков и их повреждение ведет к появлению сенсibilизации рецепторов и развитию ГЧ и ГР [28,30]. Эти изменения в ряде случаев могут носить наследственный характер, но большей частью они возникают при вирусных инфекциях респираторного тракта, курении, воздействии профессиональных вредностей, аэрозолей инсектицидов, бензина, ацетона и др. [13,31,36,62]. Знание этих факторов необходимо для проведения эффективной профилактики ГЧ и ГР бронхов.

Данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что фармакологические препараты, предназначенные для восстановления нарушенной бронхиальной проходимости, снижают чувствительность [27], но не реактивность бронхов [36]. В то же время имеются работы, в которых отмечена возможность коррекции с помощью медикаментозных средств и ГР бронхов [7,19,29]. Результаты собственных исследований [34], проведенных с целью изучения влияния атровента на состояние повышенных чувствительности и реактивности бронхов, показали, что атровент в комплексной терапии оказывает заметное влияние на функциональное состояние холинергических рецепторов бронхов, причем более существенно его влияние на ГЧ бронхов (порог чувствительности увеличивается значительно), чем на реактивность (изменения ее минимальные). Тем не менее, вопросы, касающиеся коррекции ГЧ и ГР бронхов у больных с различной патологией бронхолегочного аппарата, остаются малоизученными. Дальнейшие исследования в этом направлении, несомненно, расширят возможности предупреждения развития и лечения БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н., Васильева Т.Г. // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.84—86.

