

14.04.95

ISSN 0869-0189

ТУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'94



2
1748700



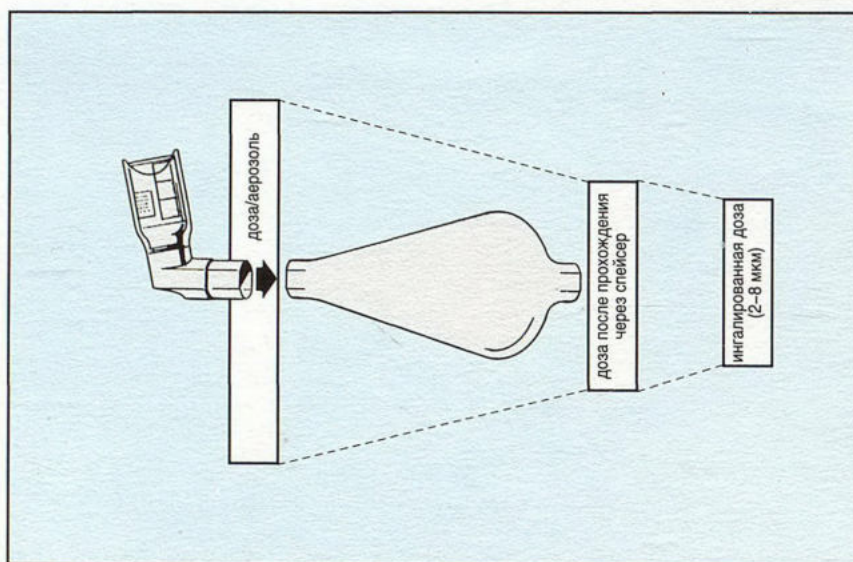
Ингакорт®

флунизолид

Совершенствование спейсеров ИНГАКОРТ

„Использование спейсера увеличивает эффективность ингаляционного применения кортикостероидов“ – сообщил профессор Nolte в журнале Dtsch. med. Wschr. 144, 1413 (1989). Это позволяет уменьшить количество аэрозоля, оседающего в полости рта и глотки и, как следствие этого, снижает риск развития нежелательных местных побочных действий, таких как молочница, охриплость. Устраняется часто встречающаяся у пациентов дискоординация между впрыскиванием ингаляционного вещества и вдохом. При этом процесс ингаляции облегчается и увеличивается количество вещества, оседающего в бронхах.

Схематическое изображение дозы, количество дозы после прохождения через спейсер и ингалированной дозы.



Необходимо совершенствование ингаляционных насадок, адаптированных для флунизолида.

Для этого необходимо уменьшение объема спейсера, так как это более удобно для пациента, и, прежде всего, позволяет оптимизировать дозу после прохождения через спейсер. При этом необходимо достичь как можно более эффективного оседания крупных частиц аэрозоля в спейсере. Для этого были исследованы спейсеры различной формы, объема и изготовленные из различных материалов. Критерием отбора подходящей формы и величины спейсера была величина частиц аэрозоля (2–8 мкм), покидающих спейсер и достигающих бронхов.

**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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'94

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

Генетические заболевания органов дыхания

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

ин — главный редактор
ригорьянц, И.С.Гущин, И.Г.Даниляк,
— зам. главного редактора,
ганов, Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов,
ников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
— ответственный секретарь,
Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев,
мелев, В.С.Щелкунов

П 48700

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), ГОРБЕНКО П.П. (Санкт-Петербург), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), КОРКИНА Л.Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРАЧЕВ А.Г. (Москва), НЕСТЕРОВСКИЙ Я.И. (Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л.К. (Москва), СЕДОВ К.Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г.И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул), УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула), ШНИПАС П.А. (Каунас), ШУЛУТКО М.Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллинн)

Журнал выпускается при поддержке фирмы "Boehringer Ingelheim" (Австрия)

Адрес редакции:

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

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1748700

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Капранов Н.И. Современные проблемы и достижения в области изучения муковисцидоза в России. 6

Обзоры

- Чучалин А.Г., Воронина Л.М., Кронина Л.А., Самсонова М.В. Муковисцидоз у взрослых: этиология, патогенез, перспективы лечения. 17
 Желенина Л.А., Гембицкая Т.Е. Современные подходы к лечению инфекционного процесса при муковисцидозе (Обзор литературы). 23
 Шабалова Л.А. Антимикробная терапия при муковисцидозе у детей. 27

Лекции

- Гинтер Е.К., Петрова Н.В. Генетика муковисцидоза. 33
 Рославцева Е.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Ладодо К.С., Гришина Г.О. Диетотерапия и заместительная ферментотерапия при муковисцидозе. 37

Оригинальные исследования

- Мхеидзе М.О., Ивчик Т.В., Кокосов А.Н., Фридлянд А.К. Генетические маркеры и болезни органов дыхания. 42
 Самильчук Е.И., Чучалин А.Г. Гетерозиготность по мутации $\Delta F508$ гена муковисцидоза среди больных с хронической обструктивной патологией органов дыхания. 47
 Гайдашев Э.А., Новиков В.Н. Объективные критерии диагностики врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей. 51
 Исаков В.А., Цыбалова Л.М., Жербина Л.А., Шаманова М.Г., Чепик Е.Б. Генетические маркеры крови у больных гриппом и ОРЗ, осложненных пневмониями. 54
 Лешукович Ю.В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм хронических неспецифических заболеваний легких у взрослых. 57
 Макаров В.М. Распространенность хронического бронхита, бронхиальной астмы в климато-географических условиях Якутии. 62
 Ляшенко Н.И., Усенко Ю.Д., Хвастухин М.Ю., Чайковский И.А. Применение спектрального анализа ЭКГ к проблеме диагностики гипертрофии правого предсердия при ХНЗЛ. 65
 Маркелов Ю.М., Ремизов Ю.Б. Легочная гипертензия и регионарные функции легких у больных бронхиальной астмой. 69
 Пашкова Т.Л., Черняев А.Л., Черняк А.В., Михалева Л.М., Бичев А.А. Динамика сывороточного миоглобина у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом в процессе лечения. 71
 Савченко А.П., Данияров Б.С., Самко А.Н., Григорьянц Р.А., Наумов В.Г., Беленков Ю.Н. Соотношение изменений гемодинамики малого круга кровообращения и сократимости желудочков сердца у больных с дилатационной кардиомиопатией. 74
 Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В. Динамика популяции мышечных клеток воздухоносных путей при изменении функциональной нагрузки легких. 76

Заметки из практики

- Чучалин А.Г., Кронина Л.А., Воронина Л.М., Самильчук Е.И. Случай сочетания муковисцидоза с дефицитом альфа-1-антитрипсина. 82

CONTENTS

Editorial column

Editorials

- Kapranov N.I. Modern problems and achievements in cystic fibrosis studies domain in Russia

Reviews

- Chuchalin A.G., Voronina L.M., Kronina L.A., Samsonova M.V. Cystic fibrosis in adults: etiology, pathogenesis, perspectives of treatment
 Jelenina L.A., Gembitskaya T.E. Modern approaches to treatment of infectious process during cystic fibrosis (Review)
 Shabalova L.A. Antimicrobial therapy during cystic fibrosis in infants

Lectures

- Ginter E.K., Petrova N.V. The genetics of cystic fibrosis
 Roslavtseva E.A., Kashirskaya N.Y., Kapranov N.I., Ladodo K.S., Grishina G.O. Diet therapy and substitutional enzyme therapy during cystic fibrosis

Original studies

- Mheidze M.O., Ivchik T.V., Kokosov A.N., Freedland A.K. Genetic markers and chronic pulmonary diseases
 Samilchuk E.I., Chuchalin A.G. The heterozygosity of the cystic fibrosis gene on $\Delta F508$ mutation in patients with chronic obstructive pulmonary pathology
 Gaidashev E.A., Novikov V.N. Objective criteria of diagnostics of inborn anomalies and defects of bronchopulmonary system generation in infants
 Isakov V.A., Tsybalova L.M., Zherbina L.A., Shamanova M.G., Chepik Ye.B. Blood genetic markers in patients with pneumonia complicated influenza and acute respiratory disease (ARD)
 Leshukovich Y.V. The typical epidemiological characteristics of general entities of chronic nonspecific pulmonary diseases in adults
 Makarov V.M. The prevalence of chronic bronchitis and bronchial asthma in climate geographical conditions of Yakutia
 Lyashenko N.I., Usenko J.D., Hvastuhin M.Yu., Chaykovsky I.A. Right atrium hypertrophy diagnosing by means of the ECG spectral analysis during CNPD
 Markelov Y.M., Remisov Y.B. Pulmonary hypertension and regional functions of lungs in patients with bronchial asthma
 Pashkova T.L., Cherniaev A.L., Cherniack A.V., Mikhaleva L.M., Bichev A.A. The serum myoglobin dynamics in patients with bronchial asthma and chronic bronchitis during treatment
 Sauchenko A.P., Daniyarov B.S., Grigorianz R.A., Naumov V.G., Belenkov Yu.N. The relationship between the lesser blood circulation hemodynamics and the cardiac ventricles contractility in patients with dilatational cardiomyopathy
 Zashikhin A.L., Agaphonov Yu.V. The dynamics of the population of muscle cells of airways during the change of the functional load of lungs

Practical notes

- Chuchalin A.G., Kronina L.A., Voronina L.M., Samilchuk E.I. A case of combination of cystic fibrosis with alfa-1-antitrypsin deficits

<i>Черняев А.Л., Воронина Л.М.</i> Клинико-морфологические особенности муковисцидоза взрослого.	85	<i>Cherniajev A.L., Voronina L.M.</i> Clinical morphological features of cystic fibrosis in adults	
<i>Дворецкий Л.И., Агеев А.Т., Аксук З.Н.</i> Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс как проявление синдрома Марфана	88	<i>Dvoretzkiy L.I., Ageev A.T., Aksuk Z.N.</i> Recidiving spontaneous pneumothorax as Marphan syndrome revelation	
Юбилейные даты		Anniversaries	
Юрий Михайлович Лопухин. К 70-летию со дня рождения. . . .	91	Y.M.Lopukhin. The 70th anniversary of birth	
Самооценка профессиональной подготовки врача-пульмонолога		Self-estimation for professional fitness for pulmonologist	
Хроника. Информация		Current events. Information	
Протокол заседания пульмонологической секции МГНОТ от 21 июня 1994 г.	96	The protocol of the conference of pulmonologic section of MCSST, 21 june 1994	

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

Значительный вклад наследственных факторов в развитие хронических неспецифических заболеваний легких, в том числе у взрослых пациентов, в настоящее время не вызывает сомнения. Так, классическим стало представление о роли наследственного дефицита альфа-1-антитрипсина в развитии первичной эмфиземы легких. Углубленное изучение данной проблемы позволило прийти к выводу о том, что большое значение в формировании эмфиземы легких (как первичной, так и вторичной) принадлежит не только абсолютной степени активности ингибиторов протеолиза, но и соотношению активности ингибиторного пула, с одной стороны, и протеолитической активности, с другой.

В настоящее время установлено значение в развитии хронического гнойного бронхита с формированием бронхоэктазов таких конкретных генетических факторов, как первичная цилиарная дискинезия (синдром Зиверта—Картагенера), муковисцидоз, первичные иммунодефициты (в частности, общий переменный иммунодефицит). Это позволяет в каждом отдельном случае проводить обоснованное патогенетическое лечение в зависимости от конкретной причины заболевания.

В последние годы мировая научная общественность и практические врачи находятся под впечатлением научного прорыва, связанного с расшифровкой гена муковисцидоза. Установлен выраженный генетический полиморфизм муковисцидозного гена — помимо широко распространенной мутации $\Delta F508$ в настоящее время идентифицировано более 350 других вариантов, однако только часть из них оказалась клинически значимой. В связи с появлением возможности более широкого применения метода ДНК-диагностики стало возможным уточнить вопрос о роли гетерозиготного носительства гена муковисцидоза в развитии ХОЗЛ. Данному вопросу посвящена публикуемая в номере статья Е.И.Самильчук и А.Г.Чучалина.

Различным аспектам диагностики, патогенеза, перспективам лечения муковисцидоза, а также других наследственных заболеваний посвящен ряд публикаций настоящего номера журнала. Мы надеемся, что знакомство с этими материалами будет полезным практическим врачам для оптимизации диагностики и лечения, в частности больных муковисцидозом, а также будет способствовать дальнейшему углубленному изучению роли генетических факторов в пульмонологии.

*Зам. главного редактора журнала
профессор Н.А.Дидковский.*

Н.И. Капранов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА В РОССИИ

Медико-генетический научный центр РАМН

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственно обусловленное заболевание с ранней манифестацией и тяжелым течением продолжает привлекать внимание многих педиатров, терапевтов, пульмонологов, гастроэнтерологов, генетиков, социологов, психологов, усилия которых объединяет международная ассоциация по МВ (ICFA). Эта болезнь остается важной медико-социальной проблемой индустриальных держав, где заметен рост больных МВ всех возрастов. Благодаря ранней диагностике и совершенствованию лечебно-реабилитационных мероприятий, средняя продолжительность жизни этих больных увеличивается. Так, в 1940 г. она равнялась 2 годам, в 1970 г. — 15, в 1991 г. — 31 году. В нашей стране она составляет в настоящее время около 14 лет [13].

Ежегодно в мире рождается более 45 000, в США — 2000, во Франции, Англии, Германии — от 500 до 800, в России — 750, в Москве — более 50 больных МВ. К 2000 г. в России их число превысит 35 000, в странах СНГ — 75 000, в США — 100 000, при этом 54 000 из них составят взрослые. Частота гетерозиготных носителей гена МВ равняется 2—5%, в России насчитывается их более 8 млн., в СНГ — 15 млн., в США — 12,5 млн., в мире — более 275 млн. человек.

МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Если оба родителя — носители гена (гетерозиготы), то риск рождения в семье больного МВ составляет 25%; если один из родителей болен МВ, а второй — носитель гена, то половина их потомства окажется больными, а вторая половина — гетерозиготами; если один родитель болен МВ, а второй имеет неизвестный генетический статус, то риск рождения больного МВ — 1/40. Следовательно, родственники семьи, где был или есть больной МВ, входят в группу повышенного риска и подлежат ДНК-обследованию.

В 1989 г. был изолирован ген МВ, а затем расшифрована его структура: он содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й аутосомы. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка (условно названного МВТР — трансмембранный регулятор МВ, или CFTR английских авторов).

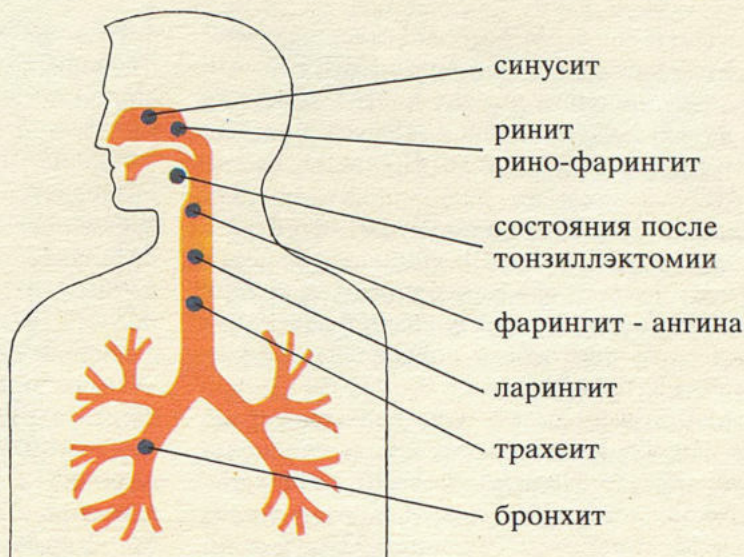
Идентификация, клонирование и секвенирование гена МВ открывает ряд перспектив в решении данной проблемы. Во-первых, появилась возможность установления частоты как основной $\Delta F508$ (дельта эф 508 делеция), так и других мажорных мутаций в разных популяциях и в России в целом. Это важно для планирования организационно-методических мероприятий, изучения связи генетической детерминированности клинического полиморфизма болезни и вариантов течения МВ. Во-вторых, открывается перспектива уточнения сложных звеньев патогенеза нарушений жизненно важных органов и систем. В-третьих, генетические методы помогут в ранней и дифференциальной диагностике МВ. Это позволит проводить адекватное и своевременное лечение больных. В-четвертых, генетическое обследование поможет проводить эффективную дородовую диагностику МВ плода в информативных семьях и в значительной их части даст шанс иметь здорового ребенка. В-пятых, становится реальной генная терапия МВ.

В настоящее время установлено, что $\Delta F508$ мутация варьирует от 80 до 88% в популяциях северных стран (Дания, Нидерланды, страны Скандинавии), где начат массовый скрининг [1,12], до 25—30% в южных (Турция, Италия, Саудовская Аравия), где скрининг мало оправдан.

Наши исследования 179 больных в возрасте от 2 месяцев до 2 лет показали, что в среднем по России $\Delta F508$ встречается в 58% случаев, при этом 61 (34%) больной оказался гомозиготой по $\Delta F508$, 86 (48%) — гетерозиготами, а 32 (18%) пациента имели неизвестные мутации. Следовательно, в России может быть несколько мажорных (более 5%) мутаций, выявление которых в разных областях республики — важная практическая задача создаваемых в настоящее время региональных центров по диагностике, лечению и реабилитации больных МВ (Архангельск, Воронеж, Екатеринбург, Калининград, Самара, Саратов). Нами совместно с доктором С. Feres (Франция) проведен мутационный скрининг и секвенс ДНК 24 больным МВ: экзоны 3, 7, 10, 11, 13а, 14а, 19 и 20, предварительные результаты которых приведены в табл.1.

БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



**Терапевтическое воздействие
на всех уровнях дыхательного тракта.**

БИОПАРОКС

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

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



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.

Частота новых мутаций среди больных МВ в странах СНГ (1992 г.)

Число больных МВ		Общее число хромосом		Мутация в 13 экзоне на 1 хромосоме		Мутация в 11 экзоне на 1 хромосоме		Мутация в 20 экзоне W1282x		Мутация в 20 экзоне W1282R	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
24	100	48	100	7	14	1	2	2	4	2	4

Выяснению патогенеза МВ способствовало установление характера патологического белка (МВТР) и его роли в водно-электролитном обмене клеток эпителия дыхательных путей, поджелудочной железы, потовых желез, печени, половых путей и др. В связи с неспособностью МВТР адекватно регулировать работу хлоридного канала (ряд авторов полагают, что МВТР и есть сам "хлоридный канал") апикальной части мембраны клетки ионы хлора накапливаются внутри нее, что значительно изменяет электрический потенциал в просвете выводных протоков и способствует повышенному уходу из просвета внутрь клетки ионов натрия. Последний выполняет, как известно, роль своеобразного насоса и "всасывает" большее количество воды в клетку. Поэтому водный компонент секретов протоков вышеуказанных органов и желез уменьшается. Это приводит к чрезмерной вязкости, застою, затруднению эвакуации секретов и вторичным изменениям в этих органах, наиболее серьезным в бронхолегочном аппарате.

Наш опыт клинического наблюдения и обследования 560 больных МВ свидетельствует о том, что в начальной стадии патологического процесса болезнь проявляется в 43% респираторным синдромом, в 12% — кишечным и в 45% — их сочетанием.

Возраст наблюдаемых нами больных составил диапазон от 17 дней до 35 лет; смешанная (легочно-кишечная) форма диагностирована у 76,5%, преимущественно легочная — у 21% и преимущественно кишечная — у 2,5% больных. Заболевание чаще всего начиналось в грудном возрасте, при этом первые симптомы поражения бронхолегочной системы отмечены до 6 мес. — у 65%, до 1 года — у 80%, до 2 лет — у 90%. У 12% детей, как уже отмечалось, заболевание началось с кишечного синдрома, включая меконияльный илеус (9%).

Бронхолегочные изменения доминируют в клинической картине, определяют ее течение и прогноз у более 90% больных МВ. При рождении дыхательные пути этих больных интактны, но уже в первые недели у значительного числа больных наблюдается кашель, чаще сухой, приступы удушья, одышка, иногда рвота. Кашель обычно усиливается ночью. Эти симптомы поражения дыхательного тракта связаны с нарушением мукоцилиарного транспорта. Сочетание гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою мокроты, прежде всего в бронхиолах и мелких бронхах. Удаление бронхиального секрета осуществляется с помощью кашля — важного, но не

всегда эффективного компенсаторного механизма. Воспалительному процессу в бронхах предшествует вирусное поражение носоглотки, гортани, трахеи, неизбежно ведущее к гибели клеток мерцательного эпителия, что открывает путь бактериальной флоре. Развивается порочный круг: обструкция—воспаление—чрезмерная секреция вязкой мокроты, при этом кашель становится постоянным, мучительным, коклюшеподобным и малопродуктивным. До сих пор неясно, почему у этих больных бронхолегочная система становится местом формирования хронического септического процесса. По-видимому, играет роль сочетание структурных изменений и нарушений бронхиальной секреции, ферментного и иммунного дефицитов, аллергических расстройств и нарушений питания. Таким образом, мукостаз и хроническая бронхиальная инфекция становятся фоном для повторных респираторных эпизодов: бронхиолитов, бронхитов, пневмоний. Катамнестические наблюдения за 236 детьми показали, что характер течения хронического бронхолегочного процесса варьирует. Наиболее типичным было постепенное начало с формированием хронического, обструктивного, гнойного бронхита (73% больных). У детей грудного возраста мы наблюдали и острое начало с развитием пневмонии, принимавшей обычно затяжное течение и рецидивирующий характер. У 18% из этих больных пневмонии носили абсцедирующий характер, что усугубляло тяжесть болезни [3].