2. *Абуева Р.М.* Функциональное состояние холинергических и адренергических рецепторов у лиц с преастмой и факторами риска развития бронхиальной астмы: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— М., 1988.
3. *Азов Б.С.* Состояние бронхиальной проходимости у больных хронической пневмонией: Дис... канд. мед. наук.— Л., 1971.
4. *Адо А.Д., Довлетшина Р.М., Листовой Н.А.* // Сов. мед.— 1978.— № 4.— С.74—76.
5. *Андреева Т.Т.* // Научно-практическая конф. врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока "Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания": Тезисы.— Барнаул, 1989.— С.8—9.
6. *Артемова Е.Г.* // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— С.129.
7. *Артемова Е.Г., Саперов В.Н.* // Научно-практическая конф. врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока "Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания": Тезисы.— Барнаул, 1989.— С.10—11.
8. *Беклемышев Н.Д.* Иммунология и иммунорегуляция.— М., 1986.
9. *Бородин Ю.П., Дорогова О.А.* // Воен.-мед. журн.— 1984.— № 11.— С.55—56.
10. *Гармаш В.Я., Селиванова Г.В.* // Тер. арх.— 1981.— № 3.— С.137—146.
11. *Гозин Е.Е., Тихомиров Е.С.* // Воен.-мед. журн.— 1986.— № 10.— С.26—29.
12. *Данилов И.П., Макаревич А.Э.* Хронический бронхит.— Минск, 1989.
13. *Кросс К.Э.* // Бронхиальная астма / Под ред. М.Э.Гершвина: Пер. с англ.— М., 1984.— С.69—89.
14. *Логунов О.В., Алексеев В.Г., Яковлев В.Н.* // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С.117—120.
15. *Лозовский В.А.* // Там же.— 1979.— № 2.— С.27—28.
16. *Мартин Г.Л.* Чувствительность и реактивность бронхов у больных хроническим бронхитом, преастмой и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1987.
17. *Минкайлов К.-М.О.* // Научная конф. по актуальным проблемам пульмонологии и аллергологии, 5-я: Тезисы докладов.— Махачкала, 1979.— С.97.
18. *Минкайлов К.-М.О., Абуева Р.М., Шихнебиев Д.А.* // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.129—132.
19. *Остроносова Н.С.* // Научно-практическая конф. врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока: Тезисы.— Барнаул, 1989.— С.46—47.
20. *Палеев Р.Н., Ильченко В.А.* // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С.55—61.
21. *Палеев Н.Р., Царькова Г.Н., Борохов А.И.* Хронические неспецифические заболевания легких.— М., 1985.
22. *Платков Е.М.* Дифференциальная диагностика и дифференциальная терапия разных форм бронхиальной астмы.— Минск, 1989.
23. *Пыцкий В.А., Андрианова Н.В., Артомасова А.В.* Аллергические заболевания.— М.: Медицина, 1984.
24. *Солдатов Д.Г.* // Тер. арх.— 1990.— № 8.— С.145—150.
25. *Трескунов В.К.* Функциональное состояние бронхоцепторного аппарата у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1983.
26. *Трофимов В.И., Синицина Т.М., Щемелина Т.И.* // Сборник науч. трудов / Под ред. Г.Б.Федосеева, Т.И.Щемелиной.— Л., 1989.— С.9—13.
27. *Ухерецки Г.* Клиническое значение исследования функционального состояния β -2-адренергической системы при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
28. *Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П.* Бронхиальная астма.— Л., 1988.
29. *Федосеев Г.Б., Синицина Г.М., Щемелина Т.И.* // Тер. арх.— 1990.— № 1.— С.63—66.
30. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов // Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Лаврова Т.Р. и др.— Л., 1984.
31. *Хендрик Д.Д., Хеммед И.И., Сальваджио И.Е.* // Бронхиальная астма / Под ред. М.Э.Гершвина: Пер. с англ.— М., 1984.— С.245—249.
32. *Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г.* // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.3—15.
33. *Чучалин А.Г., Минкайлов К.-М.О., Пашкова Т.Л.* Метод. рекомендации.— М., 1981.
34. *Шихнебиев Д.А.* Зависимость течения и исходов острых пневмоний от состояния реактивности бронхов: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1991.
35. *Шнипас П.А., Лейшуте П.Ю.* // Эпидемиология неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи.— Л., 1988.— С.123—125.
36. *Ялкут С.И., Котова С.А.* Регуляция бронхиального тонуса и механизмы бронхоспазма.— М., 1982.
37. *Aquillina A.T., Hall M.I., Douglas R.L.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1980.— Vol.122, № 1.— P.3—10.
38. *Austen K.F., Orange R.P.* // Ibid.— 1975.— Vol.112.— P.423—436.
39. *Bahous J., Cartier A., Pincau L. et al.* // Bull. Eur. Physiopath. Respir.— 1984.— Vol.20, № 4.— P.375—380.
40. *Benson M.H.* // Br. J. Dis. Chest.— 1975.— Vol.69.— P.227—229.
41. *Benson M.H.* // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1979.— Vol.8.— P.417—424.
42. *Biqmon O.* // Flamaron medicina: Sciences.— Paris, 1982.
43. *Bistoptic N., Cohen H., Lefkowitz R.J.* // J. Allergy Clin. Immunol.— 1980.— Vol.65, № 1.— P.29—33.
44. *Blecher E.R.* // Ibid.— 1985.— Vol.75, № 1.— P.21—24.
45. *Boucher R.C., Rauge V., Rage P.D. et al.* // J. Appl. Physiol.— 1978.— Vol.45.— P.939—948.
46. *Busse W.W., Swenson C.A., Borden E.C. et al.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1983.— Vol.127, № 5.— P.382—383.
47. *Cegla U.H.* // Atemw.-Lungenkr.— 1984.— Bd 10, № 11.— S.584—586.
48. *Chai H.* // J. Allergy Clin. Immunol.— 1975.— Vol.55, № 1.— P.323—327.
49. *Charpin J.* // Bull. Eur. Physiopathol. Res.— 1984.— Vol.20, № 3.— P.5—9.
50. *Charpin J., Orehek J.* // Triangle.— 1978.— Vol.17.— P.131—134.
52. *Creese B.R., Bach M.K.* // Prostagland. Leukotr. Med.— 1983.— Vol.11, № 2.— P.161—169.
53. *Cross N.H.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1980.— Vol.121.— P.203.
54. *Dolovich M., Obminski G.* // J. Allergy Clin. Immunol.— 1979.— Vol.63, № 3.— P.165.
55. *Dziedziczko A., Gniazdowski R.* // Acta oto-laryng.— 1977.— Vol.84, № 5.— P.422—428.
56. *Edel H., Knaut K.* Grundzuge der Atemtherapie.— Berlin: VEF Volk und Medizin, 1983.— S.435.
57. *Fish J.E., Rosental R.R., Barta G. et al.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1976.— Vol.113, № 5.— P.579—586.
58. *Furue M., Rino T., Fukuda K. et al.* // Bull. Chest. Dis.— 1984.— Vol.17, № 1—2.— P.347—355.
59. *Gaillard G.E., Larkin A.D.* // Ann. Allergy.— 1980.— Vol.45, № 4.— P.81—84.
60. *Hargreave F.E., Ryan G., Thomson N.C. et al.* // J. Allergy Clin. Immunol.— 1981.— Vol.68, № 5.— P.347—355.
61. *Henderson A., Heaton R.W., Duplor L.S. et al.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1983.— Vol.127, № 5.— P.549—553.
62. *Herrmann H.* // Prax. Klin. Pneumol.— 1983.— Bd 37, № 1.— S.670—672.
63. *Hogg J.C.* // Eur. J. Respir. Dis.— 1983.— Suppl.131.— P.171—178.
64. *Holzman M.J.* // Asthma und bronchial Hyperreactivity / Hrsg. H. Herrog, A.P.Perruchoud.— Basel, 1985.— S.181—187.
65. *Holzman M.J.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1983.— Vol.126.— P.687—690.
66. *Howarth P.H., Jihra B.C.* // Prog. Respir. Res.— 1985.— Vol.19.— P.30—34.
67. *Juniper E.F., Frith P.A., Hargreave F.F.* // Thorax.— 1981.— Vol.36, № 8.— P.575—579.
68. *Kerrebiyn R.F., Neijens H.J., Degenhart H.J. et al.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1982.— Vol.125.— P.67—68.
69. *Kordash T.R., Gleich G.J., Kern E.B., Fallon W.M.* // J. Allergy.— 1978.— Vol.68, № 3.— P.138.
70. *Lam S., Wong R., Yeung M.* // J. Allergy Clin. Immunol.— 1979.— Vol.63, № 1.— P.855—861.
71. *Lanotto C.E.* // Pediatr. Med. Chir.— 1985.— Vol.7, № 3.— P.375—381.
72. *Lobber D.B., Kallenborn W., Burrows B.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1978.— Vol.118, № 5.— P.855—860.

73. *Lowhagen O.* // Eur. J. Respir. Dis.— 1984.— Suppl.136.— P.33—40.
74. *Maklem P.T.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.134, № 4.— P.812—815.
75. *McFadden E.R., Newton-Hoves G., Pride N.B.* // J. Clin. Invest.— 1970.— Vol.49, № 4.— P.749—790.
76. *Orechek J., Gairard H., Smith A.P. et al.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1977.— Vol.115, № 6.— P.937—943.
77. *Orechek J., Gayraud P., Grimaud Ch. et al.* // J. Allergy Clin. Immunol.— 1975.— Vol.55, № 3.— P.164—169.
78. *Orechek J.* // Eur. J. Respir. Dis.— 1982.— Vol.63.— P.1—4.
79. *Orechek J.* // Respiration.— 1984.— Suppl.1.— P.1—4.
80. *Orechek J., Grimaud Ch.* // Bordeaux Med.— 1977.— Vol.10, № 28.— P.1969—1970.
81. *Parker C.W.* // Clinical Immunology.— Philadelphia: W.B.Saunders, 1980.— Vol.11.— P.1372—1438.
82. *Ramsdale E., Morris M., Hargreave M.D.* // Chest.— 1984.— Vol.85, № 6.— P.235.
83. *Ramsdell J.W., Nachtwey F.J., Mosker K.M.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1982.— Vol.126, № 5.— P.829—832.
84. *Ramsdale E.H., Morris M.M., Roberts R.S., Hargreave F.E.* // Z. Erkr. Atm.— 1984.— Bd 163, № 2.— S.162—165.
85. *Rott Z., Kis S., Hammer S., Nagy G.* // Pheumol. Hung.— 1984.— Vol.37, № 6.— P.269—274.
86. *Rubinfeld D.R., Pain M.C.F.* // Am. Rev. Respir. Dis.— 1977.— Vol.115, № 2.— P.381—387.
87. *Simonsson B.G.* // Eur. J. Respir. Dis.— 1980.— Suppl.108.— P.21—28.
88. *Simonsson B.G.* // Ibid.— 1984.— Suppl.136.— P.17—24.
89. *Siapke J.* // Z. Ges. Inn. Med.— 1988.— Bd 43, № 12.— S.313—319.
90. *Siapke J.* // Z. Arztl. Fortbild.— 1988.— Bd 43, № 15.— S.699—701.
91. *Spector S.L., Waudgaard C.H., Farr R.S.* // J. Allergy Clin. Immunol.— 1979.— Vol.64, № 6.— Pt 1.— P.500—506.
92. *Stark J.E., Collins J.V.* // Br. J. Dis. Chest.— 1977.— Vol.71, № 4.— P.225—244.
93. *Sterk P.J., Bell E.H.* // Eur. Respir. J.— 1988.— Vol.1, № 5.— P.476—479.
94. *Tattersfield A.E., Leaver D.G., Pride N.B.* // J. Appl. Physiol.— 1973.— Vol.35, № 5.— P.613—619.
95. *Taylor R.G., Joyce H., Gross E. et al.* // Thorax.— 1985.— Vol.40, № 1.— P.9—16.
96. *Ukena D., Subreht G.W.* // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, № 4.— S.142—148.
97. *Vondra V., Mazekova H.* // Stud. Pneumol. Cech.— 1982.— Vol.42, № 5.— P.304—308.
98. *Wagner V.* // Prax. Klin. Pneumol.— 1988.— Bd 42, № 7.— S.469—472.
99. *Zowhahen O.* // Eur. J. Respir. Dis.— 1982.— Suppl.117.— P.85.
100. *Zimmerman I., Marek W., Islam M.S.* // Prax. Klin. Pneumol.— 1988.— Bd 42, № 7.— S.498—501.