Проведенные нами исследования показали, что у больных МВ нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижение sIgA), отмечается снижение противовирусного иммунитета, интерферонообразования, количества макрофагов и их функции ("спящие макрофаги"), снижение фагоцитарной функции лейкоцитов, особенно их микробицидного действия. Можно предположить вторичный характер изменений, хотя это требует своей расшифровки. Этими нарушениями, наряду с другими, можно объяснить более высокую частоту ОРВИ у больных МВ по сравнению с другими формами бронхолегочной патологии и частоту обострений (0,47 и 0,22 соответственно) бронхолегочного процесса [4]. Естественным следствием нарушения проходимости бронхов являются ателектазы и эмфизема. Последняя носит обычно генерализованный характер, наблюдается практически у всех больных смешанной и респираторной формами и выявляется чаще клинически, чем рентгенологически. Степень вздутия легких, как правило, нарастает в периоды обострения бронхолегочного процесса. Ателектазы

Таблица 2

Микрофлора бронхиального секрета и ее чувствительность к антибиотикам у детей, больных муковисцидозом (в процентах чувствительных штаммов)

Антибиотики	МИКРОФЛОРА				
	Стафилококк	Синегнойная палочка	Пневмококк	Клебсиелла	Proteus vulgaris
Пенициллин	—	7,9	12,9	93,6	—
Ампициллин	3,3	9,3	12,5	97,9	21,1
Оксациллин	—	60,0	—	92,3	—
Метициллин	—	61,5	—	71,1	—
Карбенициллин	67,5	—	—	—	57,1
Стрептомицин	60,7	20,0	46,7	18,2	83,3
Мономицин	5,9	—	64,6	—	66,7
Канамицин	8,7	68,2	56,6	9,1	50,0
Гентамицин	91,7	96,3	97,8	38,6	89,5
Тетрациклин	44,0	34,5	86,4	43,7	50,0
Левомецетин	14,9	37,5	95,6	—	47,6
Эритромицин	—	23,4	78,6	83,3	—
Новобиоцин	—	97,0	—	—	—
Ристомидин	4,2	—	—	—	—
Линкомицин	—	59,6	3,3	100,0	—
Полимиксин	97,4	—	—	—	76,5
Тобрамицин	83,3	83,9	95,6	—	69,2
Цефамексин	0	63,6	—	100,0	—
Цефалотин	9,1	56,5	6,4	100,0	80,0
Цефотаксим	56,0	—	—	—	—
Амикацин	100,0	100,0	100,0	0	—
Нипоцин	95,0	90	100,0	0	—
Пипрацил	97,0	30,0	100,0	50,0	—

Примечание. (—) — чувствительность не определялась.

различной протяженности и локализации наблюдались нами у 1/5 больных.

Обструктивные нарушения, которые нарастают с длительностью болезни, нередко сочетаются с рестриктивным типом дыхательной недостаточности. Газовый состав крови сдвигается в сторону гипоксемии и гиперкапнии. У относительно небольшого числа больных (29%) мы наблюдали астматический синдром, аллергический генез которого, однако, был доказан лишь у 12% [1].

Важная роль в течении хронического бронхолегочного процесса у больных МВ принадлежит бактериальной инфекции. Инфицирование происходит бронхогенным путем. Микрофлора бронхиального секрета зависит от стадии и степени тяжести болезни. Микробный пейзаж полиморфный, но доминируют золотистый гемолитический стафилококк, гемофильная и разные типы синегнойной палочки (табл.2). Хроническая колонизация *P.aeruginosa* и особенно *P.serapia* является плохим прогностическим признаком.

Больные МВ в 90% отстают в массе, а в 60% и в росте, при этом на динамику антропометрических показателей влияют тяжесть бронхолегочного процесса, степень нарушения функции поджелудочной

железы, наличие осложнений, адекватность лечения, индивидуальная активность [6].

Практически у всех больных выявляется хронический синусит, а у 1/3 больных старше 8 лет — полипы носа. Среди осложнений следует выделить хроническое легочное сердце, диагностированное нами у 55% больных (декомпенсированное — 16%), очаговый или мультилобулярный билиарный цирроз печени — у 13%, пневмо- и пиопневмоторакс — 5%, легочное (5%) и желудочное (2%) кровотечение, сахарный диабет — у 1% [5,20,21].

Ферментативная недостаточность поджелудочной железы с отсутствием всех ферментов (трипсин, липаза, амилаза) наблюдается у 80%, у 10% — диспанкреатизм и около 10% больных сохраняют функцию этой железы. Основными симптомами кишечного синдрома является метеоризм, обильный частый (4—6 раз) жирный и зловонный стул, выпадение прямой кишки. Наряду с панкреатической недостаточностью отмечена дисфункция желез тонкого кишечника, которой отводится значительная роль в развитии меконияльного илеуса новорожденных и его эквивалентов у старших больных. Меконияльный илеус считается первым и довольно грозным осложнением, наблюдаемым у 10—15% больных. Выпадение прямой кишки, наблюдаемое нами у 17% больных, обычно не требовало хирургической коррекции и проходило через 1,5—2 месяца при правильном уходе на фоне диеты и адекватных доз ферментов [9].

Довольно характерен внешний вид ребенка, больного МВ: кукольное лицо; расширенная, нередко деформированная (бочкообразная с выбуханием грудины) грудная клетка; большой, вздутый, иногда лягушачий живот (у детей грудного возраста нередко пупочная грыжа); худые конечности с “барабанными палочками” и “часовыми стеклами” концевых фаланг; сухая серовато-землистого цвета кожа с расчесами. Отмечается навязчивый до рвоты кашель с гнойной в виде комочков мокротой, иногда с прожилками крови, цианоз, одышка, сухие свистящие и влажные разнокалиберные хрипы, тахикардия, увеличенная печень, нередко и селезенка, типичный стул.

Диагноз в настоящее время базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, случаев МВ у sibсов и потового теста. В манифестной форме диагностика МВ не вызывает затруднений. Тем не менее для подтверждения МВ требуется трехкратный положительный “потовый” тест: содержание хлоридов пота выше 60 ммоль/л при навеске пота не менее 100 мг. В настоящее время в США выпускается аппарат “Макродакт” (фирма “Вескор”), позволяющий при наличии 10—15 мг пота получать абсолютно точные показатели содержания электролитов. При получении пограничных уровней (40—60 ммоль/л) необходимо прибегать к генетическому обследованию семьи. С учетом клинического полиморфизма диагностику МВ следует проводить в следующих группах “риска” (табл.3).

Безусловный интерес для ученых и специалистов, занимающихся проблемой МВ, представляет корре-

Группа риска (для дифференциальной диагностики) МВ по клиническим формам и синдромам

I. БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ:

1. Повторные и рецидивирующие пневмонии с затяжным течением
2. Абсцедирующие пневмонии, особенно у детей грудного возраста
3. Хронические пневмонии, особенно двусторонние
4. Бронхиальная астма, рефрактерная к традиционной терапии
5. Рецидивирующие бронхиты, бронхолиты, особенно с высевом *P. aeruginosa*

II. ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА:

6. Меконияльный илеус и его эквиваленты
7. Синдром нарушенного кишечного всасывания неясного генеза
8. Желтуха обструктивного типа у новорожденных с затяжным течением
9. Циррозы печени
10. Сахарный диабет
11. Гастроэзофагальный рефлюкс
12. Холелитиаз
13. Выпадение прямой кишки

III. ИЗМЕНЕНИЯ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ:

14. Нарушение роста и развития
15. Задержка полового развития
16. Мужское бесплодие
17. Полипы носа
18. Сибсы из семей с больными МВ

ления клинических форм, характера и степени нарушения отдельных органов и систем, особенностей течения МВ с характером мутации патологического гена: гомозигота по $\Delta F508$ или гетерозигота $\Delta F508$, либо сочетания неизвестных мутаций. Наши наблюдения и обследования 115 больных с разными формами болезни, вовлечением различных органов и систем, наличием тех или иных осложнений, разными уровнями электролитов пота не позволяют пока четко и односложно характеризовать гомозигот по $\Delta F508$ как наиболее тяжелую форму МВ, хотя многие зарубежные авторы указывают на это [14]. Наряду с этим, имеются сообщения о крайне тяжелом течении МВ с другими мутациями, что находит отражение и в серии наших (совместно с З.А.Хафизовой, 1992) наблюдений и исследований.

Лечение МВ — трудная задача, требующая больших моральных и физических сил, а также времени и значительных материальных затрат. По нашим расчетам в настоящее время необходимо от 35 000 до 50 000 рублей в год на одного больного в России, тогда как в США эта сумма колеблется от 5000 до 30 000 долларов. Это явилось основанием для оформления в нашей стране детям с МВ ряда льгот: бесплатное лечение в амбулаторных условиях, пособие по инвалидности, льготное получение жилой площади.

Необходимо с помощью терапевтов страны эти льготы продлить на всю жизнь больного, что, к сожалению, пока не предусмотрено законодательными актами. Более того, перечень льгот для больных МВ и их семей в современных условиях должен быть существенно расширен. Лечение на ранних стадиях болезни направлено на поддержание эффективного очищения бронхиального дерева от вязкой мокроты, борьбу с инфекцией дыхательных путей и обеспечение хорошего физического развития больного. Эффективность применения муко- и бронхолитических препаратов значительно повышается при сочетании их назначения с дыхательной гимнастикой и ЛФК, позиционным дренажем и вибромассажем грудной клетки, аутогенным дренажем и форсированной экспираторной техникой, применением маски с положительным давлением на выдохе (*PEP-mask*) и флаттера. Получены хорошие результаты санаторного лечения ("Хаджибей", г.Одесса) с применением подводного гидромассажа грудной клетки, грязевых аппликаций на грудь [7,19], а также электрофизиотерапии, в частности синусоидально-модулированных токов [11,12]. В последние годы все шире практикуются в лечебно-реабилитационных целях дозированные физические нагрузки. Они несут двойную функцию: тренирующий эффект с наращиванием мышечной массы, а также непосредственно способствуют лучшему отхождению мокроты как метод предваряющий аутогенный дренаж, позиционный дренаж, клопф-массаж и вибромассаж грудной клетки. Наши наблюдения и исследования (совместно с к.м.н. О.И.Симоновой), проведенные в трех репрезентативных группах детей, больных первичной (50 детей), вторичной (68 больных) хронической пневмонией и муковисцидозом (32 ребенка), свидетельствуют о положительном влиянии субмаксимальных физических нагрузок на тренажерах: тредмил, велоэргометр и мини-батут, а также дозированных занятий спортом на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, физическую работоспособность (*PWC 170*) и, что немаловажно, эмоциональный статус больных вышеуказанных групп [8,21]. Следовательно, больные МВ и дети с другими формами бронхолегочной патологии могут и должны заниматься физическими упражнениями и даже спортом с субмаксимальными нагрузками под строгим врачебным контролем. Особую осторожность следует соблюдать больным с признаками перегрузки правых отделов сердца (формирующееся, сформированное *cor pulmonale*). Наиболее рациональными видами спорта следует признать плавание, бег, езду на велосипеде, верховую езду, подвижные игры на воздухе.

Безусловно, антибактериальная терапия сохраняет свое важное значение, но и здесь тактика существенно изменилась. Общеизвестно, что наибольшую трудность представляют больные с хронической колонизацией синегнойной палочки (постоянный ее высев более 6 месяцев). Частота ее высева в наиболее крупных центрах по МВ в последние годы стала превышать 70—75% [16—18,22,23]. В связи с этим признано целесообразным избегать или уменьшить

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 Диффузи



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

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

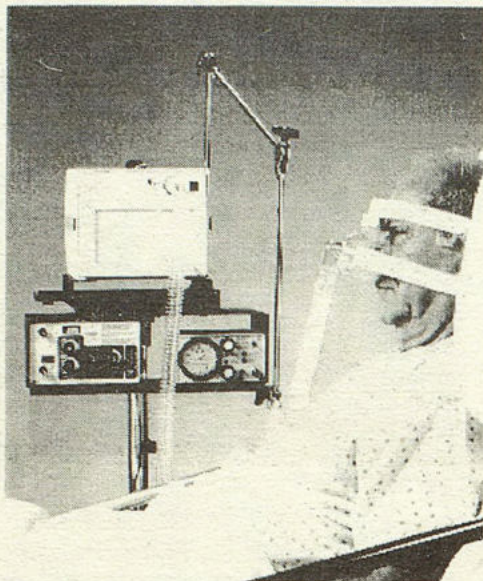
Telephone : +31 (0)30 28 97 11
Fax : +31 (0)30 28 62 44
Telex : 40795 senmed nl

 **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

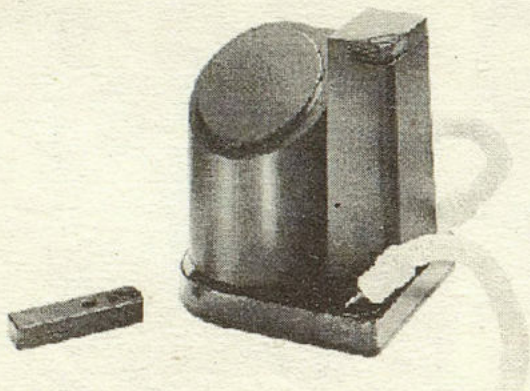


BiPAP S/T-D

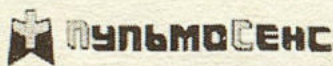


BiPAP S/T-D обеспечивает эффективную неинвазивную респираторную терапию.

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

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

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

число госпитализаций. Помимо угрозы супер- и перекрестной инфекции, колонизации синегнойными палочками (*P.aeruginosa*, *P.septica* и др.), госпитализация наносит ребенку и его семье общезвестный материальный и моральный ущерб. Поэтому в ряде стран Запада созданы специальные бригады, осуществляющие внутривенное введение антибиотиков и других необходимых медикаментов на дому [23]. Обычно проводится 2-недельный курс антисинегнойными препаратами регулярно каждые 2—3 месяца, независимо от наличия или отсутствия обострения МВ.

Наиболее эффективными при МВ с высевом стафилококка в настоящее время являются полусинтетические пенициллины (ампициллин, оксациллин, ампиокс), цефалоспорины (цефамизин, клафоран, лонгачеф, цефтазидим — фортум); при обнаружении *P.aeruginosa* — пенициллины 3—4-го поколения (азлоциллин, мезлоциллин, пипрацил); цефалоспорины (фортум, цефобид); аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, бруламицин, шизомицин, нипоцин, амикацин); хинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин). Амбулаторное лечение больных МВ облегчилось с появлением антибиотиков хинолонового ряда в виде таблетированных форм для приема внутрь [18,23]. Наш небольшой собственный опыт (23 больных в возрасте от 6—18 лет) применения ципрофлоксацина (ципробай) в виде курсов в течение двух недель в домашних условиях с контролем в дневном стационаре убеждает в целесообразности подобной формы терапии, его исключительной эффективности (экономический и психологический эффекты, исключение супер- и перекрестной инфекции). Дозы перечисленных выше препаратов мы даем максимальные. Иногда прибегаем к комбинациям антибиотиков и методов их введения (внутривенный, внутримышечный, внутрь, в ингаляциях). Проведенные американскими учеными исследования по токсическому влиянию аминогликозидов, в частности гентамицина, при ингаляционном пути введения показали возможность увеличения суточной дозы в десятки раз. При этом допускается однократное ее введение утром или вечером. Ингаляциям антибиотиков сейчас вновь уделяется большое внимание не только со стороны врачей и ученых, но и родителей, имеющих большой опыт в нашей стране. Учитывая повышенный риск перекрестной инфекции и особенно инфицирования *P.aeruginosa*, в США и странах Западной Европы практикуют госпитализации больных, высевающих *P.aeruginosa*, отдельно от больных без нее. Это, по данным проф. Н.Хойби (Дания), снизило частоту высева *P.aeruginosa* в последние годы в Дании в 4—5 раз [21].

Существенному пересмотру подвергнута в последнее время и строгость диеты для больных МВ в плане ограничения потребления жира. В настоящее время не только не рекомендуют ограничивать жиры, а наоборот повышают их содержание, в основном за счет жиров растительного происхождения. Последние богаты ненасыщенными жирными кислотами. При этом совершенно необходимо значительно повысить дозы заместительных ферментов поджелудочной железы

(панкреатин и его аналоги). Желательно применение современных микросферических форм ферментов типа “Креон”, “Панкреаза”, “Пролипаза”, “Панзитрат”, “Зимаза” и др. Особенностью этих форм ферментов, производимых ведущими фирмами США (*Me Neil-Pharm*) и ФРГ (*Kali-Chemie*) является то, что последние в виде гранул размером 1,4 мм заключены в кислотоустойчивую оболочку и покрыты капсулой, растворяющейся в двенадцатиперстной кишке. Эффективность этих форм в 4—5 раз превышает общеизвестные (типа панкреатин, панкурмен, трифермент, панзинорм и т.д.). Наш опыт применения микросферических форм ферментов (“Креон”, “Панзитрат”, “Зимаза”) у 45 больных доказал не только их высокую эффективность, но и необходимость собственного производства либо закупки этих препаратов [9].

Суточная доза ферментов, подбираемых индивидуально, распределяется по числу приемов пищи, а также зависит от ее характера и объема. Лучше принимать пищу чаще (4—5 раз) и малыми порциями. Иногда допускается дополнительное ночное кормление даже детям старшего возраста. В условиях отсутствия микросферических форм ферментов и недостаточной эффективности средних и особенно высоких (более 10 г в сутки) доз обычных ферментов необходимо назначать препараты, снижающие кислотность желудочного сока (циметидин, ранитидин, бикарбонат натрия). Необходимо помнить о повышенной потребности больных МВ в поваренной соли — от 1 до 5 г дополнительно, в связи с повышенной потерей электролитов с потом. При развитии осложнений (легочно-сердечный синдром, цирроз печени) диета требует соответствующей коррекции.

В последние 5 лет мы с успехом стали применять глюкокортикоиды, которые оказывают наибольший эффект у детей раннего возраста с клиникой выраженной бронхиальной обструкции [20]. В настоящее время пролонгированные (до 4 лет) альтернирующие курсы преднизолона получают около 50 больных в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. В результате больные этой группы реже болеют ОРВИ и дают обострения хронического бронхолегочного процесса, лучше физически развиваются, имеют более высокие показатели функции внешнего дыхания. Исследования продолжаются и требуют тщательного анализа прежде чем можно будет рекомендовать гормонотерапию в широкую медицинскую практику. Однако уже теперь можно сказать, что среднесуточные дозы преднизолона не должны превышать 0,4—0,5 мг/кг массы, при этом вся доза принимается однократно утром, через день [21].

Реабилитация 110 больных с разными формами и степенью тяжести в возрасте от 2 до 16 лет в условиях специализированного санатория “Хаджибей” (г.Одесса, исследования проводились совместно с кафедрой педиатрии Одесского мединститута — зав. кафедрой проф. Б.Я.Резник) показала рациональность направления в подобные санатории больных с легким течением (50—60 баллов по шкале Швахмана—Брасфильда) или среднетяжелым (41—55 баллов).

При диспансерном наблюдении целесообразно проводить периодическую оценку состояния больного, эффективности амбулаторного лечения, для чего достаточны рутинные методы обследования и сведения, сообщаемые родителями о характере кашля, количестве отделяемой мокроты и ее характере, динамике веса и роста, аппетите, двигательной активности больного, частоте и характере стула. Вопрос о периодичности визитов к участковому педиатру поликлиники и специалисту МВ центра решается индивидуально, но рекомендуется посещение не реже 1 раза в 3 месяца, при этом необходимо проводить минимум исследований: антропометрия, анализ мокроты на флору и ее чувствительность к антибиотикам, ФВД и газы крови, анализ крови и мочи, копрограмма. Биохимические исследования, ЭхоКГ и эхографию печени, желчного пузыря, иммунологические тесты следует проводить по показаниям, обычно не чаще 1 раза в год.

Перед семьей больного МВ встает ряд медико-социальных вопросов. Мы считаем правильным и проводим внеочередную госпитализацию больного при обострении, как правило с матерью (в исключительных случаях с отцом), которая не только ухаживает за больным, но и активно участвует в лечебном процессе: ингаляции антибиотиков, муко- и бронхолитиков, дача заместительных ферментов в адекватных дозах, подбираемых лечащим врачом, ЛФК, физические нагрузки, лечебный массаж, позиционный дренаж с вибро- или клопфмассажем грудной клетки и др.

Особую проблему представляет развитие личности больного, процесс социализации которого часто затруднен из-за большей опасности инфицирования, особенно ОРВИ, в детских коллективах. Проведенные нами исследования и данные литературы свидетельствуют, что у больных МВ нарушена гуморальная система местного иммунитета (снижение сывороточного IgA), снижены противовирусный иммунитет, интерферонообразование, а также количество макрофагов и их функция ("спящие" макрофаги), понижена фагоцитарная функция лейкоцитов, особенно их микробицидное действие [2,6,10]. Поэтому помещение детей, больных МВ, в дошкольные детские учреждения не показано. Большая часть этих больных успешно посещают школу, поэтому врач, курирующий ее, должен быть четко ориентирован в отношении сути болезни, чтобы осуществить адекватное наблюдение за больным с целью выработки оптимального режима посещения школы с предоставлением, обычно, дополнительного выходного в середине недели, сокращением учебного дня и отдельных уроков. Больные МВ освобождаются от сдачи экзаменов, а при тяжелом состоянии подлежат обучению на дому. У части больных в коллективах может развиваться чувство неполноценности из-за кашля, иногда с обильной, гнойной, дурно пахнущей мокротой, из-за невозможности участвовать наравне со сверстниками в играх, соревнованиях и т.д. С другой стороны, дети, лишенные общения со сверстниками, нередко становятся раздражительными, недовольными, асоциальными и даже антисоциальными. Поэтому в ряде стран Запада созданы клубы для

больных МВ и их родителей, в Англии выпускается специальный журнал "*CF News*", патроном которого является принцесса Александра. Опыт работы этих клубов оценивается исключительно высоко. Больного МВ и родителей необходимо подбадривать, укреплять веру в себя, приобщать к коллективу сверстников, умело (иногда с привлечением психолога) направляя энергию больного на те виды физической и умственной деятельности, выполняя которые он не будет себя чувствовать неполноценным. Можно надеяться, что функционирующие в нашей стране фонды: Детский фонд, Фонд милосердия, Фонд инвалидов, Культурная инициатива и др. будут на высоте в осуществлении прекрасных лозунгов, провозглашенных ими, в частности в ряде телемарафонов. Опыт ряда стран убеждает в возможности и необходимости этой работы. Современная диагностика, адекватная терапия и медико-социальная реабилитация на всех этапах диспансерного наблюдения больных МВ ведут к постоянному увеличению средней продолжительности их жизни, которая, как сказано выше, в экономически развитых странах равняется 31 году, а в России — около 14 лет. Это ставит перед больным и его семьей вопрос о профориентации. Выбор профессии следует решать совместно с лечащим врачом, социальным работником с участием психолога. Являясь относительно новой проблемой для нашей страны, МВ тем не менее нашел отражение в медико-социальном законодательстве (приказы минздрава о льготном предоставлении жилплощади, об инвалидности больных МВ, об их бесплатном лечении в амбулаторных условиях). В настоящее время создается система центров МВ в России, организована ассоциация родителей, больных МВ взрослых и врачей. Однако предстоит еще многое сделать, чтобы поднять уровень медико-социальной помощи этим больным и их семьям до уровня индустриально развитых стран мира.