Поступила 15.06.93.

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

Одним из ответственных этапов в практической деятельности врача является принятие решения в различных клинических ситуациях, каждая из которых представляет собой задачу со многими неизвестными.

Оптимальное решение этих задач зависит от умения врача выявлять и правильно интерпретировать различные синдромы, определять направление диагностического поиска и выбирать адекватный метод лечения с учетом специфики конкретной ситуации.

С настоящего номера журнала начинается публикация ситуационных задач, предназначенных для усовершенствования навыков и умений, необходимых для повышения как специальной, так и общеклинической подготовки врача пульмонолога.

Каждая из задач имеет только один правильный ответ. В этом же номере журнала приводятся правильные ответы с краткими комментариями и соответствующей информацией, что делает данные задачи не только контролирующими, но и обучающими.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 1

При каком заболевании наиболее эффективно проведение бронхоскопического лаважа с лечебной целью:

- А. Бронхиальная астма с высоким уровнем IgE в крови
- Б. Хронический гнойный бронхит при синдроме Картагенера
- В. Прогрессирующая эмфизема легких при дефиците ингибитора α -1-антитрипсина
- Г. Экзогенный фиброзирующий альвеолит табаководов
- Д. Бронхолегочный аспергиллез

№ 2

Диагностическая плевральная пункция может быть наиболее целесообразна в одной из следующих ситуаций при наличии плеврального выпота:

- А. 20-летний больной с протеинурией (3,3%), гипопропротеинемией (5,4 г/л), артериальной гипертензией, периферическими отеками, двусторонним плевральным выпотом
- Б. 52-летний больной с одышкой, непродуктивным кашлем, анемией, с наличием жидкости в левой плевральной области до III ребра

В. 36-летняя больная с лихорадкой, устойчивой к антибиотикам, артралгиями, лейко- и тромбоцитопенией, двусторонним плевральным выпотом до IV ребра

Г. 66-летний больной с мерцательной тахикардией, большими размерами сердца при рентгеноскопии, увеличением печени, двусторонним плевральным выпотом

Д. 50-летняя больная с одышкой, сонливостью, нормохромной анемией, брадикардией, плотными отеками нижних конечностей

№ 3

В лечении больных с декомпенсированным легочным сердцем оправдано применение всех методов кроме:

- А. Инфузии раствора нитроглицерина
- Б. Блокаторы кальцевых каналов
- В. Сердечные гликозиды
- Г. Антагонисты альдостерона
- Д. Кровопускания с последующим введением реополиглобулина

№ 4

Плевральный выпот может выявляться при всех нижеперечисленных заболеваниях, кроме:

- А. Деструктивный панкреатит
- Б. Цирроз печени с портальной гипертензией
- В. Поддиафрагмальный абсцесс
- Г. Дивертикулез тонкого кишечника
- Д. Опухоль яичников

№ 5

В какой из нижеследующих ситуаций бронхоскопия может иметь решающее диагностическое значение?

- А. 35-летняя больная с лихорадкой, панцитопенией, синдромом Рейно, небольшим плевральным выпотом
- Б. 72-летняя больная с мерцательной тахикардией, рубцовыми изменениями на ЭКГ, кровохарканьем, негетогенным затемнением в нижней доле слева
- В. 60-летний больной с одышкой, непродуктивным кашлем, ателектазом верхней доли справа
- Г. 42-летняя больная с длительным кашлевым анамнезом, гнойной мокротой, деформацией и перестройкой легочного рисунка, преимущественно в нижних отделах с обеих сторон
- Д. 57-летний больной с округлой тенью в верхней доле левого легкого, выявленной при флюорографическом исследовании

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

№ 1

Б. Основным патогенетическим механизмом хронического бронхита при синдроме Картагенера является нарушение эвакуации бронхиального содержимого вследствие наследственной патологии реснитчатого аппарата (цилиарная дискинезия), что приводит к застою бронхиального секрета с последующим его инфицированием. В связи с этим важным компонентом комплексной терапии этих больных являются мероприятия, направленные на улучшение

№ 6

Выраженность туберкулиновых проб отражает:

- А. Наличие активного туберкулезного процесса
- Б. Циркуляцию микобактерий туберкулеза в крови
- В. Гиперчувствительность немедленного типа на туберкулезную инфекцию
- Г. Состояние реакций клеточного иммунитета
- Д. Состояние реакций гуморального иммунитета

№ 7

У 50-летней больной с наличием в анамнезе туберкулеза легких (лечение в течение двух лет, снята с диспансерного учета 5 лет тому назад) появились лихорадка, кашель с небольшим количеством мокроты, одышка. Рентгенологически на фоне посттуберкулезного пневмосклероза верхней доли левого легкого — участки негетогенного затемнения. Проводится дифференциальный диагноз между туберкулезным процессом и пневмонией неспецифического характера. До получения данных дополнительного обследования наиболее целесообразно назначение:

- А. Цефазолин (кефзол)
- Б. Рифампицин
- В. Гентамицин
- Г. Фтивазид в сочетании с рифампицином
- Д. Фтивазид в сочетании с цефазолином

№ 8

У 42-летнего больного с хроническим алкоголизмом диагностирована абсцедирующая пневмония (в мокроте стафилококк). Объективно: геморрагии на коже, ЧСС 100/мин, ЧД 28/мин, температура 38,8°C, НЬ 90 г/л, л 17,6·10⁹/л, сдвиг влево, СОЭ 50 мм/час, тромбоциты 95·10⁹/л. Наряду с антибактериальной терапией (оксациллин, цефутоксим) обсуждается характер дополнительных методов.

Какой из методов лечения будет недостаточно эффективным и, следовательно, нецелесообразен в данной ситуации?

- А. Трансфузии свежзамороженной плазмы
- Б. Инфузии гепарина
- В. Плазмаферез
- Г. Препараты железа парентерально
- Д. Препараты иммуноглобулинов в/в

бронхиального дренажа, в частности, бронхоскопический лаваж.

№ 2

Б. Диагностический поиск при плевральном выпоте у больного без признаков сердечной недостаточности, поражения других органов и систем, инфекционно-воспалительного процесса должен начинаться с диагностической плевральной пункции. Результаты исследования плеврального выпота (экссудат,

транссудат) позволят определить направление дальнейшего диагностического поиска (бронхогенный рак, туберкулез, мезотелиома и др.).

№ 3

В. Сердечные гликозиды в лечении декомпенсированного легочного сердца обычно мало эффективны и могут усугублять легочную гипертензию вследствие усиления контрактильной функции правого желудочка. Кроме того, у данной категории пациентов нередко развивается гликозидная интоксикация (блокады, желудочковая экстрасистолия), развитию которой способствует гипоксия, вторичный альдостеронизм, применение диуретиков. Применение сердечных гликозидов у больных с декомпенсированным легочным сердцем может быть оправдано лишь при сопутствующей левожелудочковой недостаточности (кардиосклероз, артериальная гипертония).