Открытие гена муковисцидоза воодушевило ученых США, Канады, Англии на поиски методов генной терапии МВ. Получены первые результаты в условиях лабораторий с использованием адено- и ретровирусов, в которые вводится "нормальный CFTR". Есть сведения (персональные сообщения К. Olek, 03.92 г. и D. Kaznelson, 06.92 г.) о планируемом клиническом опыте на 2 добровольцах, больных МВ, по генной коррекции указанным методом. Наряду с генетическими методами успешно испытываются в условиях клиники некоторые перспективные лекарственные средства: рекомбинантный α_1 -антитрипсин как протектор эндо- и экзогенной эластазы, амилорид и рекомбинантная человеческая ДНА-за с целью быстрого и эффективного разжижения мокроты. Наконец, в ряде стран (Англия, Франция, Канада, Австралия и др.) успешно осуществляются в настоящее время трансплантации сердца и легких у больных МВ в стадии декомпенсации, а также печени (Франция, Израиль) при циррозе в стадии декомпенсации. Хотя большая часть оперированных больных погибла, некоторые живут более 5 лет, успешно учатся в колледжах, работают и ведут удовлетворительный образ жизни.

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



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.



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

Несмотря на очевидные успехи, в решении проблемы МВ в России остается много вопросов, еще требующих своего разрешения: необходимо завершить создание 6 региональных центров: обеспечить Московский, С-Петербургский и региональные центры жизненно необходимыми медикаментами, диагностическим и реабилитационным оборудованием; совершенствовать и расширять ДНК-диагностику среди вновь выявляемых семей и осуществлять антенатальную диагностику в перспективных семьях; провести региональные исследования по частоте муковисцидоза методом IRT среди новорожденных с последующим контролем потовым тестом, а при необходимости и ДНК-исследованием; продлить льготы, которые имеют дети, больные МВ, на все возрасты и добиваться расширения льгот данному контингенту больных.

Только успешное решение вышеуказанных неотложных задач позволит нашей стране быть в ряду тех, которые поставили целью решить проблему МВ к 2000 году.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г., Ширяева И.С., Капранов Н.И. // *Вопр. охр.мат.*— 1972.— № 3.— С.56—58.
2. Бадриашвили Н.Р., Квачадзе И.М., Капранов Н.И. // *Там же.*— 1987.— № 2.— С.25—26.
3. Капранов Н.И. // *Вестн. АМН СССР.*— 1985.— № 6.— С.49—55.
4. Капранов Н.И. Течение и исход муковисцидоза у детей при современных методах лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1987.
5. Капранов Н.И., Симонова О.И., Примбетов К. // *Педиатрия.*— 1989.— № 7.— С.65—70.
6. Михайлова З.М., Михеева Г.А., Добровольская Р.А. // *Иммунология.*— 1983.— № 4.— С.71—76.
7. Рачинский С.В., Резник Б.Я., Капранов Н.И. // *Вопр. курортол.*— 1988.— № 3.— С.58—59.
8. Симонова О.И. Дифференцированные лечебно-реабилитационные комплексы у детей, больных хронической пневмонией и муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
9. Смирнова Е.Ю., Белоусов Ю.Б., Капранов Н.И. // *Всероссийский съезд педиатров и акушеров-гинекологов, 1-й: Тезисы докладов.*— Челябинск, 1992.— С.294.
10. Турина И.Е., Михеева Г.А. // *Вопр. охр. мат.*— 1986.— № 9.— С.31—33.
11. Хан М.А., Капранов Н.И. // *Научно-практическая конф. "Санаторно-курортное лечение детей больных хроническими бронхо-легочными заболеваниями": Тезисы докладов.*— Хабаровск, 1988.— С.54.
12. Ширяева И.С., Капранов Н.И. // *Вопр. охр. мат.*— 1987.— № 2.— С.25—26.
13. Boat T., Welsh M., Beandef A. Cysticfibrosis.— New York, 1989.
14. Cystic Fibrosis // *Am. J. Hum. Genet.*— 1990.— Vol.47.— P.354—359.
15. Cristal R.G. // *Am. J. Med.*— 1992.— Vol.92.— Suppl.A.— P.44—52.
16. Hoiby N. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1982.— Suppl.301.— P.33—54.
17. Hoiby N., Koch C. // *Thorax.*— 1990.— Vol.45.— P.881—884.
18. Hoiby N., Pedersen S., Doring G. Pseudomonas aeruginosa infection.— Basel: Karger, 1989.
19. Kapranov N.I. // *International Symposium on Pediatric Pulmonologist: Abstracts.*— Warszawa, 1987.— P.6.
20. Kapranov N.I., Moin D.M. // *European Working Group on Cystic Fibrosis. Annual International Meeting, 18-th: Abstracts.*— Dublin, 1992.— № 415.
21. Kapranov N.I. // *Joint WHO / ICFMA Meeting on the Control of Cystic Fibrosis: Abstracts.*— Washington, 1992.— № 291.
22. Pedersen S., Hoiby N., Espersen F. // *Antibiot. Chemother.*— 1991.— Vol.44.— P.3—11.
23. Soper D. // *UK Adult Cystic Fibrosis Association Conference.*— Edinburgh, 1989.— P.8—10.

Поступила 23.04.93.

А.Г.Чучалин, Л.М.Воронина, Л.А.Кренина, М.В.Самсонова

МУКОВИСЦИДОЗ У ВЗРОСЛЫХ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое наследственное заболевание аутосомно-рецессивного типа, вызываемое мутацией гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы в области q 31—q 32, проявляющееся системным поражением экзокринных желез и требующее лечения в течение всей жизни больного [2,11,13,26,32,44,68].

Впервые клинически МВ был описан в 1936 г. G.Fanconi et al. как врожденное заболевание поджелудочной железы в сочетании с бронхоэктазами [44]. Морфологическое описание МВ было сделано D.Andersen в 1938 г., которая впервые ввела понятие “кистозный фиброз поджелудочной железы” [17]. В 1945 г. S.Farber, указывая на системный характер поражения экзокринных желез при данной нозологической форме, обозначил ее как муковисцидоз [44]. Высокая (до 80%) смертность детей, больных МВ, выдвинула задачу ранней диагностики и лечения данного заболевания. В 1953 г. было доказано, что для больных МВ характерна чрезмерная потеря электролитов с потом, что затем стало использоваться для диагностики заболевания. Диагностическим критерием МВ в настоящее время является определение повышенной концентрации ионов натрия и хлора в потовой жидкости свыше 70 ммоль/л [13,49]. Дальнейшее изучение этого феномена выявило нарушение транспорта ионов хлора в потовых протоках, а также дисбаланс электролитного состава слюнных и бронхиальных желез [25]. Эти исследования были дополнены поисками диагностических критериев, позволяющих выявить заболевание в пренатальном периоде [10]. Прогностическим признаком появления ребенка, страдающего МВ, стало повышение протеазной активности амниотической жидкости [24]. Начиная с 1978 г., начался интенсивный поиск мутантного гена, который завершился в 1989 г. его идентификацией, что позволило подтвердить наследственный характер МВ [5]. В настоящее время выявлено более 300 мутаций гена МВ. Наиболее часто выявляются $\Delta F508$, G542X, G551D, R553X, W1282X, W1303K. Самой распространенной, мажорной мутацией гена МВ является делеция трех нуклеотидов, кодирующих аминокислоту — фенил-

аланин в 508-й позиции от N-конца белковой молекулы [32,48]. Мутация $\Delta F508$ встречается у 70—80% больных МВ, проживающих в странах северной Европы, и с меньшей частотой (48—63%) у лиц в южных регионах [71]. Выделяют “мягкие” и “жесткие” мутации. К “мягким” относят R117H, R334W, R347P, A445E, R574H, к “жестким” — $\Delta F508$, дельта 1507, O493X, G542X, R553X, W1282X и другие [12]. Частота заболевания МВ в настоящее время колеблется от 1:1800 (Франция) до 1:17 000 (США), среди негров составляя в среднем 1:2500 [2,8,68]. В Европейской части России в настоящее время частота заболеваемости МВ составляет 1:2000 — 1:5000 [9,13]. Под медицинским наблюдением находятся 1 600 больных МВ, из них взрослых — около 80. Генетическое исследование, проведенное у 182 больных МВ в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, выявило делецию гена $\Delta F508$ в 34% в гомозиготном состоянии, в 48% — в гетерозиготном состоянии или у компаундов. В 18% наблюдений выявлялись две не известные в настоящее время мутации [12].

Как правило, патогенез МВ трактуют исходя из дефекта гена МВ, который кодирует белок, участвующий в регуляции транспорта ионов хлора через апикальную мембрану эпителиальных клеток и приводящего к почти полному отсутствию секреции хлоридов эпителием экзокринных желез [25]. Ген МВ экспрессируется в основном в клетках эпителия. Наиболее высокие уровни транскрибируемой с гена МВ РНК были найдены в поджелудочной, слюнных и потовых железах, а также в кишечнике и репродуктивных органах [26]. Изучение клеточной локализации самого белкового продукта трансмембранного регулятора МВ (ТРМВ) с помощью моноклональных гипериммунных сывороток и моноклональных антител к ТРМВ показало практически полное отсутствие его в клетках респираторного эпителия. Носителем белка в органах дыхания являются железы подслизистого слоя, продуцирующие характерный для МВ вязкий секрет [24,56]. Реакция фосфорилирования была исследована методом электрофореза в двухмерном геле постмикросомальных супернатантных фракций 32 P-меченых клеток. В

настоящее время предложены две гипотезы, объясняющие каким образом делеция F508 белка ТРМВ приводит к нарушению регуляции транспорта ионов. Учитывая тот факт, что ТРМВ должен быть фосфорилирован прежде, чем он сможет вызвать увеличение проницаемости для ионов хлора, мутации ТРМВ могут нарушать способность белка подвергаться фосфорилированию или оказывать отрицательное влияние на функцию всего фосфорилированного белка [31]. Отмечаемое при МВ резкое увеличение скорости абсорбции ионов натрия также влияет на физические свойства бронхиального секрета, повышая его вязкость [25]. Электрофизиологические исследования нативного бронхиального эпителия и культуры клеток выявили наличие регулируемых нейрогуморальными механизмами хлоридных каналов у больных МВ, которые, однако, не обладают способностью к активации β -адреномиметиками, хотя ацетилхолининдуцируемая секреция у этих пациентов нормальна. Такой дефект не связан также и с цАМФ, поскольку, в отличие от нормы, выделенная вследствие фосфорилирования белков-мишеней каталитическая субъединица цАМФ зависимой протеиназы в синергии с АТФ не приводит к открытию хлорных каналов, хотя содержание цАМФ в клетках больных МВ остается нормальным [31]. Показано, что при МВ, как и в норме, к открытию хлорных каналов может привести деполяризация клеточных мембран, клеточная перфузия или введение кальция-ионофора А23187 [32]. Другие исследования в этой области выявили стимуляцию ионного транспорта эпителиальными клетками респираторного тракта путем активации цАМФ и кальцийзависимых путей [56]. Хотя роль межклеточного цАМФ и ионов кальция в регуляции ионного транспорта недостаточно известна, некоторые исследования подтверждают тот факт, что он зависит от цАМФ и кальцийзависимой протеин-фосфорилазной реакции. В совокупности эти исследования позволяют предположить, что хлорные каналы при МВ тонически ингибированы и, следовательно, необходимо искать другие регуляторные механизмы воздействия на них. Выявлен также второй возможный патофизиологический дефект при МВ, заключающийся в усиленном образовании сульфатов из различных гликоконъюгатов, включая муциноподобные молекулы, протеогликаны, а также гликоконъюгаты, расположенные на поверхности клеток. Этот механизм может включать в себя нарушение ионного транспорта, приводящее к увеличению размеров сульфатных пор на эпителиальных клетках, и снижение сульфатной активности, обуславливающее нарушение регуляторных процессов. Повышенное образование сульфатов может приводить к повышению молекулярной массы гликоконъюгатов с повышенным содержанием сульфатов и, как следствие, усилению вязкости бронхиального секрета. Кроме того, повышение кислотных свойств гликоконъюгатов, расположенных на поверхности клеток, может нарушать клеточные соединения [51]. Выявленные биохимические изменения являются одной из закономерных патофизиологических основ нарушения мукоцилиарного клиренса и стабильности клеточных

соединений при МВ и обуславливают бактериальную колонизацию с последующим развитием хронического прогрессирующего инфекционного процесса в легких [14,20,21,28]. К сожалению, мы очень мало знаем о том, какие факторы приводят к привлечению и колонизации у больных МВ наиболее часто встречающихся при данной патологии бактерий, а именно *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa*, но эта особая подверженность органов дыхания к этим микроорганизмам подтверждена [14,60]. В экспериментах "in vitro" показано, что матрикс, окружающий бактерии, взаимодействует с моноклональными антителами к слизи, в связи с чем увеличенное образование слизистого секрета при МВ может играть решающую роль при колонизации *Ps.aeruginosa* на ресничках респираторного эпителия [28,51]. Большинство авторов считают, что у больных МВ покрывающий эпителий вязкий секрет при уже произошедшей колонизации сохраняет микроколонии и может способствовать адгезии микроорганизмов и препятствовать фагоцитозу [19]. Персистенция в легких *Ps.aeruginosa* происходит, как правило, при наличии иммунного дефекта, однако клинические исследования показали, что первичного системного иммунодефицита у больных МВ нет [20]. Возможно, определяющую роль в порочном цикле хронического воспаления при МВ играют местные факторы, предотвращающие искоренение инфекции и включающие, кроме биохимических дефектов бронхиального секрета, продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Среди этих продуктов бактерий, секретиремых, в частности, *Ps.aeruginosa*, известен ряд протеолитических ферментов, таких как потенциальный эндотоксин А. Это высокомолекулярное вещество вызывает иммунный ответ и, в результате, нейтрализуется. Напротив, низкомолекулярные вещества (феназин-пигменты, пиоцикнин) не обнаруживаются макроорганизмом и способны ингибировать активацию лимфоцитов и снижать скорость биения ресничек цилиндрического эпителия. Ингибция Т-лимфоцитов ведет за собой снижение продукции лимфолейкинов, таких как интерферон, который необходим для стимуляции альвеолярных макрофагов и может быть причиной их "полного покоя" при МВ [20,29]. В результате создаются благоприятные условия для персистенции бактерий и выработки ими хемоаттрактантов, привлекающих нейтрофилы. Кроме того, поврежденные эпителиальные клетки могут являться рецепторами для бактериальной адгезии, которая играет ведущую роль в хронизации воспаления в легких [39,61]. По мере прогрессирования заболевания доля нейтрофилов в бронхоальвеолярном пространстве нарастает. Происходит активный фагоцитоз нейтрофилами *Ps.aeruginosa*, который, однако, не является завершенным [29]. Известно, что нейтрофилы имеют гранулы, содержащие протеинкиназы, в том числе эластазы и катепсины. Ингибиторы физиологических протеинкиназ, таких как α_1 -антитрипсин, могут быть инактивированы энзимами *Ps.aeruginosa* до того, как бактерия будет нейтра-

лизована [60]. Исследования R.B.Fick et al. доказали, что нейтрофильная эластаза расщепляет Fc-фрагмент IgG, являющегося анти-*Ps.aeruginosa* Ab фактором в легких, лишая его тем самым эффективной функции. Этот фермент способен препятствовать комплемент-зависимому опсонифагоцитозу и уничтожению синегнойной палочки нейтрофильными лейкоцитами [40]. Показано также, что анти-*Ps.aeruginosa* Ab фактор у больных МВ не является опсоном и даже ингибирует нейтрофильный фагоцитоз "in vitro" [58]. У большинства больных МВ высокий уровень IgG определяет ухудшение прогноза заболевания [1]. K.C.Meyer et al. выявили прямую корреляционную зависимость между активностью нейтрофильной эластазы, выделенной из бронхиального секрета, и степенью бронхиальной обструкции [53]. Таким образом, продуцируемые нейтрофилами вещества могут привести к нарушению локального иммунного ответа и способны непосредственно повреждать легочную паренхиму. Кроме того, нейтрофилы могут приводить к дальнейшему ухудшению состояния местной защиты легких путем выработки потенциального хемоаттрактанта LTB₄, приводящего к усугублению порочного цикла [29].

Принято выделять несколько клинических форм МВ: бронхолегочную, встречающуюся в 15—20% наблюдений; смешанную легочно-кишечную, встречающуюся в 65—75% наблюдений и кишечную, встречающуюся в 5% наблюдений. Комбинированная легочно-кишечная форма протекает обычно тяжелее, чем преимущественно легочная или кишечная формы. По степени тяжести выделяют легкое, среднее и тяжелое течение заболевания [1,3]. Взрослые больные МВ имеют дефицит массы тела, небольшой или нормальный рост; у большинства пациентов имеется деформация пальцев по типу "барабанных палочек" и ногтей по типу "часовых стекол". Средняя продолжительность жизни больных МВ в настоящее время составляет 23 года. Описаны единичные случаи наблюдения больных МВ в возрасте 40 и 50 лет [5]. Определенные успехи в терапии этого заболевания выявили тенденцию к улучшению прогноза и качества жизни больных МВ [6,33,36,59]. У взрослых больных бронхолегочной и смешанной формой МВ в клинической картине доминирует патология органов дыхания: хронический гнойный или гнойно-обструктивный бронхит, вторичные бронхоэктазы, эмфизема легких, диффузный пневмосклероз, высокая степень легочной недостаточности [2,14,15,57,69]. Больных беспокоит кашель пароксизмального характера с трудноотделяемой гнойной или слизисто-гнойной вязкой мокротой. Одышка возникает при незначительной физической нагрузке. Парциальное давление кислорода значительно снижено. Прогрессирующее снижение этого показателя является плохим прогностическим признаком, как кровохарканье и легочное кровотечение. Возможен спонтанный пневмоторакс [63]. При исследовании ФВД определяют грубые нарушения по обструктивному и рестриктивному типам. У 15—20% больных муковисцидозом выявляется обструкция носовых

ходов вследствие наличия полипов. Часто определяются хронические гнойные процессы: пансинуситы, отиты, периодонтиты, кариес зубов [22,23]. Клинические проявления МВ со стороны желудочно-кишечного тракта определяются гипосекрецией пищеварительных ферментов. Имеет место стеаторея: частый обильный жирный неоформленный стул с неприятным запахом. Часто выявляется гепато- и спленомегалия, полипозы кишечника и выпадение прямой кишки. Описаны случаи билиарного и портального цирроза печени. При асимптоматическом течении заболевания у единичных больных нет проявлений ферментной недостаточности. Наряду с экзокринными нарушениями часто страдает и эндокринная функция поджелудочной железы, что проявляется развитием у некоторых больных сахарного диабета [55]. Со стороны урогенитального тракта у взрослых больных МВ описаны случаи мочекаменной болезни. У женщин часто возникают эндокринные нарушения по типу дисменореи и аменореи, у мужчин выявляется азооспермия. Почти во всех наблюдениях МВ отмечается наличие деформаций позвоночника по типу кифоза и сколиоза [62]. Постоянный прием антибактериальных и других препаратов больными МВ приводит к развитию сенсibilизации как к лекарственным формам, так и к бытовым аллергенам, проявлением которых являются частые кожные высыпания.

Рентгенологические изменения в легких взрослых больных МВ неспецифичны и определяются характером вторичного воспалительного процесса. Часто встречаются усиление и деформация легочного рисунка, причем легочный рисунок бывает тяжистым при преобладании перибронхиальных изменений, сетчатым — при вовлечении в процесс периацинарных и перилобулярных элементов соединительной ткани. Корни легких расширены, отмечаются низкое стояние и недостаточная подвижность диафрагмы, уплощение ее купола. Часто выявляются бронхо- и бронхиолоэктазы, локализующиеся как в нижних, так и в верхних долях обоих легких [42]. С широким внедрением в клиническую практику диагностической и лечебной бронхоскопии с проведением бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) появились исследования, посвященные изучению состояния бронхов у больных МВ [3,16,18,66]. Как правило, выявляются воспалительные изменения различной интенсивности: от ограниченного катарального до диффузного гнойного эндобронхита. Очень характерным признаком хронического бронхита при МВ является наличие слизистогнойных или гнойных пробок, расположенных в устьях расширенных бронхов. Бронхиальный секрет очень вязкий, часто располагается в виде циркулярных полос на стенках трахеи и бронхов. Отмечается повышенная кровоточивость слизистой оболочки. Больше число исследований касается методики проведения БАЛ у больных МВ. Т.Е.Гембицкая и соавт. проводили диагностическую бронхоскопию параллельно с выполнением БАЛ [4]. L.M.Taussing et al. отмечали положительную роль БАЛ в лечении МВ, рекомендуя ее больным старше 17 лет. Авторы предлагают оригинальную методику БАЛ: жидкость БАЛ забирается после введения

эндобронхиально минимального объема (до 40 мл) 4—10% раствора ацетилцистеина [66]. R.M.Millis et al. сочетали диагностическую и лечебную бронхоскопию, вводя эндобронхиально антибактериальные и муколитические препараты [54]. R.P.Altman et al. через 40 минут после проведенного БАЛ рекомендуют проведение постурального дренажа. Авторами отмечался положительный эффект процедуры, заключающийся в освобождении трахеобронхиального дерева от густого вязкого секрета [16]. Исследование клеток бронхоальвеолярного пространства проводится главным образом на материале мокроты. Показано, что в мокроте больных МВ преобладают полиморфноядерные лейкоциты [54]. Ферментохимическое исследование мокроты выявило дисбаланс между гранулоцитарными протеазами [53]. Наряду с глубокими разработками в области генетического и биохимического исследования МВ, имеются лишь единичные работы, посвященные изучению цитологического состава и микробиологического профиля бронхиальных и бронхоальвеолярных смывов, в которых показано, что цитологические изменения в бронхоальвеолярном пространстве у больных МВ соответствуют высокой степени цитологической активности хронического неспецифического воспалительного процесса и характеризуются низкой жизнеспособностью клеток, повышенным цитозом, высоким содержанием нейтрофилов и клеток бронхиального эпителия при резком снижении доли альвеолярных макрофагов. При цитобактериоскопическом исследовании выявлялось значительное количество полиморфной микрофлоры, располагающейся в виде свободных колоний, внутри эпителиальных клеток и фагоцитов [3].