№ 4

Г. При всех остальных ситуациях возможно возникновение плеврального выпота. При панкреатите происходит проникновение протеаз панкреатического сока в плевральную полость лимфогенно или *per continuitatem* с развитием асептического воспаления. У больных циррозом печени с наличием асцита проникновение жидкости в плевральную полость (обычно в правую) происходит через растянутые поры диафрагмы. При поддиафрагмальном абсцессе возникает реактивный плеврит, а при опухоли яичников наличие плеврального выпота может быть следствием синдрома Мейгса (доброкачественная опухоль яичников или матки с асцитом и плевритом) либо метастатического поражения плевры при раке яичников.

№ 5

В. Развитие ателектаза наиболее часто обусловлено наличием обтурации бронха вследствие различных

причин (опухоль, инородное тело, бронхолитиаз и др.). Верификация причины ателектаза требует проведения диагностической бронхоскопии.

№ 6

Г. Реакция на внутрикожное введение туберкулина является проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Выраженность туберкулиновых проб определяется функциональным состоянием Т-лимфоцитов. Так, отрицательные туберкулиновые пробы у инфицированных лиц свидетельствуют о депрессии клеточного звена иммунитета. В то же время наличие резко положительных туберкулиновых проб указывает на высокую функциональную активность сенсibilизированных Т-лимфоцитов и не позволяет судить об активности туберкулезного процесса.

№ 7

А. При наличии трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических пневмоний и необходимости проведения безотлагательной антибактериальной терапии последняя должна начинаться с назначения антибиотиков широкого спектра, не обладающих туберкулостатическим эффектом. При адекватно выбранном препарате клинический эффект наступает через 2—3 дня, что свидетельствует в пользу неспецифического легочного воспаления.

№ 8

Г. Применение препаратов железа у больных анемией, развившейся на фоне нагноительного заболевания легких, не обосновано, т.к. анемический синдром в этих случаях связан не с дефицитом железа в организме, а с его перераспределением в клетки макрофагальной системы и накоплением в резервах. Дополнительное введение железа в этой ситуации будет усугублять его депонирование.

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 17 МАЯ 1994 ГОДА

Проф. В.Н.Яковлев, А.К.Огнев, В.П.Ярошенко, Б.Н.Емельянов, И.И.Головач.
Демонстрация случая. Общий переменный иммунодефицит, стафилококковая деструктивная пневмония, стафилококковый сепсис, осложненный констриктивным перикардитом.

В сообщении представлено клиническое наблюдение за пациентом 1970 года рождения с тяжелым течением стафилококковой деструктивной пневмонии, осложненной развитием сепсиса, констриктивного перикардита, синдрома верхней полой вены, псевдоцирроза Пика, полисерозита, НК-III стадии. Анамнестически отмечалось наличие частых респираторных вирусных заболеваний, хронического бронхита, хронического гастрита и энтероколита.

Иммунологическое обследование позволило верифицировать общий переменный иммунодефицит (снижение содержания Т-лимфоцитов в 2 раза, снижение Т-активных лимфоцитов, иммуноглобулинов А и Джи в 5 раз, иммуноглобулинов М в 3 раза).

На фоне массивной антибактериальной, дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии, частичной перикардэктомии был отмечен регресс клинической симптоматики, стабилизация показателей кардиореспираторной системы. Своевременно нераспознанный первичный иммунодефицит обусловил тяжелое осложненное течение пневмонии. Больной подлежит дальнейшему иммунологическому наблюдению и иммунной коррекции.

С.Л.Шурпик, проф. В.Н.Яковлев, проф. Л.М.Клячкин, к.м.н. А.М.Щегольков, к.м.н. А.Т.Неборский, Е.К.Истомина.
Использование низкоэнергетических лазеров в пульмонологии.

В докладе проф. В.Н.Яковлева и соавт. представлен опыт лечения и реабилитации больных пульмонологического профиля в условиях ГВКГ им. Н.Н.Бурденко и 6 ЦВКГ с применением низкоэнергетического лазерного излучения (НЛИ).

У 35 больных бронхиальной астмой применяли лазерную пунктуру с помощью аппарата "Колокольчик". Воздействовали на биологически активные точки и рефлексогенные зоны. Клинический эффект от лечения у больных контрольной группы отставал от такового в основной группе (ОГ) на $2,7 \pm 0,8$ суток.

42 больным пневмонией проводили чрескожное воздействие с трех полей в рентгенологической проекции патологического процесса в легких полупроводниковым аппаратом "Орион". Наряду с нормализацией гематологических показателей воспаления у 92,7% больных ОГ и 83,4% больных контрольной группы, отмечено статистически достоверное увеличение PO_2 , уменьшение PCO_2 , увеличение ЖЕЛ, индекса Тиффно, прирост толерантности к физической нагрузке.

При в/в лазерном облучении крови больных ХНЗЛ зарегистрирована нормализация показателей активности антиоксидантных ферментов и уменьшение продуктов перекисного окисления липидов, а также коррекция показателей иммунного статуса.

Кроме того, изучали клинические эффекты НЛИ непосредственно на слизистую бронхов, легочную ткань и влияние путем стимуляции факторов лейкоцитной массы у больных с деструктивными заболеваниями легких. Введенную эндобронхиально лейкоцитную массу из аутокрови строго сегментарно затем облучали в непрерывном режиме через световод на аппарате АЛОК-1. Результаты лечения данным методом наиболее демонстративно были представлены на трех клинических примерах, которые позволяют рекомендовать данный метод к практическому применению в связи с отмеченной эффективностью, положительными отдаленными результатами и незначительными материальными затратами.

Вопросы. Доктор А.А.Белов: "Почему большинство работ по НЛИ из России?"

Ответ: "Исторически сложилось, что приоритет в исследованиях по лазерной медицине принадлежал советским ученым. Это доступный, относительно недорогой, безопасный, эффективный метод лечения."

Вопрос: "Механизмы лечебного воздействия, насколько они доказаны?"

Ответ: "Многие биологические реакции НЛИ гипотетические, но есть и доказанные — иммунокорригирующая, нормализация ферментов антиоксидантной системы, снижение продуктов перекисного окисления липидов."

Проф. Л.М.Клячкин. Вопрос: "В чем суть предложенного эндобронхиального метода воздействия на слизистую бронхов?"

Ответ: "Учитывали клинический эффект НЛИ непосредственно на слизистую бронхов, легочную ткань и влияние путем стимуляции факторов лейкоцитной массы из аутокрови, а также учитывали приближение воздействия к патологическим агентам и биоструктурам."

Проф. Н.А.Дидковский. Вопрос: "Выработаны ли критерии оценки эффективности НЛИ?"

Ответ: "Улучшение клинического состояния, функций внешнего дыхания, бронхиальной проходимости, нормализация уровня ферментов антиоксидантной системы, снижение ПОЛ, коррекция иммунного статуса."

В заключительном слове проф. Л.М.Клячкин отметил, что в настоящее время в связи с ростом числа осложнений лекарственной терапии возрастает интерес клиницистов к применению немедикаментозных методов, в том числе и к применению лазерного излучения в пульмонологической практике.

17732

Уважаемые читатели!

Напоминаем Вам, что подписаться на журнал "Пульмонология" можно в любом почтовом отделении. Наше издание включено и в дальнейшем будет вноситься в каталог периодических изданий.

Индекс журнала 73322.

Подписная компания на I полугодие 1995 года началась 1 сентября 1994 г. Надеемся и в дальнейшем видеть Вас среди наших подписчиков.

С уважением
редакция журнала "Пульмонология"

АДРЕСА ОРГАНИЗАЦИЙ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ПОДПИСКУ НА ЖУРНАЛ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" ЗА РУБЕЖОМ