Наибольшие морфологические изменения у больных МВ выявляются в легких. Анатомически структура легких у новорожденных больных МВ не изменена, однако по мере прогрессирования хронического воспалительного процесса развиваются грубые фиброзные изменения, стеноз дистальных бронхов и формирование бронхоэктазов [27]. Описаны морфологические изменения легких по стадиям хронического воспалительного процесса в легких. В начальной стадии заболевания крупные и средние бронхи содержат слизисто-гнойный секрет. Эпителий, в котором нарушено соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток в сторону гиперплазии последних, располагается на утолщенной за счет отека мембране [52]. Слизистая оболочка и подслизистый слой бронхов гиперваскуляризованы, диффузно и очагово инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами. Слизистые железы подслизистого слоя резко гипертрофированы. В развернутой стадии заболевания слизисто-гнойный секрет образует слепки бронхов, тесно связанные со слизистой оболочкой, что особенно выражено на уровне мембранозных бронхов, полностью обтурированных. Перибронхиально определяются выраженные воспалительные муфты. Участки гранулирующего бронхита чередуются с участками склеротического. Выражена атрофия мышечных волокон. Легочная паренхима эмфизематозно изменена. В терминальной стадии заболевания параллельно нарастают гнойные и атрофические

процессы: бронхи, особенно дистальные, представляют собой полости с истонченными стенками, заполненные гнойным содержимым. В легочной паренхиме определяется большое количество микроабсцессов и кист, зоны воспаления окружены остатками мышечно-эластического каркаса и ангиоматозными структурами [18,42]. M.Dovey et al. с помощью трансмиссионной электронной микроскопии исследовали аутопсийные легкие 7 взрослых, умерших от МВ. Были выявлены только неспецифические изменения цилиарного аппарата, гиперплазия бокаловидных клеток, увеличение абсолютного числа нейроэндокринных клеток, отмечалась выраженная десквамация респираторного эпителия [38]. Морфометрическое электронномикроскопическое исследование назальных полипов у взрослых пациентов с МВ выявило повышенное количество тучных клеток, клеток эндотелия, лимфоцитов и плазмочитов. Характерной для МВ оказалась дегрануляция тучных клеток, которая отмечалась в 30%, увеличенным оказалось и число мелких гранул, вакуолей и липидных тел [41]. Выраженность патологических изменений в поджелудочной железе бывает различной и заключается в сочетании атрофии железистого эпителия и разрастания соединительной и жировой ткани, что приводит к гипосекреции пищеварительных ферментов [67]. Аналогичные изменения выявляются в слюнных железах [28]. Van-Haren E.H. et al. при проведении ультразвукового и функционального исследования поджелудочной железы у восьми взрослых пациентов выявили снижение экзокринной и эндокринной функций, сопровождающееся уменьшением размеров и эхоплотности поджелудочной железы. Часто отмечалась жировая дистрофия печени и миокарда у взрослых больных МВ [67]. C.Ciofu et al. при проведении клинко-анатомического исследования больных с МВ отмечали в 10% наблюдений специфичные для МВ изменения печени (билиарный цирроз и закупорка печеночных протоков). Авторы считают наличие жировой или гидропической дистрофии печени при проведении гистологического исследования биоптатов печени у детей первых трех лет жизни крайне неблагоприятным для течения МВ [30].

Лечение больных МВ является комплексным и включает патогенетическую этиотропную терапию. Такое лечение предполагает вмешательство на биохимическом уровне (генная терапия), муколитическую, антимикробную терапию, позволяющую бороться с бактериальным воспалительным процессом в легких, иммуномодулирующую, гормональную, диету- и физиотерапию, лечебную физкультуру. Оно должно проводиться на протяжении всей жизни больного [34,35,37,64,65,69].

Диетотерапия включает получение больными богатой белком легкоусвояемой калорийной пищи с ограничением жира. Для улучшения пищеварения показаны высокие дозы ферментов поджелудочной железы [10,63]. Пища должна приниматься 4—6 раз в день небольшими порциями. При повышенной желудочной секреции, встречающейся довольно часто у больных МВ, показан прием препаратов типа циметидина [10]. Для улучшения обменных процессов в

рацион включаются поливитаминные препараты. Фактически у всех больных отмечается хроническая легочная инфекция, очень часты острые респираторные вирусные инфекции. В детском возрасте больных МВ необходимо иммунизировать против коклюша и кори. Взрослым пациентам показана противогриппозная вакцинация, особенно во время эпидемий. За рубежом была изготовлена и прошла испытание у больных МВ вакцина против *Pseudomonas aeruginosa*, которая, однако, не дала положительных результатов [65]. При инфекционных осложнениях, вызванных золотистым стафилококком, проводят терапию адекватными дозами флулосациллина и эритромицина, при выделении у больных гемофильной палочки хорошие результаты дают амоксициллин, тетрациклин, цефалоспорины, котримоксазол или эритромицин. У некоторых больных эффективен хлорамфеникол; адекватна комбинация амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой вследствие выраженного ингибирующего эффекта на бета-лактамазы, присутствующие в значительных количествах в бронхиальном секрете. При тяжелом бактериальном воспалении, вызванном синегнойной палочкой, рекомендуется внутривенное введение аминогликозидов в сочетании с карбенициллином, тикарциллином, азлоциллином или цефтазидимом при постоянном мониторинговании уровня антибиотиков в крови, который должен составлять 8—10 мг/мл через 16 минут после введения [47,65]. Через 10—14 дней после парентерального введения антибиотиков применяются ингаляционно посредством ультразвукового ингалятора [45,46]. С целью улучшения мукоцилиарного клиренса и облегчения отхождения мокроты применяются ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия, 4% раствора гидрокарбоната натрия, ацетилцистеина, бисольвона, мукомиста и хемотрипсина. Обязательно применение бронходилатирующих и муколитических таблетированных препаратов. Хорошие результаты получены при ингаляционном применении амилорида, АТФ уридинтрифосфата и рекомбината человеческой дезоксирибонуклеазы [34,37]. Многими исследователями изучалась роль применения кортикостероидов у больных МВ, однако не получено положительных результатов при комбинации их с антибиотиками. В этой связи назначение глюкокортикоидов рекомендовано лишь больным с наличием аллергического бронхопульмонального аспергиллеза в дозе 20—30 мг в сутки в пересчете на преднизолон в течение трех недель [69]. Физиотерапия и лечебная физкультура являются важнейшим элементом обучающих программ. Постуральный дренаж выполняется 2—4 раза в день и заключается в энергичном похлопывании сложенной "лодочкой" рукой по грудной клетке больного с последующим наклоном туловища вниз, за счет чего происходит интенсивное отхождение мокроты, скапливающейся в нижних отделах легких. В условиях стационара больным рекомендуется массаж мышц грудной клетки. Взрослые больные обучаются технике форсированного выдоха с периодами релаксации и контролируемого дыхания. Важную роль играют выдох через сомкнутые губы и

дыхание "животом" [44]. Электро- и теплотерапевтические процедуры назначаются в период клинической ремиссии воспалительного процесса в легких. Большой интерес в последнее время в лечении МВ вызывает спелеотерапия. Основным лечебным фактором галопалаты является сухой аэрозоль хлорида натрия, образующийся в результате диффузии с соляных стен палаты. Остальные факторы галопалаты — температурно-влажностный режим, гипобактериальная и безаллергенная воздушная среда, насыщенная аэроионами, повышенное содержание углекислого газа — увеличивают санирующий эффект [3,7].

Легочные осложнения, встречающиеся у больных МВ довольно часто, лечатся традиционно. При развитии легочного сердца больным назначается оксигенотерапия, диуретики в сочетании с препаратами калия, сердечные гликозиды. При неэффективности гемостатической терапии кровохарканья, встречающегося у 60% взрослых больных МВ, выполняется перевязка бронхиальной артерии. Спонтанный пневмоторакс лечится консервативно. При повторных пневмотораксах или неэффективности консервативной терапии выполняется плеврэктомиа [63]. Хирургическое лечение, заключающееся в трансплантации комплекса "легкие—сердце", назначается больным МВ в терминальной стадии заболевания. Выживаемость больных после операции в течение одного года составляет 67%, в течение двух лет — 56% [43,50].

Новым и перспективным методом лечения МВ является генная терапия [34]. Первый клинический протокол генной терапии был утвержден в августе 1990 г. Комитетом по надзору за работой с рекомбинантными ДНК Национальных Институтов здоровья США, а в сентябре 1990 г. начата его апробация. Методика лечения заключается в введении в клетки пациента нормальных генов с помощью векторов молекулярно-биологических конструкций, искусственно созданных в лабораториях на основе вирусов, из нуклеиновых кислот которых удалены или модифицированы гены, определяющие их патогенность и вставлены дополнительные гены, придающие этой конструкции нужные свойства. Векторы сохраняют способность "породившего" их вируса проникать в клеточное ядро, а в случае ретровирусных векторов еще и синтезировать свой генетический материал в хромосомы [11].

Таким образом, улучшение диагностики и лечения МВ, по мнению различных авторов, безусловно вызывает оптимизм. Однако лечение при МВ длительно и составляет всю жизнь больного, поэтому его обязательным компонентом должна быть санитарно-просветительская работа, заключающаяся в разработке обучающих программ, специального инструктажа и помощи в психологической и социальной адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова Т.В. Взаимосвязь мутации дельта F 508 с особенностями иммунореактивности у больных муковисцидозом // Пульмонология. — 1993. — № 2. — С.56—61.
2. Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р.Палеева. — М.: Медицина, 1990. — С.201—210.

3. Воронина Л.М., Черняев А.Л. и др. Цитологическая и цитобактериоскопическая характеристика бронхиальных смывов при спелеотерапии // Пульмонология.— 1994.— Приложение.— С.166.
4. Гембицкая Т.Е. Особенности муковисцидоза у взрослых // Сов. мед.— 1984.— № 4.— С.107—110.
5. Гембицкая Т.Е., Баранов В.С. Информация о работе IV североамериканской конференции по муковисцидозу // Пульмонология.— 1993.— № 2.— С.52—55.
6. Гембицкая Т.В. и др. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения // Там же.— С.56—61.
7. Горбенко П.П., Дубинская А.В., Осинкин Ф.Г., Страшнова О.В. Галотерапия в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания: Метод. рекомендации.— Л., 1990.— С.1—13.
8. Капранов Н.И. и др. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза // Вестн. Рос. АМН.— 1992.— № 4.— С.34—39.
9. Рачинский С.В., Капранов Н.И. Муковисцидоз у детей / клиника, диагностика, лечение, вопросы медико-социальной адаптации / — М., 1985.— С.1—24.
10. Рачинский С.В., Капранов Н.И., Торчинский М.Ю. Новое в изучении муковисцидоза // Вопр. охр. мат.— 1989.— № 11.— С.3—9.
11. Самильчук Е.И. Генная терапия наследственных заболеваний — реальность и перспективы // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.6—9.
12. Хафизова З.А. Клинические особенности муковисцидоза в зависимости от генотипа: Дис. ... канд.мед.наук.— М., 1992.— С.1—154.
13. Чучалин А.Г., Самильчук Е.И. Муковисцидоз — состояние проблемы // Тер. арх.— 1993.— № 3.— С.3—9.
14. Aitken M.J. The role of mycobacterial infections in cystic fibrosis pulmonary disease // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— № 6.— P.160—162.
15. Allart G.L., Phelan P.D. Cystic Fibrosis: Survival to Adult Life. Ability to live with disability // Med. J. Aust.— 1980.— Vol.1.— P.600—602.
16. Altman R.P., Kulczycki L.L., Randolph J.G., Clenathan J.E. Bronchoscopy Bronchial Lavage (BBL) in Children with Cystic Fibrosis // J. Pediatr. Surg.— 1973.— Vol.8, № 5.— P.809—814.
17. Andersen D.H. Cystic Fibrosis of the Pancreas and its Relation to Celiac Disease // Am. J. Dis. Child.— 1938.— Vol.56.— P.344—399.
18. Andersen H.A., Fontana R.S. Transbronchoscopic Lung Biopsy for Diffuse Pulmonary Diseases: Technique and Results in 450 Cases // Chest.— 1972.— Vol.62.— P.125—128.
19. Baltimore R.S., Christie C.D., Smith G.J. Immunohistopathologic localization of Pseudomonas aeruginosa in lung from patients with cystic fibrosis. Implications for the pathogenesis of progressive lung deterioration // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.140, № 6.— P.1650—1661.
20. Bedard M. et al. Release of IL-8, IL-6 and colonystimulating factors by upper airway epithelial cells: implication for cystic fibrosis // Am. J. Respir. Cells Microbiol.— 1993.— Vol.9, № 4.— P.455—462.
21. Berger M. Infection, Immunity and Inflammation in the lung in cystic fibrosis // Pediatr. Pulmonol.— 1988.— Suppl.2.— P.71—73.
22. Berman G.M., Colman B.H. Nasal aspects of cystic fibrosis in children // J. Laryng. Otol.— 1977.— Vol.91, № 2.— P.133—139.
23. Blancharsh C. Dental aspects of patients with cystic fibrosis: a preliminary clinical study // J. Am. Dent. Ass.— 1977.— Vol.95, № 1.— P.106—110.
24. Boat F.T., Welsh J.M., Beaudet L.A. Cystic Fibrosis // The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6-th Ed.— New York, 1989.— P.2649—2679.
25. Boucher R.C. Pathogenesis of Cystic Fibrosis in NaCl and Volume (Water) Absorbing Epithelia // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— № 6.— P.125.
26. Brown J. Cystic Fibrosis // Med. J. Aust.— 1992.— Vol.1, № 2.— P.67—70.
27. Bruce M.C., Roncz L. et al. Biochemical and Pathologic Evidence for Proteolytic Destruction of Lung Connective Tissue in Cystic Fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.132, № 3.— P.529—535.
28. Carney C., Ramphal R. et al. Altered carbohydrate composition of salivary mucins from patients with cystic fibrosis and the adhesion of Pseudomonas aeruginosa // Am. J. Respir. Cell Molec. Biol.— 1993.— Vol.9, № 3.— P.323—335.
29. Church J., Keens T. et al. Normal neutrophil and monocyte chemotaxis in patients with cystic fibrosis // J. Pediatr.— 1979.— Vol.95.— P.272—274.
30. Ciofu C., Popescu-Miclosanu S. et al. Clinical and histopathologic polymorphism in cystic fibrosis // Rev. Pediatr. Obstet. Gynecol. Pediatr.— 1989.— Vol.38, № 1.— P.61—74.
31. Cohn J.A. et al. Protein Phosphorylation Responses in Normal and Cystic Fibrosis Epithelial Cell lines // Am. J. Respir. Cell Molec. Biol.— 1993.— Vol.9, № 4.— P.401—404.
32. Collins F.S. Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications // Science.— 1992.— Vol.256.— P.774—779.
33. Cowen L., Mok J. et al. Psychologic Adjustment of the family with a member who has Cystic Fibrosis // Pediatrics.— 1986.— Vol.74, № 5.— P.745—753.
34. Crystal R.G. New Frontiers in Therapy // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— N. 6.— P.64—65.
35. Cystic Fibrosis: Manual of Diagnosis and Management / Ed. M.C. Goodchild, J.A. Dodge. 2-nd Ed.— London, 1992.— P.27—46.
36. Davis P.B. Cystic Fibrosis in Adults // Cystic Fibrosis / Ed. L.M. Taussing.— New York, 1984.— P.408—433.
37. Davis P.B., di-Sant Agnese P.A. Diagnosis and Treatment of Cystic Fibrosis. An Update // Chest.— 1984.— Vol.85, № 6.— P.802—809.
38. Dovey M., Wissemann C.L. et al. Ultrastructural morphology of the lung in cystic fibrosis // J. Submicrosc. Cytol. Pathol.— 1989.— Vol.21, № 3.— P.521—534.
39. Efthimion J., Hodson M. et al. Importance of Viruses and Legionella pneumonia in respiratory exacerbations of young adults with cystic fibrosis // Thorax.— 1984.— Vol.39, № 2.— P.150—154.
40. Fick R.B., Stillwell P.C. Controversies in the management of pulmonary disease due to cystic fibrosis // Chest.— 1989.— Vol.95, № 6.— P.1319—1327.
41. Hendersson W.R., Chi E.Y. Degranulation of cystic fibrosis nasal polyp mast cells // J. Pathol.— 1992.— Vol.166, № 4.— P.395—404.
42. Hodson M.E. Bronchiectasis and Cystic Fibrosis // Br. Med. J.— 1978.— Vol.1.— P.971—973.
43. Hodson M.E. Lung transplantation for cystic fibrosis // Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research / Ed. N. Nojly, S.S. Pedersen.— Amsterdam, 1992.— P.185—192.
44. Hodson M.E. Cystic Fibrosis // Postgrad. Med. J.— 1984.— Vol.60.— P.225—233.
45. Hodson M.E., Madden B.P. et al. Non invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4.— P.524—527.
46. Hodson M.E., Penketh A.R.L., Batten J.C. Aerosol Carbennicillin and Gentamicin treatment of Pseudomonas infection in patients with cystic fibrosis // Lancet.— 1981.— Vol.2, № 8253.— P.1137—1139.
47. Hodson M.E., Roberts C.M. et al. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for Pseudomonas aeruginosa infection in adults with Cystic Fibrosis // Lancet.— 1987.— Vol.1, № 8526.— P.235—237.
48. Howie A.D., Sack B.H.R. Cystic Fibrosis in adolescents and young adults // Scot. Med. J.— 1979.— Vol.24, № 3.— P.193—198.
49. Hunt B., Geddes D. Newly diagnosed cystic fibrosis in middle and later life // Thorax.— 1985.— Vol.40, № 1.— P.23—26.
50. Khaghani A., Madden B. et al. Heart-Lung Transplantation for Cystic Fibrosis // Pediatr. Pulmonol.— 1991.— № 6.— P.128—129.
51. Knowles M.R., Stutts M.J. et al. Abnormal Ion Permeation Through Cystic Fibrosis Respiratory Epithelium // Science.— 1983.— Vol.221, № 9.— P.1067—1070.
52. Lethem M.I., Dowell M.L. et al. Nucleotide regulation of goblet cells in human airway epithelial explants: normal exocytosis in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Cell Microbiol.— 1993.— Vol.9, № 3.— P.315—322.
53. Meyer K.C., Zimmerman J. Neutrophil mediators, Pseudomonas and pulmonary dysfunction in cystic fibrosis // J. Lab. Clin. Med.— 1993.— Vol.121, N. 5.— P.654—661.

54. *Millis R.M., Young R.C., Kulczycki L.L.* Validation of Therapeutic Bronchoscopic Bronchial Washing in Cystic Fibrosis // *Chest.*— 1977.— Vol.71.— P.508—513.
55. *Park R.W., Grand R.J.* Gastrointestinal manifestations of Cystic Fibrosis: A review // *Gastroenterology.*— 1981.— Vol.81, № 6.— P.1143—1161.
56. *Pederson S.* Model system sweat glands. Aspect of the calcium mediated biological response in cultered sweat duct glands // *Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research.*— Amsterdam, 1992.— P.35—48.
57. *Penketh A.R.L., Wise A. et al.* Cystic Fibrosis in adolescents and adults // *Thorax.*— 1987.— Vol.42.— P.526—532.
58. *Pennington J., Wolff S., Puziss M.* Summary of a workshop on infections in patients with cystic fibrosis // *J. Infect. Dis.*— 1979.— Vol.140.— P.252—256.
59. *Perobelli S.* The physiological situation of independently living cystic fibrosis adults // *Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research.*— Amsterdam, 1992.— P.526—532.
60. *Plotkowsky M.C., Bajolet-Laudinat O., Puchelle E.* Cellular and molecular mechanisms of bacterial adhesion to respiratory mucosa // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6, № 6.— P.903—916.
61. *Plotkowsky M.C., Chevillard M. et al.* Epithelial respiratory cells from cystic fibrosis patients do not possess specific *Pseudomonas aeruginosa* adesive properties // *J. Med. Microbiol.*— 1992.— Vol.36, № 2.— P.104—111.
62. *Rose J., Gamble J.G., Lewiston N.* Back pain and spinal deformity in cystic fibrosis // *Pediatr. Pulmonol.*— 1991.— № 6.— P.111—112.
63. *Seddon D.J., Hodson M.E.* Surgical management of pneumothorax in cystic fibrosis // *Thorax.*— 1988.— Vol.43.— P.739—740.
64. *Stead R.J., Skypale G. et al.* Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis: comparison with a standard enteric coated preparations // *Ibid.*— 1987.— Vol.42, № 7.— P.533—537.
65. *Suter S.* Lung inflammation and antiinflammatory treatment // *Cystic Fibrosis, Basic and Clinical Research.*— Amsterdam, 1992.— P.177—184.
66. *Taussing L.M., Landau L.G., Marcs M.G.* Bronchial Lavage // *Cystic Fibrosis* / Ed. L.M. Taussing.— New York, 1984.— P.149—150.
67. *Van-Haren E.H., Hoptman W.P. et al.* Pancreatic morphology and function in adult patients with cystic fibrosis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1992.— Vol.27, № 8.— P.695—698.
68. *Welsh M.J.* Search for basic defect // *Pediatr. Pulmonol.*— 1988.— Suppl.2.— P.21—22.
69. *Wewers M.* Pathogenesis of emphysema. Assesment of basic science concepts through clinical investigation // *Chest.*— 1989.— Vol.95, № 1.— P.190—195.
70. *Willmott R.W.* Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. Diagnosis and Treatment // *Pediatr. Pulmonol.*— 1991.— № 6.— P.162—163.
71. *Wood R.E.* Factors Affecting Survival of Populations // *Cystic Fibrosis* / Ed. L.M. Taussing.— New York, 1984.— P.438—445.

Поступила 29.04.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.37-003.4-053.1-06:616.9-085

Л.А.Желенина, Т.Е.Гембицкая

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ (обзор литературы)

ВНИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

Муковисцидоз — универсальная экзокринопатия, характеризующаяся хронической обструкцией и инфекцией дыхательных путей, нарушением процессов пищеварения и его последствиями. Муковисцидоз относится к угрожающим жизни генетическим заболеваниям. Его прогноз в первую очередь зависит от тяжести поражения органов дыхания, в патогенезе которых огромную роль играют инфекции, вызванные золотистым стафилококком и синегнойной палочкой. Наряду с этими бактериями, в мокроте больных часто обнаруживаются гемофильная палочка, пневмококк, грибы рода Кандида и аспергиллы. Крайне редко наблюдается монобактериальный инфекционный процесс. Как правило, вирусные инфекции предшествуют или сопровождают бактериальное поражение.

Наиболее тяжелое течение заболевания и пессимистический прогноз связаны с появлением у больных синегнойной инфекции [15,24,44]. В течение первых 6 месяцев от появления в мокроте больных синегнойной палочки не удается обнаружить специфические антитела в крови, что указывает на отсутствие хронического синегнойного процесса в легких, а свидетельствует о колонизации бронхиального дерева этими бактериями.

При появлении и нарастании титра противосинегнойных антител процесс приобретает хроническое течение. Наиболее неблагоприятно протекает хроническая синегнойная инфекция, обусловленная мукоидными штаммами этих бактерий. Алгинат — экзомукополисахарид, выделяемый этими бактериями, является важнейшим фактором вирулентности. Микроколонии синегнойной палочки, покрытые алгинатом, практически не доступны действию антибиотиков, что значительно затрудняет терапию и обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания при появлении мукоидных штаммов этих бактерий [12].

В большинстве случаев синегнойная инфекция не является первичной при муковисцидозе, часто ей предшествуют вирусные инфекции, особенно грипп. В эксперименте было показано, что адгезия синегнойной палочки происходит легче, если эпителий предварительно был поражен вирусом гриппа [36]. Выявлена также связь между сезонным пиком вирусных инфекций и частотой появления синегнойной палочки в мокроте больных муковисцидозом. Но не только вирусные инфекции могут предшествовать колонизации бронхиального дерева синегнойной палочкой. В опытах

in vitro было показано, что *Staph. aureus* обладает повышенным тропизмом к эпителиальным клеткам больных муковисцидозом [6,39].

Кроме того, не исключено, что частое использование антибиотиков в лечении обострений бронхолегочного процесса при муковисцидозе приводит к элиминации нормальной микрофлоры ротоглотки, что в свою очередь открывает путь для колонизации бронхиального дерева *Pseudomonas* [16, 44].

В развитии хронической синегнойной инфекции важнейшую роль играет возможность инфицирования пациента *Pseudomonas* от другого больного или от предметов окружающей среды [13,17,29,30,47]. Это побудило работников ряда центров лечения муковисцидоза в Европе и США разработать систему раздельной госпитализации больных, имеющих синегнойную инфекцию, и без нее, а также разобщение этих больных на амбулаторных приемах [5,16,18].

Жизненно важной задачей в лечении муковисцидоза является предупреждение развития синегнойной инфекции, для чего необходимо проведение активного лечения инфекционных процессов в легких, обусловленных микроорганизмами—предшественниками: *H.influesae*, *Str.pneumoniae*, *Staph.aureus* [13].

Так как больные муковисцидозом значительно различаются по тяжести заболевания, виду и числу микроорганизмов в секрете дыхательных путей, объему легочных процессов, то и курсы проводимой антибактериальной терапии варьируют от прерывистых, с использованием одного антибиотика в течение двух недель, до продолжительных (несколько месяцев), с введением одного или более химиопрепаратов. Дозы антибиотиков в 2—3 раза превышают рекомендуемые возрастные дозировки, так как у больных муковисцидозом, по сравнению с другими лицами, повышены метаболизм и скорость выведения антибактериальных препаратов. Кроме того, у них трудно достичь эффективного уровня противомикробной концентрации препарата в бронхиальном секрете.

При первом выделении из мокроты у больных гемофильной палочки или золотистого стафилококка назначают двухнедельный курс антибактериальной терапии [32]. При повторном обнаружении этих микробов важно выяснить их серотип, определить уровень специфических антител в крови, позволяющих диагностировать возможность хронизации инфекционного процесса, обусловленного этими бактериями, что требует принципиально другой схемы антибактериальной терапии. В таких случаях лечение должно проводиться двумя антибиотиками с учетом чувствительности выделенной флоры в течение 4—12 недель. Причем терапию необходимо продолжать и после стихания клинической симптоматики. Если в течение 5—7 дней нет отчетливого терапевтического эффекта, необходимо пересмотреть назначенную схему лечения.

Длительная антибактериальная терапия может проводиться как в домашних, так и в стационарных условиях [32].

Появление в мокроте больного муковисцидозом синегнойной палочки значительно осложняет терапию

Т а б л и ц а

Результаты сочетанного лечения муковисцидоза по [32]

Частота выявления синегнойной палочки	Колистин	Ципрофлоксацин	Длительность, недели
1-е выделение	1 млн. 2 раза в день	25—50 мг/кг	3
2-е выделение	2 млн. 3 раза в день	25—50 мг/кг	3
Более 3 раз в течение 6 месяцев	2 млн. 3 раза в день	25—50 мг/кг	12

и ее шансы на успех. Наиболее вероятна элиминация *Pseudomonas* у больных в течение первого, после обнаружения микроба, курса противосинегнойной терапии [21]. Рано начатое лечение сдерживает развитие хронической синегнойной инфекции. Предпочтительно проводить такое лечение на дому. Однако противосинегнойные антибиотики в большинстве своем вводятся парентерально, что требует госпитализации больных. При первом обнаружении *Pseudomonas* принципы лечения не отличаются от схемы терапии, используемой при лечении гемофильной или стафилококковой инфекций у больных муковисцидозом, но с самого начала пациенты начинают получать комбинацию двух противосинегнойных препаратов. Известно, что многочисленные представители *Pseudomonas* способны вырабатывать устойчивость к большинству антибиотиков, использование же комбинированной терапии препятствует развитию резистентности микроорганизмов.

Лечение хронической синегнойной инфекции, особенно при появлении алгинатпродуцирующих штаммов, вызывает наибольшие трудности. В этих случаях схема лечения состоит из 3—4 последовательных курсов внутривенной комбинированной химиотерапии в течение года. Продолжительность курсов зависит от тяжести клинических проявлений и составляет от 2 недель до 3 месяцев. При лечении хронической синегнойной инфекции с успехом используются аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, сизомицин и др.), β-лактамы, производные пенициллина (карбенициллин, пиперацillin, азлоциллин и др.), цефалоспорины (фортум, цефазолин, клафоран и др.) и, особенно, препараты хинолоновой группы (ципрофлоксацин, ципробай, офлоксацин, пefлоксацин и др.).

Ципрофлоксацин может быть альтернативным видом терапии хронической синегнойной инфекции, так как высоко эффективен при приеме внутрь и может назначаться длительными курсами в домашних условиях [37]. Доза препарата 25—50 мг/кг в сутки. При обнаружении у больных мультирезистентных штаммов синегнойной палочки терапия должна строиться на основе использования комбинации двух—трех антибиотиков из перечисленных групп.

В последние годы, наряду с внутривенным, оральным использованием антибиотиков, после некоторого периода забвения все чаще назначают препараты в виде ингаляций. Использование ингаляций пенициллина

при лечении муковисцидоза началось еще в сороковых годах [11]. В дальнейшем применяли неомицин, гентамицин, карбенициллин и колистин в виде аэрозолей. Ингаляционный путь введения антибиотиков позволяет добиться высокой концентрации препаратов непосредственно в очаге воспаления [22]. Предварительная ингаляция β_2 -адреномиметиков увеличивает эффективность аэрозольной антибактериальной терапии. Необходимо отметить, что увеличение дозы препарата при ингаляции не приводит к нарастанию его токсичности. Ингаляционная терапия может быть длительной и проводиться на дому [11, 32].

Сочетание ингаляционной терапии колистином с приемами внутрь ципрофлоксацина позволило в два раза снизить частоту появления хронической синегнойной инфекции в Датском центре лечения муковисцидоза (таблица).

Антибиотики способны снижать патогенность *Pseudomonas*. Известно, что при рано начатом лечении аминогликозидами, β -лактамами и хинолонами [8,23] снижаются способность микроба к адгезии, а также продукция токсинов [9] и, соответственно, уровень повреждения тканей [10].

Мукоидные штаммы синегнойной палочки занимают особое место в течении инфекционного процесса в легких при муковисцидозе [12]. В исследованиях, проведенных *in vitro*, показано, что высокие дозы тобрамицина способны вызывать снижение продукции алгината [12], однако *in vivo* это не всегда подтверждается. Биосинтез алгината — очень сложный процесс, который регулируется различными участками бактериальной хромосомы, и в настоящее время является предметом интенсивных исследований [24]. Такие факторы, как дегидратация, изменение осмотического давления, влияют на экспрессию гена и “включают” синтез алгината [24]. Возможно, генная терапия на уровне бактериального генома будет препятствовать появлению мукоидных штаммов у больных муковисцидозом. Кроме того, алгинат может быть разрушен кислыми радикалами, освобождающимися из нейтрофильных гранулоцитов [21], аскорбиновой кислотой [41], а также специфическими ферментами “алгиназами”, которые часто выделяются другими микроорганизмами [7]. Хотя эти наблюдения имеют большой научный интерес, их практическое применение еще требует разработки.

Привлекательный и часто эффективный путь профилактики инфекции — вакцинация. Больные муковисцидозом адекватно отвечают на проведение рутинной вакцинации [26]. Вакцинация против микробов—предшественников: *H.influenzae*, *Str.pneumoniae*, *Staph.aureus*, вирусов может быть одним из путей профилактики развития синегнойной инфекции. Однако наибольшее внимание заслуживает возможность применения противосинегнойной вакцины. Известно, что больные муковисцидозом способны вырабатывать как местные, так и системные антитела почти против всех антигенов синегнойной палочки [31]. Однако даже раннее появление антител не обеспечивает эффективного клиренса микроба. Предшествующие по-

пытки использования липополисахаридной поливалентной вакцины не имели должного успеха, а в ряде случаев даже ухудшали прогноз заболевания [20,33]. Возможность использования вакцины, состоящей из алгината, экзополисахарида А, тщательно изучается в настоящее время [4]. В экспериментальных работах было показано, что эта вакцина вызвала повышение уровня опсоинов, которые защищали животных от колонизации синегнойной палочкой [34]. Необходимо отметить, что вакцинация на фоне имеющейся хронической синегнойной инфекции, особенно при появлении гипериммунного ответа организма, противопоказана, так как может вызвать повреждение легочной ткани иммунными комплексами, что было показано в эксперименте [46].

Немаловажное значение, наряду с бактериальной флорой, принадлежит плесневым грибам — аспергиллам. Выделение аспергилл часто происходит из мокроты больных, имеющих хроническую синегнойную инфекцию, особенно при аэрозольном использовании антибиотиков. Существует гипотеза о тропизме аспергилл к *Pseudomonas*, но в то же время и аспергиллез способствует быстрейшему присоединению синегнойной палочки [3,28]. Только выделение из мокроты аспергилл не всегда свидетельствует об их роли в этиологии инфекционного процесса. Для доказательства их значимости в генезе воспаления при муковисцидозе необходимо определить диагностические титры специфических антител. При доказанной бронхопульмональной форме аспергиллеза приходится применять амфотерицин В [28,40], низорал и другие противогрибковые препараты.

Роль атипичных микобактерий при муковисцидозе до конца не выяснена. Не установлено, являются ли эти микроорганизмы этиологически значимыми. Но несомненно, что появление атипичных микобактерий способно вызывать активизацию инфекционного процесса в легких, особенно у взрослых больных, у которых, по данным отдельных авторов, частота их выделения равна 20—30% [1].

Современная информация об инфекционном процессе при муковисцидозе добавляет новые терапевтические подходы к его купированию. К новым разработкам принадлежит идея, направленная на снижение воспалительной реакции в поврежденных тканях легких. В практику лечения муковисцидоза вошли нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, пироксикам) [42]. Отмечена их эффективность при инфекционном процессе, влияние на уменьшение распространения легочного поражения [32,42]. Однако, несмотря на это, их широкое использование требует проведения дополнительных исследований [32]. Обнаружено также, что активный муколитик — ацетилцистеин также обладает противовоспалительным действием [43].

Мощными препаратами, способными купировать воспаление, являются глюкокортикоиды, в том числе и селективные (в высоких дозах). Изучению их эффективности при муковисцидозе посвящены многочисленные исследования [25,38]. Однако их широкое использование ограничено из-за выраженного побочного эффекта [38].

Лечение инфекционного процесса при муковисцидозе является до настоящего времени одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии. Современные представления о механизмах формирования хронического инфекционного процесса значительно расширили возможности лечения и позволили выработать принципиальную схему антибактериальной и иной противовоспалительной терапии, позволяющей снизить частоту синегнойной инфекции, улучшить прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alfaham M., Goodchild M.C. et al. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— № 198, Suppl.5.— P.242.
2. Assoufi B.A., Shedon C.D., Hodson M.E. // *Ibid.*— № 204, Suppl.5.— P.244.
3. Brueton M.J., Ormerod L.P., Shah K.J. // *Arch. Dis. Child.*— 1980.— Vol.55.— P.348—353.
4. Crys S.J., Fürer E., Que J.U. // *Infect. Immun.*— 1991.— Vol.59.— P.45—50.
5. Daviol T. // *Cystic Fibrosis News.*— 1989.— Vol.4.— P.89.
6. di Sant'Agnese P.A., Andersen D.H. // *Am. J. Dis. Child.*— 1946.— Vol.72.— P.17—61.
7. Gacesa P. // *FEBRS Letters.*— 1987.— Vol.212.— P.199—202.
8. Geers T.A., Baker N.R. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1987.— Vol.19.— P.561—568.
9. Grimwood K., To M., Rabin H.R., Woods D.E. // *Ibid.*— 1989.— Vol.33.— P.41—47.
10. Grimwood K., To M., Rabin H.R., Woods D.E. // *Ibid.*— Vol.34.— P.937—942.
11. Hodson M.E. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1991.— Suppl.6.— P.76.
12. Hoiby N. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. C.*— 1977.— Suppl.262.— P.1—96.
13. Hoiby N., Rosendal K. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B.*— 1980.— Vol.88.— P.125—131.
14. Hoiby N., Döring G., Schiøtz P.O. // *Annu. Rev. Microbiol.*— 1986.— Vol.40.— P.29—53.
15. Hoiby N., Pedersen S.S. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1989.— Vol.78.— P.395—404.
16. Hoiby N. // *Gemeinschaftstagung der Arbeitsgruppe zur Bekämpfung der Mukoviszidose.*— Neubrandenburg, 1989.— S.362—365.
17. Hoiby N., Valerius N.H., Koch Ch. // *Lancet.*— 1991.— Vol.338.— P.725—727.
18. International Cystic Fibrosis Association: News Letter.— 1989.— Vol.245, № 20.— P.1073—1080.
19. Lam J., Chan R., Lam K., Costerton J.W. // *Infect. Immun.*— 1980.— Vol.28.— P.546—556.
20. Langford D.T., Hiller J. // *Arch. Dis. Child.*— 1984.— Vol.59.— P.1131—1134.
21. Learn D.B., Brestel E.P., Seetharama S. // *Infect. Immun.*— 1987.— Vol.55.— P.1813—1818.
22. Littlewood J.M., Miller M.G., Chonein A.T. // *Lancet.*— 1985.— Vol.2.— P.865.
23. Marty N., Lapchine L., Dournes J.L. // *Drugs. Exp. Clin. Res.*— 1988.— Vol.14.— P.635—643.
24. May T.B., Shinabarger D., Maharaj R. et al. // *Clin. Microbiol. Rev.*— 1991.— Vol.4.— P.191—206.
25. Mc Key R.M., Mavunda K., Toraya N. // *European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.*— Copenhagen, 1991.— P.84.
26. Moss R.B. *Textbook of Cystic Fibrosis.*— Boston: John Wright, 1983.— P.109—151.
27. Moller N.E., Hoiby N. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1981.— Vol.24, Suppl.— P.87—91.
28. Nikolaizik W.H., Brueton M.J., Warner J.O. // *Pediatr. Allergy Immunol.*— 1991.— Vol.2.— P.83—86.
29. Pedersen S.S., Koch Ch., Hoiby N. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1986.— Vol.17.— P.505—516.
30. Pedersen S.S., Jensen T., Hoiby N., Koch Ch. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1987.— Vol.76.— P.955—961.
31. Pedersen S.S., Hoiby N., Shand G.H., Pressler T. // *Antibiot. Chemother.*— 1989.— Vol.42.— P.130—153.
32. Pedersen S.S. // *Prevention Early Treatment of Pseudomonas Aeruginosa Infection.*— Copenhagen: Righospitalet, 1992.— P.12.
33. Pennington J.E., Reynolds H.J., Wood R.E. // *Am. J. Med.*— 1975.— Vol.58.— P.639—631.
34. Pier G.B., Small G.J., Warren H.B. // *Science.*— 1990.— Vol.249.— P.537—540.
35. Plotkowski M.C., Beck G., Tournier J.M. // *J. Med. Microbiol.*— 1989.— Vol.30.— P.285—293.
36. Ramphal R., Small P.M., Shands J.W.Jr. // *Infect. Immun.*— 1980.— Vol.27.— P.614—619.
37. Rubio T. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— № 216, Suppl.5.— P.247.
38. Schiøtz P.O., Jorgensen M., Winge E. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1983.— Vol.75.— P.283—287.
39. Schwob U., Frank F. // *European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.*— Copenhagen, 1991.— P.75.
40. Simmonds E.J., Littlewood J.M., Evans E.G. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— Suppl.5.— P.249.
41. Smidsrod A., Haug A., Larsen B. // *Acta Chem. Scand.*— 1963.— Vol.17.— P.2628—2637.
42. Sordelli D.O., Macri C.N., Maillie A.J. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— Suppl.5.— P.247—248.
43. Stafonger G., Koch Ch. // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2.— P.234—237.
44. Szaff M., Hoiby N., Flensburg E.W. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1983.— Vol.72.— P.651—657.
45. Valerius N.H., Koch Ch., Hoiby N. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1990.— Suppl.5.— P.248.
46. Wood D.E., Bryan L.E. // *J. Infect. Dis.*— 1985.— Vol.151.— P.581—588.
47. Zimakoff J., Hoiby N., Rosendal K. // *J. Hosp. Infect.*— 1983.— Vol.4.— P.31—40.

Поступила 16.12.92.

Л.А.Шабалова

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

Медико-генетический научный центр РАМН

Антимикробная терапия (АТ) является обязательной составляющей в комплексном лечении детей с муковисцидозом (МВ). В то же время порядок использования антибиотиков до настоящего времени остается дискуссионным, не достигнуто единого мнения о показаниях для их назначения, виде и дозах применяемых препаратов. В общем плане вид АТ определяется причиннозначимым микроорганизмом.

Наиболее частыми возбудителями инфекционного бронхолегочного процесса при МВ являются палочка инфлюэнции, золотистый стафилококк, синегнойная палочка (*P.aeruginosa*) и *Pseud. cepacia* [1,4,19,20,47,50,55].

Палочка инфлюэнции (*Haemophilus influenzae*) высевается из бронхиального секрета непродолжительно и в 14% случаев является причиной обострения бронхолегочного процесса [19]. Хроническое носительство отмечено у 1,4% больных МВ [19].

Золотистый стафилококк (*Staph. aureus*) — классический микробный агент, являющийся основным виновником обострений бронхолегочного процесса, смертности больных в начальный период изучения МВ [4]. С ним же связаны и наиболее яркие успехи в лечении МВ, которые были получены 40 лет назад, когда больные МВ выделяли штаммы, чувствительные к пенициллину. В настоящее время стафилококк обычно является первым бактериальным агентом, инфицирующим дыхательные пути у детей с МВ, и высевается в 70% случаев из мокроты больных МВ в возрасте до 5 лет [41,55]. При применении оральных антибиотиков отмечается иррадикация стафилококка, в связи с чем хроническая его колонизация наблюдается редко [19,50,55].

Синегнойная палочка (*P.aeruginosa*) является наиболее распространенным в настоящее время микробным агентом у больных МВ. Высеваемость ее, по данным различных центров МВ, составляет 57—80% [19,24,42]. Средний возраст начала колонизации синегнойной палочки, по данным центров МВ в Дании, составляет 10 лет [47], она редко встречается до 4 лет [20]. По данным других центров МВ, 67% больных инфицируется синегнойной палочкой до 7 лет [30]. По длительности высева синегнойной палочки из мокроты выделяют непостоянное ее носительство, которое у большинства больных со временем переходит в форму хронической колонизации (постоянное более 6 месяцев выделение синегнойной палочки) [19]. Поскольку синегнойная палочка является широко распространенным в природе микроорганизмом, источником

инфицирования больных МВ могут быть окружающие их предметы, ингаляторы, аппаратура для исследования функции внешнего дыхания, раковины, мыло и т.д. Особенно повышается риск инфицирования больных в клиниках, общих для нескольких больных палатах [19,21]. Внутрибольничным путем инфицирования подтверждается при серо-, фаго-, пиоцентирировании синегнойной палочки [8,22,29]. При эпидемиологическом исследовании показано, что синегнойная палочка распыляется в воздухе, оседает на руках при кашле, может сохраняться в течение недели в сухой мокроте, значительно более длительно сохраняется ее жизнедеятельность во влажной среде [8,22,29]. Необходимо отметить, что колонизация синегнойной палочки чаще развивается у больных МВ, имеющих худшие показатели функции внешнего дыхания. Это косвенно указывает на то, что она поражает уже поврежденный предшествующей, чаще стафилококковой, инфекцией эпителий бронхов. Об этом же свидетельствуют высокие титры противостафилококковых антител к началу колонизации синегнойной палочки [40,48], а также экспериментальные данные, подтверждающие, что синегнойная палочка имеет большее сродство к трахеальному эпителию, поврежденному вирусом [53], или поврежденному предшествующей инфекцией эпителию полости рта [65]. Ворсинки и слизь, вырабатываемая синегнойной палочкой, способствуют ее адгезии на клетках [5]. Вырабатываемые синегнойной палочкой токсины и факторы вирулентности (экзотоксин А, протеазы, эластазы, фосфолипазы С, липазы, пигмент, алгинат, липополисахариды) оказывают повреждающее действие на эпителий респираторного тракта больных [10,21,22]. Протеолитические ферменты, эластазы расщепляют иммуноглобулины, компоненты комплемента, рецепторы нейтрофильных лейкоцитов, Т-киллеров, хелперов, снижают функцию нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз), что снижает защитные свойства организма [31,43,44]. Иммунный ответ против синегнойной палочки обычно развивается через несколько месяцев после начала колонизации синегнойной палочки, а по мере развития инфекции развивается иммунный ответ против всех факторов вирулентности [19,22]. Плохой прогноз заболевания коррелирует с выраженностью иммунного ответа и формированием иммунных комплексов [18]. Характерными для синегнойной инфекции у больных являются высокие титры иммуноглобулинов. Отличительной особенностью синегнойной инфекции у больных МВ является развитие мукоидного фенотипа синегнойной палочки. Часто неслизистые ее колонии в процессе заболевания трансформируются в слизистые, причина же этой конверсии до настоящего времени не

выяснена. В то же время показано, что развитие слизистых колоний синегнойной палочки обычно сопровождается развитием гипериммунного ответа к синегнойным антигенам [4,19] и коррелирует с худшим прогнозом заболевания. Иррадикация мукоидных штаммов синегнойной палочки, как правило, невозможна [5,19].

Pseudomonas ceracia — новый агент при МВ, частота встречаемости которого увеличивается в последнее время [19,24]. Инфицированию дыхательных путей *P.ceracia* у больных МВ предшествует хроническая синегнойная инфекция. Пути инфицирования сходны с синегнойной палочкой. Важным с клинической точки зрения является антибиотикорезистентность *P.ceracia*. В клинике часто выделяют три клинических варианта носительства *P.ceracia*: непостоянное носительство, хроническое бессимптомное носительство, прогрессивное ухудшение состояния больных МВ с хроническим носительством *P.ceracia*, протекающее с повторной лихорадкой, прогрессивной потерей веса, повторными госпитализациями и быстрым развитием летального исхода [24].

Оценка эффективности антибиотикотерапии при острых инфекционных процессах в легких основывается на иррадикации возбудителя и ликвидации симптомов инфекции, нормализации функции легких. При МВ же иррадикация микроорганизмов, особенно синегнойной палочки и *P.ceracia*, наблюдается редко, а воспалительные изменения в легких персистируют. Эффективной АТ считается при уменьшении выраженности симптомов воспаления в респираторном тракте, улучшении показателей функции внешнего дыхания, снижении уровня бактериальной обсемененности. При инфекционном процессе, вызванном *P.ceracia*, в ряде случаев при синегнойной инфекции эффективность АТ можно оценивать только на основании положительной клинической динамики при отсутствии уменьшения бактериальной обсемененности [11,13,57]. В связи с вышесказанным показания к антибиотикотерапии однозначно определить трудно. При кратковременных курсах АТ цель ее заключается в уменьшении выраженности признаков воспаления в респираторном тракте и воздействия инфекционного агента, а показаниями для ее начала служит мнение врача, постоянно наблюдающего данного больного, о наличии у него обострения бронхолегочного процесса. Основными клиническими симптомами обострения у больных МВ являются: изменение характера кашля, появление ночного кашля, увеличение количества мокроты и ее гнойный характер, нарастание одышки, лихорадка, учащение пульса, ухудшение аппетита, падение веса, снижение толерантности к физической нагрузке, цианоз, физикальная картина в легких, ухудшение рентгенологической картины в легких, показателей функции внешнего дыхания, признаки воспаления по данным лабораторных методов исследования [11,14,33]. Длительная и систематически проводимая АТ направлена на уменьшение числа обострений бронхолегочного процесса, госпитализаций больных, улучшение физического состояния ребенка, функциональных показателей легких, прогноза заболевания [11,14,45].

Целью обоих методов АТ является уменьшение бактериального воздействия на респираторный тракт больных МВ без развития антибиотикорезистентности. Существует богатый клинический материал, свидетельствующий о том, что антибиотикопрофилактика, лежащая в основе систематически проводимой АТ, позволяет увеличить продолжительность жизни больных МВ [32,45,62].

Особенности фармакокинетики при МВ связаны прежде всего с увеличением системного клиренса практически для всех групп антибиотиков, вне зависимости от пути введения препарата [26,34,52,58,66]. Максимальная концентрация антибиотиков в сыворотке крови у больных МВ ниже, чем при введении той же дозы препарата больным с другой патологией, отмечается также ускорение метаболизма лекарственных препаратов в печени и увеличение почечного клиренса [23]. При АТ у больных МВ необходимо также учитывать внутрибронхиальное расположение микроорганизмов, то есть причиннозначимые бактерии локализуются в просвете бронхов, не характерно подслизистое распо-

Т а б л и ц а 1

Рекомендуемые дозы и интервалы между введениями антибиотиков, наиболее часто применяемых для лечения детей с МВ [14,32,38,46,59]

Микроорганизм / антибиотик	Суточная доза, мг/кг	Интервал между введениями в течение суток, час
СТАФИЛОКОКК		
Клоксациллин (внутрь, в/в)	200	6
Диклоксациллин (внутрь, в/в)	100	6
Флуклоксациллин (внутрь)	100	6—8
Оксациллин (внутрь)	100	6
Макролиды (внутрь)	50	6
Рифампицин (внутрь)	20	8—12
ПАЛОЧКА ИНФЛЮЭНЦИИ		
Пивампициллин (внутрь, в/в)	50—100—200	8
Цефуроксим (в/в)	100—200	8
Триметоприм—сульфаметоксозол (внутрь, в/в)	8—12+40—60	8—12
СИНЕГНОЙНАЯ ПАЛОЧКА		
Карбенициллин (в/в)	450—800	8
Азлоциллин (в/в)	450—600	8
Пиперациллин (в/в)	300—500	8
Тикарциллин (в/в)	300—600	8
Цефзулодин (в/в)	100—200	8
Цефтазидим (в/в)	100—240	8
Цефоперазон (в/в)	100—200	8
Азтреонам (в/в)	150—200	8—12
Гентамицин (в/в)	8—12	8—12
Тобрамицин (в/в)	10—20	8—12
Нетилмицин (в/в)	10—12	8—12
Амикацин (в/в)	15	8—12
Имипинем/целастатин	30—90	6—8
Ципрофлоксацин (внутрь, в/в)	15—50	8—12

ложение бактерий и очень редко они определяются в просвете альвеол [66]. В то же время такие антибиотики, как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, плохо проникают в мокроту, а концентрация этих препаратов в бронхиальном секрете составляет 10—20% от соответствующей сывороточной концентрации. Гидрофобные антибиотики, такие как тетрациклин и хлорамфеникол, проникают в мокроту значительно лучше, но спектр их антимикробной активности ограничивает их применение у больных МВ. Фторхинолоны при энтеральном применении хорошо всасываются и концентрируются в бронхиальном секрете (концентрация их в мокроте может быть такой же или даже превышать сывороточную) [7]. Вышесказанное, а также часто встречающаяся у больных МВ устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, обуславливают необходимость введения высоких разовых и суточных доз антибиотиков. В табл. 1 представлены дозировки наиболее часто применяемых у больных МВ антибиотиков.

Говоря о чувствительности микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больных МВ, к антибиотикам, нельзя не отметить наблюдаемое в ряде случаев расхождение результатов лабораторного исследования и клинического эффекта. Так, при лабораторно документированной антибиотикорезистентности выделенного из мокроты микроорганизма его применение в клинике оказывается эффективным и наоборот. Существуют различные объяснения этого феномена, в частности условия проведения теста на чувствительность к антибиотикам приближены к условиям кровяных инфекций и значительно отличаются от реально существующих в просвете респираторного тракта [57]. В мокроте антибиотики могут связываться муцином или инактивироваться лейкоцитарными энзимами. Полиморфноядерные лейкоциты содержат много протеаз, обладающих способностью гидролизировать β -лактажное кольцо, так же как бактериальные β -лактамазы. Многие составные компоненты мокроты действуют антагонистически по отношению к гентамицину и тобрамицину. Кроме того, pH мокроты около 5,0, при которой аминогликозиды наименее активны [2,3]. В условиях макроорганизма на фоне применения β -лактамов антибиотиков у больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких нередко появляются L-формы синегнойной палочки, которые не чувствительны к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам и полимиксинам, но чувствительны к тетрациклину, хлорамфениколу и особенно к макролидам. Спонтанная реверсия нестабильных L-форм может вызвать "необъяснимое" обострение воспалительного процесса, даже на фоне массивной антибиотикотерапии. Для предотвращения образования L-форм синегнойной палочки рекомендуется в ряде случаев комбинировать β -лактамы антибиотиков с макролидами [2].

Выбор антибиотиков и стратегия АТ определяются видом возбудителя инфекционного процесса. При высеве из мокроты стафилококка практикуются следующие схемы АТ. 1) Профилактический прием противостафилококковых препаратов узкого спектра действия с

момента установки диагноза и на протяжении всей жизни или только в раннем возрасте [12,14,56]. Наиболее часто применяют клоксациллин, флуоксациллин. При развитии обострения бронхолегочного процесса дополнительно назначаются препараты макролидов, оксациллин в комбинации с фузидиновой кислотой, хлорамфеникол, котримоксазол, цефалексин, тетрациклин, рифампицин в виде монотерапии или в комбинации курсом на 14 дней. При наличии чувствительности к пенициллину, последний назначается в комбинации с пребенемином 40 мг/кг в сутки в 4 приема. 2) Проведение курса (14 дней) противостафилококковой терапии при высеве стафилококка вне зависимости от состояния больного с целью максимального подавления возбудителя. Если стафилококк не исчезает из мокроты, дополнительно назначается 2—3 повторных курса лечения противостафилококковыми препаратами, после чего при отсутствии санации мокроты от стафилококка решается вопрос о переводе больного МВ на пролонгированный прием противостафилококковых препаратов [3,17]. 3) АТ только обострений бронхолегочного процесса, вызванных стафилококком, одним или комбинацией противостафилококковых препаратов [14,54]. При профилактическом приеме противостафилококковых препаратов, по мнению авторов, удастся держать под контролем стафилококковую инфекцию, снизить число больных с хронической колонизацией стафилококка, приостановить прогрессирование бронхолегочного процесса, ухудшение функциональных нарушений, по данным функции внешнего дыхания, увеличить продолжительность жизни больных МВ. При этом отмечается и более низкий уровень преципитирующих противостафилококковых антител у больных, находящихся на 1—2-й схемах АТ, по сравнению с детьми, получающими антибиотики только в период обострения бронхолегочного процесса [12,14,17,54,56,60].

При высеве из мокроты палочки инфлюэнции назначается ампициллин или амоксициллин, 25—50 мг/кг в сутки внутрь; при высеве палочки инфлюэнции, продуцента β -лактамаз, назначаются, следуя антибиотикограмме, аугментин, макролиды, котримоксазол, рифампицин, тетрациклин, хлорамфеникол, цефалоспориновые антибиотики 2-го поколения [3,14,15,17]. Продолжительность курса АТ 14 дней, после чего, как правило, мокрота санируется от палочки инфлюэнции [17,19].

При высеве синегнойной палочки стратегия АТ различна в зависимости от длительности колонизации синегнойной палочки. Так, в ряде публикаций сообщается о возможности иррадикации *P.aeruginosa* при раннем (после первых высевах синегнойной палочки) назначении противосинегнойных препаратов. Для этого с целью предотвращения хронической синегнойной инфекции наиболее часто применяются ингаляции колистина и/или прием ципрофлоксацина внутрь [16,27,37,39].

Так, в центрах МВ Дании большинству больных при первом высеве синегнойной палочки и у больных с непостоянной ее колонизацией проводится АТ по схеме, представленной в табл.2 [46,64].

Таблица 2

Схема антимикробной терапии, применяемая в центрах МВ Дании для профилактики развития хронической колонизации *P.aeruginosa*

Частота высева синегнойной палочки	Ингаляции колистина	Ципро- флоксацин, мг/кг в сутки внутри	Продол- житель- ность в неделях
1-й высев	1 млн ЕД 2 р. в день	25—50	3
2-й высев	2 млн ЕД 3 р. в день	25—50	3
3 высев в 6 месяцев	2 млн ЕД 3 р. в день	25—50	12
Больные, ранее получавшие в/в курсы противосине- гнойной терапии, у которых в течение нескольких месяцев отсутствует высев синегнойной палочки	2 млн ЕД 3 р. в день	25—50	3

При этом удалось снизить частоту перехода непостоянного носительства синегнойной палочки в хроническую синегнойную инфекцию с 58 до 14% [37].

В настоящее время доказано, что хроническая эндо-бронхиальная синегнойная инфекция является причиной более тяжелого течения и смертности больных МВ. В то же время активная антимикробная противосинегнойная терапия может приостановить прогрессирование изменений в легких больных МВ, ухудшение показателей функции внешнего дыхания, улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность [45,46,61]. Хотя иррадикация синегнойной палочки из нижних отделов респираторного тракта у больных с хронической синегнойной инфекцией остается трудной задачей, временное же ее исчезновение из мокроты наблюдается более часто по мере увеличения длительности курсов антипсевдомонадной терапии [39]. Перечень применяемых при хронической синегнойной инфекции препаратов и рекомендуемые дозы были представлены в табл.1. Выбор антибиотиков осуществляется после исследования мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам. Для профилактики развития антибиотикорезистентных штаммов синегнойной палочки, а также для расширения спектра антимикробной активности рекомендуется сочетанное применение антибиотиков разных групп. При высеве из мокроты ассоциации синегнойной палочки и стафилококка базисными для терапии легочных обострений являются антибиотики, активные против синегнойной палочки. Наиболее эффективным и часто применяемым является внутривенный путь введения антибиотиков, в высоких дозах при трехкратном их введении в течение суток. Антибиотики из групп пенициллина и цефалоспоринов вводятся внутривенно капельно, аминогликозиды внутривенно струйно, а при местно раздражающем действии в виде коротких капельных инфузий. Широкое распространение получили периферические внутривенные катетеры. Длительность курса АТ точно не определена, при

профилактических курсах АТ в большинстве случаев она составляет 2 недели, при обострении бронхолегочного процесса — 2, а при клинической нестабильности 3 и более недели. Для профилактики распространения синегнойной инфекции в настоящее время в США и странах Западной Европы практикуется раздельная (с учетом выделяемой микрофлоры) госпитализация больных МВ, организация помощи по типу дневных стационаров и специальных служб для внутривенного введения антибиотиков на дому. При обострении бронхолегочного процесса внутривенный курс АТ начинается в стационаре, а после получения положительного клинического эффекта продолжается в домашних условиях [9,25].

По данным центров МВ в Дании, изменение стратегии АТ от принципа "лечение обострений" к плановым курсам внутривенной АТ по крайней мере каждые 3 месяца привело к увеличению продолжительности жизни до 10 лет после развития хронической колонизации синегнойной палочки у $90 \pm 4\%$ больных МВ (для сравнения при лечении только обострений бронхолегочного процесса 5-летняя продолжительность жизни после начала колонизации синегнойной палочки составляла 54%). Уровень ежегодной смертности снизился с 10—20% до 1—2%. Продолжительность жизни увеличилась от 20 до 30 лет у 50% [32,45,61]. Схема АТ, применяемая при хронической синегнойной инфекции в центрах МВ в Дании, представлена в табл.3.

Помимо парентерального введения при хронической синегнойной инфекции широкое распространение получили ингаляции антибиотиков и/или оральный прием хинолонов между курсами внутривенной АТ. Так, при регулярных ингаляциях колестина удается уменьшить нарастание признаков воспаления в респираторном тракте и ухудшение показателей функции внешнего дыхания между курсами внутривенной АТ. Помимо ингаляций колестина применяют ингаляции гентамицина (по 80 мг 2 раза в день) и карбенициллина (по 1 г 2 раза в день) последовательно, тобрамицина (по 80 мг 2 раза) и тикарциллина (1 г 2 раза). При этом удается стабилизировать состояние больных, уменьшить частоту их госпитализации, улучшить показатели функции внешнего дыхания [16,64]. При ингаляции антибиотиков следует уделять большое внимание техническим условиям проведения процедуры. Размер ингалируемых частиц не должен превышать 5 мкм, при этом по экспериментальным данным только 6—10% применяемого антибиотика достигают дистальных отделов легких [16,64].

Побочные эффекты АТ при применении аминогликозидов связаны с их нефро- и ототоксичностью. В то же время при применении у детей с МВ высоких доз, пролонгированных до 3 недель, и повторных курсов тобрамицина частота развития побочных эффектов не увеличилась по сравнению с больными, получившими среднюю терапевтическую дозу препарата [32]. При применении β -лактамов антибиотиков описаны аллергические реакции, протекающие по типу анафилаксии, бронхо- и ларингоспазма, отека Квинке, кожных высыпаний. Перекрестные реакции в пределах

Схема АТ, применяемая при хронической синегнойной инфекции в центрах МВ Дании [32]

Основной режим: 2-недельный курс внутривенной АТ каждые 3 месяца всем детям с МВ при наличии у них хронической колонизации синегнойной палочки.

Применяемые антибиотики:

Тобрамицин 10—20 (30) мг/кг/24 час в/в (до достижения в сыворотке крови концентрации 1—2 мкг/мл)

или —"
или —"
или —"
или —"
и/или —"

+ Пиперацillin 300 мг/кг/24 час в/в
+ Цефзулодим 150—200 мг/кг/24 час в/в
+ Цефтазидим 150—200 мг/кг/24 час в/в
+ Азтреонам 150—200 мг/кг/24 час в/в
+ Тиенамицин 50—75 мг/кг/24 час в/в
+ Ципрофлоксацин/Офлоксацин 20—40 мг/кг/24 часа внутрь во время или между курсами в/в терапии

Колистин 2—4 млн ЕД/24 час в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки.

При клинической нестабильности: увеличение продолжительности курсов в/в АТ до 3 нед. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием ципрофлоксацина/офлоксацина внутрь между курсами в/в АТ.

одной группы препаратов не обязательны. Так, из 75 больных МВ, дававших аллергические реакции при применении β-лактамов антибиотиков, 44 реагировали на один, 20 на два и 11 на три и более антибиотиков. Наиболее часто описана гиперсенситизация к пиперацillinу [32]. Антибиотики группы хинолонов в начальный период изучения препаратов этой группы не рекомендовали к применению у детей на основании полученных в эксперименте данных о возможном повреждающем действии их на костную ткань. В настоящее время имеется опыт многих клиник МВ по применению хинолонов у детей. Частота развития артралгий при их применении у детей не превышала частоту развития этого осложнения у взрослых. В большинстве случаев артралгии проходят бесследно после отмены препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин), однако возможность повторного применения хинолонов у некоторых больных МВ ограничена. Частым осложнением при применении хинолонов является фотосенситизация, что в некоторых случаях также ограничивает возможность их приема. В то же время многие больные избегают этого осложнения, применяя защищающие от солнца лосьоны [32].

На основании многолетнего опыта проведения активной противосинегнойной терапии в центрах МВ Дании, позволившей значительно снизить смертность у больных хронической синегнойной инфекцией и увеличить продолжительность из жизни, выявились факторы, затрудняющие в ряде случаев проведение АТ в полном объеме. К ним относят:

1. Развитие бактериальной резистентности, прежде всего к β-лактамам антибиотикам и хинолонам,
2. Вызванное тобрамицином повреждение почек,
3. Прогрессивное ухудшение слуха — первоначально на восприятие высоких тонов, затем разговорной речи,
4. Аллергические реакции на антибиотики и прежде всего β-лактамы,
5. Болезненность и дискомфорт, связанные с проведением АТ,
6. Психосоциальные аспекты,
7. Высокая стоимость АТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза // Вестн. Рос. АМН. — 1992. — № 4. — С.34—39.
2. Рожавин М.А. Причины несовпадения лабораторных и клинических данных о чувствительности Гр-бактерий к антибиотикам // Антибиотики. — 1988. — № 6. — С.460—463.
3. Фейджельсон Ж. Муковисцидоз (опыт наблюдения за 222 больными за 38 лет педиатрической практики) // Педиатрия. — 1992. — № 3. — С.56—61.
4. Andersen D.H. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study // Am. J. Dis. Child. — 1938. — Vol.56. — P.344—399.
5. Baker N.R. // Pseudomonas Infection and Alginates: Biochemistry, Genetics and Pathology. — London: Chapman and Hall, 1990. — P.95—108.
6. Baltimore K.S., Christie C.D.C., Walker Smith G.J. Immunohistopathologic localization of P. aerug. in lungs from patients with CF // Am. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol.140. — P.1650—1661.
7. Le Bell M. Fluoroquinolones in the treatment of CF: a critical appraisal // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1991. — Vol.10. — P.313—314.
8. Bergan T., Hoiby N. Epidemiological markers for P. aeruginosa // Acta Pathol. Microbiol. Scand. [B]. — 1975. — Vol.83. — P.553—560.
9. Daviol T. et al. // Cystic Fibrosis News. — 1989. — Vol.4. — P.8—9.
10. Doring G., Hoiby N. Immunological aspects of CF // Chest. — 1988. — Vol.94, № 2. — Suppl. — P.109\$—114\$.
11. Duncan M., Geddes M.D. Antimicrobial therapy against st. aureus. P. aeruginosa and P. cepacia // Ibid. — P.140\$—144\$.
12. Friend P.A. Pulmonary infection in CF // J. Infect. — 1986. — Vol.13. — P.55—72.
13. Gilligan P.H. Microbiology of airway disease in patient with CF // Clin. Microbiol. Rev. — 1991. — Vol.4. — P.35—51.
14. Goodchild M.C., Dodge G.A. // Cystic Fibrosis: Manual of Diagnosis and Management. 2nd Ed. — London, 1989. — P.53—70.
15. Hoiby M.E. Cystic fibrosis // Postgrad Med. J. — 1984. — Vol.60. — P.225—233.
16. Hodson M.E. Antibiotic treatment aerosol therapy // Chest. — 1988. — Vol.94, № 2. — Suppl. — P.156\$—160\$.
17. Hoiby N., Friis B. et al. Antimicrobial chemotherapy in CF patients // Acta Paediatr. Scand. — 1982. — Suppl.301. — P.75—100.
18. Hoiby N., Doring G., Schiøtz P.O. // Annu. Rev. Microbiol. — 1986. — Vol.40. — P.29—53.
19. Hoiby N. Hemophilus influenzae, staphylococcus aureus, P.cepacia, P.aeruginosa in patients with CF // Chest. — 1988. — Vol.94, № 2. — Suppl. — P.97\$—102\$.

20. Hoiby N., Pedersen S.S. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1989.— Vol.78.— P.395—404.
21. Hoiby N., Koch C. // *Thorax.*— 1990.— Vol.45.— P.881—884.
22. Hoiby N., Doring G., Schiøtz P.O. Pathogenic mechanisms of chronic *P. aeruginosa* infection in CF patients // *Antibiot. Chemother.*— 1987.— Vol.39.— P.69—76.
23. Hutabarat R.M., Unadkat J.D. et al. Pharmacokinetics and drug disposition // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1991.— Vol.49.— P.402—409.
24. Isles A., Maclusky I. et al. *P. cepacia* Infection in CF // *J. Pediatr.*— 1984.— Vol.104.— P.206—210.
25. International CF Association News Letter.— 1989.— Vol.245, № 20.— P.1073—1080.
26. Jacobs R.F., Trang J.M. et al. Ticarcillin/clavulanic acid pharmacokinetics in children and young adults with CF // *J. Pediatr.*— 1985.— Vol.106.— P.1001—1007.
27. Jensen T. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol.*— 1987.— Vol.6.— P.618—622.
28. Jensen T., Pedersen S.S. et al. // *Antibiot. Chemother.*— 1989.— Vol.42.— P.237—246.
29. Kelly N.M., Fitzgerald M.X. et al. Does *Pseudomonas* cross-infection occur between CF patients // *Lancet.*— 1982.— Vol.2.— P.688—690.
30. Kerem E., Grey M. et al. // *J. Pediatr.*— 1990.— Vol.116.— P.714—719.
31. Kharazmi A., Hoiby N. et al. *P. aerug.* exoproteases inhibit human neutrophil chemiluminescence // *Infect. Immun.*— 1984.— Vol.44.— P.587—591.
32. Koch C., Pedersen S.S., Hoiby N. Treatment of chronic *P. aerug.* infection in CF. Effects and side-effects of antibiotics // *European Working Group for Cystic Fibrosis. Annual Meeting, 17-th. Proceedings.*— Copenhagen, 1991.— P.147—156.
33. Mc Laughlin F., Mattens W.G. et al. Clinical and bacteriological responses to three antibiotics regimens for acute exacerbation of CF: ticarcillin — tobramycin, acloxacillin — tobramycin and acloxacillin — placebo // *J. Infect. Dis.*— 1983.— Vol.147.— P.559—567.
34. Leeder J.S., Spino M. et al. Cefazidime disposition in acute and stable CF // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1984.— Vol.36.— P.355—362.
35. Levy J., Smith A.L. et al. Bioactivity of gentamicin in purulent sputum from patients with CF or bronchoectasis: comparison with activity in serum // *J. Infect. Dis.*— 1983.— Vol.148.— P.1069.
36. Levy J. Antibiotic therapy in cystic fibrosis. Evaluation of efficacy // *Chest.*— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.150S—154S.
37. Littlewood J.M., Miller M.G., Chonein A.T. // *Lancet.*— 1985.— Vol.2.— P.865.
38. Michel B.C. Antibacterial therapy in cystic fibrosis. A review of literature published between 1980 and February 1987 // *Chest.*— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.129S—140S.
39. Møller N.E., Hoiby N. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1981.— Suppl. 24.— P.87—91.
40. Ong E.L.C. et al. // *Thorax.*— 1989.— Vol.44.— P.739—742.
41. Pedersen S.S., Jensen T. et al. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1986.— Vol.75.— P.840—845.
42. Pedersen M., Stowring S. et al. Comparative study of amoxycillin in persistent *H. influenzae* of the lower respiratory tract in children with chronic lung disease // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1986.— Vol.18.— P.245—254.
43. Pedersen B.K., Kharazmi A. et al. Selective modulation of the CD4 molecular complex by *P. aerug.* alkaline protease and elastase // *Scand. J. Immunol.*— 1987.— Vol.26.— P.91—94.
44. Pedersen B.K., Kharazmi A. Inhibition of human killer cells activity by *P. aerug.* alkaline protease and elastase // *Infect. Immun.*— 1987.— Vol.55.— P.986—989.
45. Pedersen S.S., Jensen T. et al. Management of *P. aerug.* lung infection in Danish CF patients // *Acta Paediatr. Scand.*— 1987.— Vol.76.— P.955—961.
46. Pedersen S.S., Koch C., Hoiby N. Prevention and early treatment of *P. aerug.* infection in CF basic and clinical research // *European Working Group for Cystic Fibrosis, Annual Meeting, 17-th. Proceedings.*— Copenhagen, 1991.— P.135—144.
47. Pedersen S.S., Hoiby N. et al. // *Thorax.*— 1992.— Vol.47.— P.6—13.
48. Petersen N.T., Hoiby N. et al. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1981.— Vol.70.— P.623—628.
49. Pitchford K.C., Corey M. et al. *Pseudomonas* species contamination of CF patients home inhaled equipment // *J. Pediatr.*— 1987.— Vol.111.— P.212—216.
50. Pressler T., Szaff M., Hoiby N. // *Acta Paediatr. Scand.*— 1984.— Vol.73.— P.541—547.
51. Prince A.S., Nei H.C. Brief Clinical and laboratory observations: use of piperacillin, a semisynthetic penicillin, in the therapy of acute exacerbation of pulmonologic disease in patients with CF // *J. Pediatr.*— 1980.— Vol.97.— P.146—151.
52. Rampol R. et al. // *Infect. Immun.*— 1980.— Vol.27.— P.614—619.
53. Shapera R.M., Warwick W.J., Matsen J.M. Clindamycin therapy of staphylococcal pulmonary infection in patients with CF // *J. Pediatr.*— 1981.— Vol.99.— P.647—650.
54. Shwab U., Frank F. et al. // *European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.*— Copenhagen, 1991.— Abstr. 75.
55. Schlesinger E., Miller M. et al. Effect of longterm continuous anti-staphylococcal antibiotic treatment in young children with CF // *Cystic Fibrosis Horizons* / Ed. D. Lawson.— New York, 1984.— P.280; 414.
56. Smith L., Ramsey B. Antibiotic therapy for patients with CF // *Cystic Fibrosis Symposium.*— The Ritz — Carlton, Atlanta, 1991.— P.50.
57. Spino S.M., Chai R.P. et al. Cloxacillin absorption and disposition in CF // *J. Pediatr.*— 1984.— Vol.105.— P.823—835.
58. Strandvik B. Antibiotic therapy of pulmonary infection in Cf; Dosage schedules and duration of treatment // *Chest.*— 1988.— Vol.94, № 2.— Suppl.— P.146—149.
59. Szaff M., Hoiby N. Antimicrobial treatment of *St. aureus* in CF // *Acta Paediatr. Scand.*— 1982.— Vol.71.— P.821—826.
60. Szaff M., Hoiby N., Flensburg E.W. // *Ibid.*— 1983.— Vol.72.— P.651—657.
61. Thomassen M.J., Demko C.A., Doershuk C.F. CF: a review of pulmonary infections // *Pediatr. Pulmonol.*— 1987.— Vol.3.— P.334—351.
62. Valerius N.H., Koch C., Hoiby N. // *Lancet.*— 1991.— Vol.338.— P.725—726.
63. Wall M.A., Terry G. et al. Inhaled antibiotics in CF // *Ibid.*— 1983.— Vol.1.— P.1325.
64. Wood D.E. et al. // *Infect. Immun.*— 1980.— Vol.30.— P.694—699.
65. Woolf R.A., Koup J.R. et al. Pharmacokinetics of high dose acloxacillin sodium in patients with CF // *Clin. Pharmacol.*— 1985.— Vol.4.— P.664—669.

Поступила 23.04.94.

Е.К.Гинтер, Н.В.Петрова

ГЕНЕТИКА МУКОВИСЦИДОЗА

Медико-генетический научный центр Российской АМН, Москва

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы, является одним из самых частых наследственных заболеваний. Хотя данные о частоте МВ в большинстве случаев получены на основе регистрации больных с определенными клиническими проявлениями заболевания и лабораторными показателями и таким образом могут занижать истинную частоту МВ, для большинства европейских стран и стран Северной Америки принята частота МВ: 1 больной на 2000—2500 новорожденных, которая оказалась сходной как при регистрации больных МВ, так и при скрининге новорожденных различными тестами на МВ [4]. Для европейской части бывшего СССР получена примерно такая же оценка распространенности МВ, правда, на основе косвенного расчетного метода [2]. Вместе с тем, известны популяции, где частота МВ существенно ниже (известны также локальные популяции, где она существенно выше). МВ реже встречается в Швеции и Финляндии. В Японии и, возможно, африканских странах его частота, по-видимому, не превышает 1:100 000. Однако эта проблема требует дополнительных исследований с применением более надежных методов выявления МВ [13].

МВ является аутосомно-рецессивным заболеванием, т.е. он проявляется только у лиц, получивших мутантный ген от каждого из родителей. Больной, следовательно, должен быть либо гомозиготным по определенной мутации, либо компаундом, когда мутации, полученные от обоих родителей, различаются.

Из столь высокой частоты МВ в популяциях следует, что частота гетерозигот, т.е. носителей мутантного гена, должна составлять около 4%, а частота мутантного гена (в предположении об отсутствии аллельного разнообразия) — около 2%. Следовательно, наблюдается полиморфизм для этой генетической системы. Хорошо известно, что частота редкого аллеля в любой генетической системе выше 1% не может быть объяснена высокой частотой повторных мутаций в соответствующем гене и требуются иные популяционно-генетические объяснения. Таких объяснений может быть несколько, два из которых можно считать основными: высокая частота мутантного аллеля объясняется селективными преимуществами гетерозигот при опре-

деленных условиях или она объясняется действием случайных генетических процессов, прежде всего дрейфа генов. Следует также упомянуть такие объяснения, как существование нескольких локусов, мутации в семьях с больным МВ. Были предприняты многочисленные попытки обнаружить селективные преимущества у гетерозигот по гену МВ (облигатными гетерозиготами являются родители больных) или доказать наличие репродуктивной компенсации, однако они не дали определенных результатов. С другой стороны, в модельных экспериментах было показано, что даже столь высокая частота мутантного гена в огромной по численности популяции может быть объяснена эффектами дрейфа генов [10,14]. Таким образом, выбор между различными механизмами повышения частоты гена МВ в настоящее время сделать невозможно, хотя хочется надеяться, что это произошло неслучайно и что ген МВ защищает носителя от действия какого-то вредного внешнесредового фактора, в частности инфекции.

Поиски продукта гена МВ велись давно. Основные клинические проявления МВ связаны, как известно, с нарушением функции экзокринных желез. Это и меконеальный илеус, закупорка протоков поджелудочной железы, и вязкий секрет экзокринных желез бронхиального дерева, особенности секрета потовых желез, содержащего избыток ионов натрия и хлора (что было использовано для разработки наиболее точного до сих пор метода диагностики МВ — так называемого потового теста), и нарушения функции других экзокринных желез. Однако при общем понимании, что в патогенезе МВ нарушения электролитного обмена должны играть весьма важную роль и что, скорее всего, они могут быть обусловлены автономным нарушением внутриклеточных процессов, поиски продуктов гена МВ в основном шли в биологических жидкостях и в первую очередь в сыворотке крови больных, т.е. почти сознательно были направлены на выявление вторичных продуктов гена. Тем не менее, удалось обнаружить в конце концов так называемый кистофиброзный фактор (многие исследователи полагали, что он является одним из классов иммуноглобулинов), который использовался в диагностике МВ и даже

выявлении гетерозиготного носительства гена МВ. Таким образом, следует признать, что усилия по выявлению продуктов гена МВ в биологических жидкостях, которые принесли желаемый результат в отношении ряда наследственных болезней обмена веществ, оказались для МВ неэффективными. Стало ясно, что для изучения продукта гена МВ требуется использование нетрадиционных подходов.

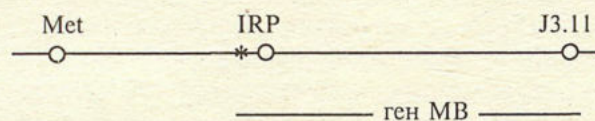
К этому времени значительные успехи были сделаны молекулярной генетикой в изучении этиологии другого распространенного наследственного заболевания — Х-сцепленной рецессивной миодистрофии Дюшенна, причем они были достигнуты необычным путем. Суть нового подхода заключалась в установлении преимущественно методом генетического картирования точной локализации мутантного гена на предельно коротком участке Х-хромосомы с последующим поиском на этом участке с помощью перекрывающихся клонов геномной ДНК самого гена. Для миодистрофии Дюшенна решение этой задачи оказалось относительно простым, так как были известны случаи заболевания у женщин, обусловленные транслокациями участка Х-хромосомы на аутосомы. Точки разрыва Х-хромосомы в транслокациях служили однозначным маркером локализации мутантного гена. Еще более подходящими для анализа были случаи миодистрофии Дюшенна у мальчиков с видимой небольшой делецией Х-хромосомы. Кроме того, значительная часть мутаций в гене миодистрофии Дюшенна оказалась связанной с крупными делециями, что еще больше облегчило поиск гена. Таким образом исследователям удалось сначала выделить и проклонировать ген миодистрофии Дюшенна, установить его структуру и характер мутаций, а затем уже на этой основе определить тип и структуру белка, названного дистрофином, кодируемого соответствующим геном [9]. Такой способ изучения механизма действия мутантного гена был назван обратной генетикой, поскольку вместо традиционного пути от признака к гену используется путь от гена к признаку.

История выделения и клонирования гена МВ полна драматизма. Над этой проблемой бился ряд исследовательских групп в Европе и Америке, между которыми завязалась острая конкуренция. Более удачливыми оказались группы исследователей из Педиатрического Госпиталя Торонто, которыми руководили Лап-Чи Тсуя и Джон Риордан, работавшие совместно с группой Френсиса Коллинза из Медицинского института Говарда Мичиганского университета. Начало этой истории может быть отнесено к 1985 г., когда группе Лап-Чи Тсуя удалось локализовать ген МВ на 7-й хромосоме одновременно с двумя другими группами исследователей [6,8,15].

В отличие от миодистрофии Дюшенна при МВ было трудно ожидать, что мутации могут быть обусловлены крупными делециями, поэтому предстояло проделать огромную работу, пытаясь локализовать ген МВ между двумя фланкирующими его маркерами — онкогеном *met* и полиморфной последовательностью ДНК J3.11, наиболее тесно сцепленными с МВ. Между двумя этими маркерами расстояние составляло 1600 т.п.н.,

то есть было слишком большим, чтобы его можно было пройти, используя технику прогулки по хромосоме (один из методов физического картирования генома), за разумное время. Метод прогулки по хромосоме заключается в идентификации в геномной библиотеке перекрывающихся клонов ДНК, которые относятся к исследуемой области. К счастью, в группе Коллинза был разработан более эффективный метод поиска нужного гена — так называемый метод прыжков по хромосоме, который позволяет перескакивать через достаточно протяженные отрезки ДНК. Кроме того, этот метод позволял преодолеть еще одно препятствие для метода прогулки по хромосоме — существование неклонируемых последовательностей ДНК.

Используя оба метода, группы Лап-Чи Тсуя и Коллинза начали систематический поиск гена в указанном выше районе 7-й хромосомы, двигаясь от одного из маркеров в обоих направлениях. Когда на одном из направлений был пройден ген *IRP*, стало ясно, какое из направлений является правильным. Для установления отношения сегментов ДНК, изолированных во время прогулки и прыжков по хромосоме к гену МВ, в них специально идентифицировались локусы, проявляющие полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ), которые были использованы для анализа сцепления в семьях, где ранее были идентифицированы кроссинговеры между геном МВ и фланкирующими ДНК-маркерами. Всего в ходе работы было выявлено 18 ПДРФ на отрезке ДНК длиной 500 т.п.н., некоторые из которых оказались решающими для сужения области поиска гена МВ, т.к. в исследованных семьях было показано, что кроссинговер произошел между ними и фланкирующими ДНК-маркерами.



На схеме показано, что прицельный поиск гена МВ, расположенного между генами *Met* и J3.11, начался с участка, отмеченного звездочкой, в направлении гена J3.11.

Для поиска гена МВ был использован также секвенс участков ДНК. При этом предполагалось, что ген МВ должен содержать консервативную последовательность ДНК, характерную и для других организмов, так как ген выполняет важную физиологическую функцию. Кроме того, эта последовательность должна была содержать *SrG* островки, которые обычно маркируют 5' конец генов. В этой последовательности должна была также содержаться открытая рамка считывания. Всего на пути к гену МВ было найдено три консервативные последовательности, две из которых были вскоре отвергнуты как возможные гены МВ. Уверенность, что третья консервативная последовательность может быть геном МВ появилась тогда, когда была обнаружена ее гибридизация с библиотекой кДНК,

полученной из клеток потовых желез, и, следовательно, соответствующей активно работающим в них генам. Эта консервативная последовательность была использована для клонирования всего гена МВ, который оказался достаточно большим, занимая около 250 т.п.н. Анализ нуклеотидной последовательности гена МВ показал, что он включает 27 экзонов, кодирующих белок, состоящий из 1480 аминокислотных остатков. Белок был назван муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (CFTR). Характеристики предсказанной структуры белка позволили его отнести к семейству трансмембранных белков, характеризующихся сходной структурой. Он состоит из двух половин, каждая из которых включает гидрофобную область, предположительно необходимую для проникновения через мембрану, и последовательность, необходимую для связывания нуклеотидтрифосфатов (нуклеотидсвязывающая складка — NBF), разделенных R-доменом, который связывает фермент фосфокиназу.

Последующие многочисленные исследования функций CFTR показали, что он является хлорным каналом. Активируясь в результате фосфорилирования протеинкиназой А и присоединения АТФ, CFTR обеспечивает поток ионов хлора через клеточную мембрану. Некоторые результаты исследований позволили предположить, что у CFTR имеются и другие функции, в частности, транспорт внутриклеточных пузырьков и, возможно, даже транспорт АТФ.

Белок CFTR обнаружен в тех тканях, в которых протекает патологический процесс при МВ. Наряду с этим, он выявлен также в достаточно больших количествах в почках, матке и некоторых других органах. Что касается его внутриклеточной локализации, то CFTR накапливается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы и потовых желез [5].

Дополнительное доказательство того, что выделен и клонирован ген МВ было получено, когда в гене больных МВ была выявлена делеция 3 п.н. в 10 экзоне, которая должна была приводить к утрате остатка фенилаланина в 508 положении соответствующего белка. Делеция обнаруживалась примерно в 70% хромосом от больных МВ. Вся изложенная выше последовательность событий, связанных с выделением гена МВ, приведена в трех статьях, опубликованных в специальном номере журнала "Science" 8 сентября 1989 г. [7,11,12].

За прошедшие три года было описано более 200 различных мутаций в гене МВ. Примерно половина из этих мутаций является так называемыми миссенс-мутациями, обуславливающими замены отдельных аминокислот и выявляющими наиболее важные домены CFTR-белка. Найдены также и три других класса мутаций: нонсенс мутации, приводящие к образованию стоп-кодона, мутации сдвига рамки считывания вследствие инсерции или делеции небольшого числа нуклеотидов и мутации сплайсинга. Распределение мутаций по гену скорее всего носит неслучайный характер, по крайней мере относительно частые мутации

в гене МВ преимущественно локализируются в области, кодирующей нуклеотидсвязывающую складку. Предполагается, что по характеру нарушения функциональных характеристик CFTR-белка мутации можно разделить на три класса: с нарушением созревания белка и его правильного встраивания в мембрану (мутация ΔF508, по-видимому, относится к этому классу), с полным нарушением работы хлорного канала и с частично измененной работой хлорного канала.

В результате анализа более чем 30 000 мутантных хромосом, представляющих разные регионы мира, установлено, что наиболее частой является мутация ΔF508, встретившаяся в 67% хромосом. Еще более 10 мутаций встречается с частотой от 1 до примерно 3%. Среди них наиболее частыми являются мутации G542X и G551D — обе в 11 экзоне. Все остальные мутации оказались чрезвычайно редкими.

Исследование мутантных хромосом от больных МВ из популяций бывшего СССР (преимущественно из России) показало, что хотя мутация ΔF508 является доминирующей, ее относительная частота существенно ниже, чем в мировой популяции, составляя около 50%. Идентифицированы также некоторые другие мутации, все, однако, с очень низкой частотой [3].

К сожалению, до сих пор нет данных об абсолютных частотах отдельных мутаций в разных популяциях. Что же касается относительных частот, то установлено, что они существенно варьируют между популяциями. Так, например, относительная частота мутации ΔF508 составляет в популяции Дании почти 90%, а в популяции евреев-ашкенази Иерусалима — только 22%. В этой, последней, популяции самой частой оказалась мутация W1282X — 60% [13].

Высокая частота МВ во многих популяциях и возможность диагностики гетерозиготного носительства гена МВ молекулярно-генетическими методами создали принципиальную возможность проведения скрининга с выявлением супругов—гетерозигот и последующей пренатальной диагностикой для таких супружеских пар. Однако при таком широком разнообразии мутаций в гене МВ трудно предполагать высокую эффективность скрининга на носительство гена МВ при выявлении относительно узкого спектра мутаций в большинстве популяций.

Генетическая гетерогенность МВ создает также серьезные проблемы для пренатальной диагностики этого заболевания. Принципиальная возможность пренатальной ДНК-диагностики МВ появилась после генетического картирования гена МВ и выявления тесно сцепленных с ним полиморфных ДНК-маркеров. Естественно, что для такой пренатальной диагностики подходили только те семьи, в которых родители были гетерозиготны по используемым ДНК-маркерам, поэтому к маркерным системам предъявлялось требование высокой гетерозиготности, кроме тесности сцепления с геном МВ.

Молекулярно-генетический анализ гена МВ создал возможность прямого выявления мутаций. В настоящее время известна структура олигонуклеотидных праймеров и аллель-специфические последовательности, которые

позволяют однозначно идентифицировать с помощью полимеразной цепной реакции многие мутации в гене МВ. Понятно, однако, что использование множества тестов на разные мутации при пренатальной диагностике технически трудно выполнимо и очень дорогостояще. В настоящее время пренатальная диагностика гомозигот по мутации $\Delta F508$ осуществляется прямым определением мутации методом полимеразной цепной реакции в ДНК, выделенной из ворсинок хориона, начиная с 8 недель беременности. В том случае, если плод оказывается компаундом по мутации $\Delta F508$ и неизвестной мутации, или когда обе мутации в гене МВ неизвестны, пренатальная диагностика осуществляется непрямым методом. Суть этого метода заключается в установлении генотипа хромосом родителей, несущих мутантный ген, по полиморфным генетическим системам, тесно сцепленным с геном МВ. Наиболее употребительными являются такие полиморфные системы как XV-2с, KM19, CS7, MP6D9, J3.11, а также некоторые внутригенные полиморфизмы, в частности VNTR-полиморфизм в 6 интроне. Высокая гетерозиготность этих полиморфных систем позволяет сделать информативными (мутантная и нормальная хромосома у каждого из родителей должны различаться по аллелям хотя бы одной из указанных систем) для пренатальной диагностики практически все семьи, которые в ней нуждаются [1].

Молекулярно-биологическое изучение МВ открыло перспективы для более направленной терапии этого заболевания. Новые фармакологические препараты, такие как амилорид и АТФ/УТФ, предназначаются для того, чтобы обойти дефект хлорного канала. Разрабатываются также новые препараты, которые бы активировали мутантные формы CFTR. Однако настоящая патогенетическая коррекция может быть достигнута только с помощью генотерапии. Уже получены первые обнадеживающие результаты по переносу с помощью различных векторов гена МВ в клетки больных, в том числе и с сайт-специфическим встраиванием этого гена и синтезом его продукта, что приводило к исправлению дефекта хлорного канала, но, конечно, придется решить еще много проблем, таких как безопасность переноса гена, повышение эффективности этого переноса и ряд других, прежде чем этот метод найдет применение в клинике [5].

В этой статье мы затронули только часть проблем, имеющих отношение к генетике МВ. Вместе с тем нам хотелось показать, что генетические исследования приводят не только к более глубокому пониманию этиологии и патогенеза наследственного заболевания, но и влияют на другие компоненты системы помощи больным и их семьям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Горбунова В.Н., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование и профилактика муковисцидоза (кистозного фиброза): Метод. рекомендации.— М., 1991.
2. Бочкова Д.Н., Громов Р.В., Вренеева А.С., Куандыков Е.У., Номорская Л.А., Реутова И.В. // Педиатрия.— 1974.— № 12.— С.24—26.
3. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Gorbunova V.N., Osynovskaya N.S., Gembovskaya S.A. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1991.— Suppl.6.— P.244.
4. Boat T.E., Welsh M.J., Beaudet A.L. // *The Metabolic Basis of Inherited Disease* / Ed. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle. 6-th Ed.— New York, 1989.— P.2649—2680.
5. Collins F.S. // *Pediatr. Pulmonol.*— 1992.— Suppl.8.— P.63—64.
6. Eiberg H., Schmiegelow K., Tsui L.-C., Buchwald M., Niebuhr E., Phelan P.D., Williamson R., Warwick W., Koch C., Mohr J. // *Cytogenet. Cell Genet.*— 1985.— Vol.40.— P.623.
7. Kerem B.-S., Rommens J.M., Buchanan J.A., Markiewicz D., Cox T.K., Chakravarti A., Buchwald M., Tsui L.-C. // *Science.*— 1989.— Vol.245.— P.1073—1080.
8. Knowlton R.G., Cohen-Haguenauer O., Van Cong N., Frezal J., Brown V.A., Barker D., Braman J.C., Shumm J.W., Tsui L.-C., Buchwald M., Donnis-Keller H. // *Nature.*— 1985.— Vol.318.— P.380—382.
9. Monaco A.P., Kunkel L.M. // *Trends Genet.*— 1987.— Vol.3.— P.33—37.
10. Rao D.C., Morton N.E. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1973.— Vol.25.— P.594—597.
11. Riordan J.R., Rommens M., Kerem B.-S., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z., Zielenski J., Lok S., Plavsic N., Chou J.-L., Drumm M.L., Iannuzzi M.C., Collins F.S., Tsui L.-C. // *Science.*— 1989.— Vol.245.— P.1066—1073.
12. Rommens J.M., Iannuzzi C., Kerem B.-S., Drumm M.L., Melmer G., Dean M., Rozmahel R., Cole J.L., Kennedy D., Hidaka N., Zsiga M., Buchwald M., Riordan J.R., Tsui L.-C., Collins F.S. // *Ibid.*— P.1059—1065.
13. Tsui L.-C. // *Trends Genet.*— 1992.— Vol.8.— P.692—698.
14. Wagener D.K., Cavalli-Sforza L.L., Barakat R. // *Am. J. Hum. Genet.*— 1978.— Vol.30.— P.262—270.
15. White R., Woodward S., Leppert M., O'Connell P., Hoff M., Herbst J., Lalouel J.-M., Dean M., Vande Woude G. // *Nature.*— 1985.— Vol.318.— P.382—384.

Поступила 23.04.93.

Е.А.Рославцева, Н.Ю.Каширская, Н.И.Капранов, К.С.Ладодо, Г.О.Гришина

ДИЕТОТЕРАПИЯ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТОТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Институт питания РАМН, Москва; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы) — МВ — наследственное заболевание, при котором имеется характерный для всех эпителиальных клеток организма дефект секреции, первично — для хлоридных ионов со вторичным снижением общего объема секреции. Клинические проявления муковисцидоза являются следствием закупорки протоков экзокринных желез вязким содержимым, которое образовано гелями или преципитатами макромолекул в концентрированном растворе секрета. Определяющими для жизни больного являются характер и степень поражения легких, а также желудочно-кишечного тракта, прежде всего — поджелудочной железы и печени.

Панкреатическую недостаточность, по данным различных авторов [3,7,9], имеют 85% больных. Она проявляется в нарушении ассимиляции жира и стеаторее той или иной степени. Остальные 15% больных составляют группу с относительно сохранной функцией поджелудочной железы и без нарушения усвоения жира. Однако у половины из них нарушена секреция зимогенов (жидкости и бикарбонатов при стимуляции). Течение заболевания значительно легче у второй группы больных; бронхолегочные изменения у них обычно менее выражены.

Поражение поджелудочной железы обнаруживается уже в антенатальном периоде и выражается в задержке развития ацинусов. У новорожденных междольковые протоки расширены и заполнены слизью, к концу первого года жизни экзокринные элементы ткани поджелудочной железы прогрессивно замещаются соединительной тканью и жировыми отложениями. Эндокринные элементы долгое время остаются относительно сохранными, однако у более старших больных вся ткань железы постепенно замещается фиброаденозной субстанцией, что нередко приводит к сахарному диабету (у 2—8% больных старше 10 лет).

Помимо поражения поджелудочной железы при МВ наблюдаются нарушения деятельности других пищеварительных органов. Низкая скорость продвижения кишечного содержимого в результате высокой концентрации белка в меконии приводит у части новорожденных к меконияльному илеусу, к эпизодам интестинальной обструкции в старшем возрасте. При гистологическом исследовании обнаруживаются кишечные крипты, расширенные и заполненные слизью. Однако структура кишечных ворсинок и эпителия не нарушены. Дисахаридазная активность в большинстве случаев нормальна или даже повышенная [7].

Типичное поражение печени — фокальный или мультилобулярный билиарный цирроз; при этом обнаруживается множественная точечная обструкция мелких желчных протоков эозинофильным содержимым.

Поражение печени и желчных путей клинически может проявляться у новорожденных в затяжной холестатической желтухе, гепатоспленомегалии, у ряда больных — в декомпенсированном циррозе печени, портальной гипертензии, желчекаменной болезни (10% больных).

По наблюдениям нашего Центра по лечению и профилактике МВ, у 92% больных наблюдается отставание в физическом развитии, у 54% — значительное [26]. У больных МВ, отношение веса к росту которых соответствует норме, показатели легочных функций значительно лучше по сравнению с больными, имеющими гипотрофию [5]. В клинике г.Торонто, где нутритивный статус больных приближается к нормальному, показатели продолжительности жизни были значительно выше, чем в других клиниках: 80% больных доживали до 20 лет и 60% больных — до 30 лет [7]. Этого в значительной мере удается достичь путем применения современных микросферических заместительных ферментов.

Причинами нарушения нутритивного статуса больных МВ являются: мальдигестия и мальабсорбция, повышенные энерготраты, неадекватное поступление энергии вследствие плохого аппетита больных во время обострения [8].

1. МАЛЬАБСОРБЦИЯ

Панкреатическая недостаточность считается основной причиной мальабсорбции жира при МВ. Известно, однако, что при полном отсутствии панкреатической липазы усвоение жира приближается к 50—60%. Этот уровень обусловлен наличием желудочной и слюнной (подъязычной) липаз, относительно сохраняющих свою активность.

Однако множество факторов может ухудшить усвоение жира, в результате чего эффективность заместительной ферментотерапии у больных существенно различается. Так, гиперсекреция соляной кислоты в желудке и поступление ее в двенадцатиперстную кишку в условиях сниженной секреции бикарбонатов ведет к снижению рН кишечного содержимого. При этом падает активность липазы, а желчные кислоты преципитируются, не выполняя функции эмульгаторов,

и теряются с каловыми массами. Кроме того, в просвете кишок желчные соли связываются с белковолипидными комплексами и также выбывают из циркуляции. По-видимому, увеличенная толщина интестинального пристеночного слизистого слоя также является препятствием для всасывания жира [17].

2. ПОВЫШЕННЫЕ ЭНЕРГОЗАТРАТЫ

Энергозатраты больного с МВ увеличены не только в связи с повышенными потерями, но и в связи с частыми респираторными инфекциями, легочными обострениями и дыхательной недостаточностью.

Больные со сниженным нутритивным статусом в отсутствие острых симптомов легочного заболевания при адекватной заместительной ферментотерапии имеют удовлетворительные темпы прибавки в весе, получая 120% от рекомендуемой суточной потребности в энергии.

3. НЕАДЕКВАТНОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ ЭНЕРГИИ

Факторами, снижающими аппетит и количество поступающей пищи, могут быть:

- эзофагит и гастроэзофагальный рефлюкс, который часто сопровождает легочное обострение вместе с анорексией и рвотой, провоцируемой приступами кашля;
- дистальная приходящая интестинальная обструкция, которая вызывает схваткообразные боли в животе, больные часто связывают их начало с употреблением пищи;
- осложнения основного заболевания: панкреатит, билиарная обструкция, холангит, тяжелые запоры, цирроз печени, также сопровождающийся анорексией и снижением потребления энергии.

Если пациенты с МВ нормально развиваются и заместительная ферментная терапия позволяет полностью справиться со стеатореей, то энергетические затраты соответствуют рекомендованным для этого возраста и пола. Если же отмечается отставание в физическом развитии, то ежедневные энергетические затраты (ЕЭЗ) должны рассчитываться по следующим формулам, разработанным специальной комиссией экспертов-диетологов (1989) [7].

Ступень 1. Расход энергии (ккал) на основной обмен ($PЭОО$) в зависимости от веса — P (кг) — для здоровых мужчин и женщин.

Возраст, годы	Женщины	Мужчины
0—3	61,0P—51	60,9P—54
3—10	22,5P+449	22,7P+495
10—18	12,2P+746	17,5P+651
18—30	14,7P+496	15,3P+679
30—60	8,7P+829	11,6P+879

Ступень 2. Расчет суточной энергетической потребности ($СЭП$), учитывая основной обмен, коэффициент активности ($КА$) и коэффициент от тяжести болезни ($КТБ$).

1. Прикован к постели $КА = PЭОО \times 1,3$
2. С ограничением нагрузки $КА = PЭОО \times 1,5$
3. Активный $КА = PЭОО \times 1,7$

При дальнейшем расчете $СЭП$ принимается определенное значение $КТБ$ в зависимости от функционально жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$).

1. $ФЖЕЛ = 80\%$, $КТБ = 0$
 $СЭП = PЭОО \times (КА + 0)$
2. $ФЖЕЛ = 40—79\%$, $КТБ = 0,2$
 $СЭП = PЭОО \times (КА + 0,2)$
3. $ФЖЕЛ = 40\%$, $КТБ = 0,3$
 $СЭП = PЭОО \times (КА + 0,3)$

0,3 может быть увеличено до 0,5 при очень тяжелом состоянии, если измерение функции внешнего дыхания ($ФВД$) не проводится по какой-либо причине, то легочная функция оценивается клинически.

Ступень 3. Подсчет ежедневных энергетических затрат ($ЕЭЗ$) в зависимости от суточной энергетической потребности ($СЭП$), учитывая стеаторею

1. С сохранной поджелудочной железой (включая пациентов с коэффициентом всасывания жира больше 93% от количества потребленного жира)
 $ЕЭЗ = СЭП$.
2. С панкреатической недостаточностью.
 $ЕЭЗ = СЭП \times 0,93 / КВЖ$ ($КВЖ$ — коэффициент всасывания жиров).

Если невозможно подсчитать соотношение жира в стуле к потребленному жиру, то можно использовать при подсчете $КВЖ = 0,85$.

Помимо энергетического дефицита, у больных МВ закономерно развивается дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), эссенциальных жирных кислот, а также некоторых микроэлементов. Рекомендуемые дозы витаминов для постоянного ежедневного приема: А — 5—10 тыс. ЕД, Д — 400—800 ЕД, Е — 25 мг в возрасте 0—6 мес., 50 мг — в 6—12 мес., 100 мг в 1—4 года, 100—200 мг — в 4—10 лет, 200—400 мг — старше 10 лет. Витамин К назначается при клинических проявлениях недостаточности, 2—5 мг 1—2 раза в неделю в возрасте до 1 года, при лечении антибиотиками 5 мг 2 раза в неделю в возрасте старше 1 года. Эти витамины должны даваться в специальных водорастворимых формах.

Описаны дефициты цинка, селена, меди, молибдена, значение которых требует дальнейшего изучения [3,5].

Гораздо чаще, даже у леченых больных, наблюдается железодефицитная анемия с одновременным снижением уровня сывороточного ферритина, механизм возникновения которой не изучен.

У больных, получающих аминокликозиды, возрастает риск гипомagneзмии с усилением судорожной готовности.

Клиническое наблюдение за нутритивным статусом у больного МВ предусматривает при первичном осмотре и последующем наблюдении (1 раз в 3—6 мес.):

- 1) оценку физического развития: измерение роста, веса, толщины кожной складки (над трицепсом), толщины конечности (середина предплечья)

- 2) оценку питания
 - расчет питания по данным 24-часовой записи, проведенной под контролем врача-диетолога
 - 3-суточный баланс жира
 - 3) лабораторные исследования
 - общий анализ крови, при анемии также определение сывороточного железа, ОЖСС, ферритина
- По показаниям:
- уровни сывороточного или плазменного ретинола, токоферола,
 - протромбиновое время,
 - профиль эссенц. жирных кислот,
 - уровень сывороточного альбумина,
 - уровень электролитов и КЩС.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

До настоящего времени существуют два подхода к диетическому лечению больных МВ. Эти подходы различаются по наличию у врача возможностей и способности больного компенсировать стеаторею с помощью панкреатических заменителей.

При любом подходе общим является активное увеличение больным энергопотребления.

Это достигается увеличением частоты приемов высококалорийной пищи (5—6 раз в день). Например: 2 завтрака, обед, полдник, ужин, прием пищи перед сном с обязательным приемом панкреатических ферментов. Больных детей необходимо поощрять съедать больше, чем едят их здоровые сверстники.

Необходимо помнить о дополнительном подсаливании пищи (от 1 до 5 г. в зависимости от возраста), в особенности в условиях жаркого климата, при легочных обострениях, гипертермии, полифекалии [10].

Для первого, относительно "устарелого" подхода к организации диетотерапии больных МВ [1,2,4] характерно ограничение жира, увеличение квоты белка на 10—15% от возрастной нормы и увеличение энергообеспечения в основном за счет легкоусваиваемых углеводов (моно- и дисахаридов). Этот подход применяется при невозможности компенсировать стеаторею (панкреатическую недостаточность) имеющимися в распоряжении врача панкреатическими заменителями.

Путем снижения квоты жира до 30—20% от общего калоража удастся достигнуть нормализации стула, уменьшить вздутие и боли в животе, стеаторею, предупредить выпадение прямой кишки.

У детей первых месяцев жизни оптимальной пищей является материнское молоко с добавлением панкреатина во время каждого кормления. При смешанном и искусственном вскармливании могут использоваться коммерческие белковые препараты: "Энпит" производства Сибайского молочно-консервного комбината и "Унипит белковый", разработанный ВНИКМИ и Институтом питания АМН СССР.

В первые месяцы жизни объем питания составляет около 200 мл/кг в сутки, с 4 месяцев — приблизительно 150 мл/кг в сутки (с момента введения прикорма). Прикорм может вводиться с 3—4 месяцев, некоторым больным раньше из-за низкой прибавки в весе. Первые

блюда прикорма — каши, фруктовые пюре, далее вводится тощее мясо, картофель, овощные пюре. Рекомендуется пюре из курицы, индюшки, нежирной рыбы. Между 8 и 9 месяцами вводится желток, богатый жиром, но являющийся превосходным источником белка. После 10 месяцев дают по 3—4 яйца в неделю на фоне панкреатина.

Старшим детям рекомендуется включать в рацион высокобелковые продукты (мясо, птица, рыба, яйцо, творог) не менее 3 раз в день, молоко и кисломолочные продукты от 500 до 800 мл в день. Не рекомендуются жирные сорта мяса, птицы и рыбы. Исключаются тугоплавкие животные жиры, колбасы.

Энергетический дефицит восполняется за счет углеводов. Углеводы обеспечивают 60—70% суточной энергетической потребности. Дисахариды, в том числе сахар, в большинстве случаев хорошо переносятся. В диету включают фрукты, соки, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. Расщепление крахмала зависит от панкреатической амилазы, поэтому он усваивается хуже, чем другие углеводы. С пищей, богатой крахмалом (каши, хлеб, картофель), должны давать панкреатин. Непереваренный крахмал в толстом кишечнике сбраживается кишечной микрофлорой, что ведет к газообразованию, болям в животе. Не рекомендуется также пища, богатая клетчаткой и волокнами (бобовые, каши из цельного зерна, отруби, косточки, кожица от фруктов, сухофрукты), которые вызывают метеоризм и увеличивают объем каловых масс.

Более современным является подход, при котором количество жира не ограничивается, а наоборот увеличивается, путем добавления к блюдам нескольких ложек сливок, сливочного масла или других легкоусваиваемых жиров, употребления высококалорийных "перекусов" (бутербродов, печенья с маслом, шоколада и т.п.).

Диета должна быть нормальной для данной возрастной группы, но более вкусной и высококалорийной. Обязательной считается психологическая работа с ребенком, стимуляция, поощрение его к еде.

Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановлении адекватной ассимиляции жира путем применения высокоэффективных современных панкреатических заменителей в микрокапсулированной форме типа креон, панкреаз [5,7]. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специализированных лечебных добавок.

Однако в ряде случаев специализированные лечебные продукты являются незаменимыми. В особенности для искусственно вскармленных детей грудного и раннего возраста. Это в первую очередь касается смесей на основе триглицеридов со средней длиной углеродной цепи (C_6 — C_{12}). Такие триглицериды являются легкодоступным источником энергии, т.к. они не нуждаются в эмульгации и гидролизе панкреатической липазой и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, прямо в кровеносные сосуды системы воротной вены. Их получают путем фрак-

ционирования кокосового масла [18]. Они входят в состав лечебных смесей на основе цельных белков молока ("Portagen", США; "Humana mit MCT", Германия), а также многих смесей на основе гидролизатов белка, выпускаются как монокомпонент т.н. элементарных диет (Liquigen, MCT-oil), входят в состав лечебных маргаринов.

Мы опробовали у 25 детей, больных МВ, смеси "Portagen" и у 15 детей "Humana mit MCT". Дети были в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Нами были получены очень хорошие результаты: практически все дети прибавили в весе (от 10 до 60 г/сутки). Особенно показательными были результаты у детей грудного возраста, когда при приеме смеси и адекватных доз ферментов удавалось полностью нормализовать нутритивный статус. У некоторых детей удалось добиться существенного снижения доз панкреатических заместителей на фоне диетотерапии.

Применение смесей на основе гидролизатов белка в качестве белкового эквивалента не нашло широкого распространения при МВ, однако может быть оправдано при выраженной гипотрофии и мальабсорбции (смеси типа "Pregestimil", "Alimentum") [12].

Если же увеличение частоты и энергетической ценности пищи, оптимизация заместительной ферментной терапии, удаление всех возможных психологических стрессов окажутся неэффективными в течение трех месяцев или весо-ростовой показатель упадет ниже 85% от идеального, необходимо более серьезное вмешательство. Весо-ростовой индекс рассчитывается следующим образом:

$$\frac{\text{Фактический вес}}{\text{Идеальный вес по росту и полу}} \times 100\%$$

Показания к назначению дополнительного энтерального питания разработаны специальной комиссией экспертов-диетологов [5].

Пациенты моложе 5 лет

Весо-ростовой индекс менее 85% от идеального веса к стандартному росту, потеря веса более двух месяцев и/или остановка нарастания веса в течение 2—3 месяцев.

Пациенты от 5 до 18 лет

Весо-ростовой индекс менее 85% от идеального веса к стандартному росту, потеря веса более двух месяцев и/или остановка нарастания веса в течение 6 месяцев.

Показатели веса от 90 до 110% являются нормальными; 85—89% — начальная недостаточность питания; 80—84% — малая недостаточность питания; 75—79% — средней тяжести; 75% — тяжелое нарушение питания [13].

Энтеральное зондовое питание (назогастральное зондирование, еюно- и гастростома) дает во многих случаях очень хорошие результаты, выражающиеся в прибавлении веса от 2 до 8 кг в течение 1,5—2 месяцев. В зарубежных центрах наиболее широкое применение

находит прием пищи через гастростому, особенно ночное введение пищи во время сна (ночная гипералиментация). В нашей практике мы применяем пока только зондовое питание. Основной рекомендацией является сначала постепенное увеличение концентрации (калорийности) вводимой пищи с последующим увеличением ее количества. Питательные режимы должны быть индивидуальными и гибкими. В ночное кормление обычно вводится от 1