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> "ORPAN" PAN, PKiN, 00-901 Warszawa, Polska. | <input checked="" type="checkbox"/> MK LIBRAIRIE DU GLOBE 2 RUE DE BUCI 75006, PARIS, FRANCE. |
| <input checked="" type="checkbox"/> Librairie du Monde Entier, Rue du Midi, 162, B-1000, Bruxelles, Belgique. | <input checked="" type="checkbox"/> China National Publications Import-Export Corp., P.O.Box 88, 16 Gongti E.Road, Chaoyang Distric, Beijing, 100704, PR China. |
| <input checked="" type="checkbox"/> UNIVERSAL SUBSCRIPTION SERVICE LTD., UNIVERSAL HOUSE, 3 HURST ROAD, SIDCUP, KENT DA15 9BA, ENGLAND. | <input checked="" type="checkbox"/> Steimatzky Ltd. 11 Hakishon st., P.O.Box 1444, BNEI BRAK 51114, Israel. |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kubon & Sagner Buchexport-Import GmbH D-80328 Muenchen, Deutschland. | <input checked="" type="checkbox"/> Knizhnaia Lavka Ltd., P.O.Box 11626, Tel-Aviv, 661116, ISRAEL. |
| <input checked="" type="checkbox"/> Swets and Zeitlinger B.V., Heereweg 347, P.O.Box 830, 2160 SZ Lisse, The Netherlands. | <input checked="" type="checkbox"/> Nauka, Ltd., 2-30-19, Minami-Ikebukuro Toshima-ku, Tokyo 171 Japan. |
| <input checked="" type="checkbox"/> Martinus Nijhoff International. Periodicals Department, P.O.Box 269, 2501 AX The Hague, The Netherlands. | <input checked="" type="checkbox"/> Victor Kamkin Bookstore, Inc. 4956 Boiling Brook Parkway Rockville, MD 20852, USA. |
| <input checked="" type="checkbox"/> LEHTIMARKET OY, SUBSCRIPTION AGENCY, P.O.BOX 16, SF-00511 HELSINKI, FINLAND. | <input checked="" type="checkbox"/> C.B.D. P.O.BOX 255 PLYMPTON SOUTH AUSTRALIA 5038 AUSTRALIA |

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

Компьютерная верстка А. С. Василейский
Художественный редактор С. П. Седулина

Подписано в печать 07.09.94. Формат 84 x 108¹/₁₆. Печать офсет. Усл. печ. л. 10,08.
Усл. кр.-отт. 16,8. Тираж 1000. Заказ 556.

Всероссийское научное общество пульмонологов
Отпечатано АО «Рекламфильм»

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

**Берингер
Ингельхайм**



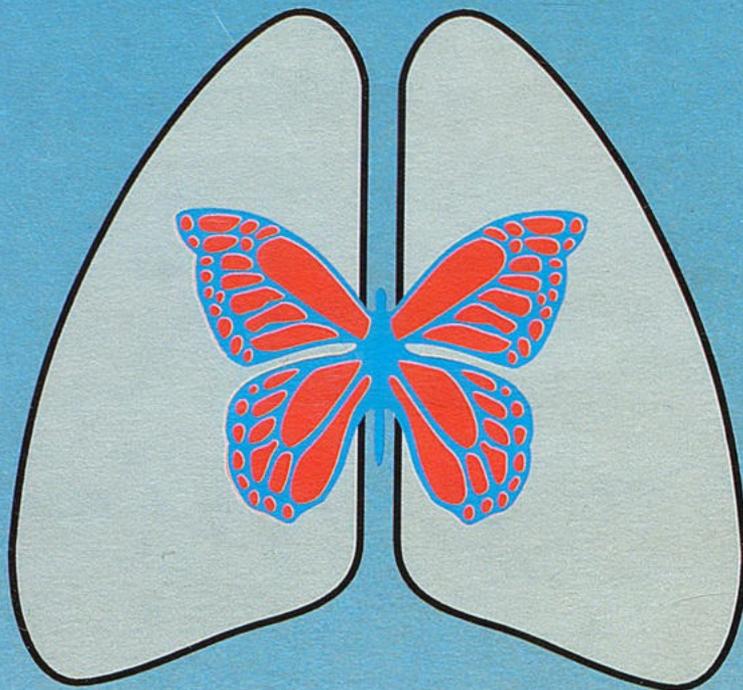
Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу

Ингакорт®

ФЛУНИЗОЛИД

Высокоэффективный кортикостероид для местной ингаляционной терапии обструктивных заболеваний дыхательных путей



Ингакорт® – хорошая эффективность

- подавляет воспаление слизистой бронхов
- снижает гиперреактивность
- облегчает течение астмы
- значительно снижает частоту приступов

**Берингер
Ингельхайм**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3 Хорошевский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу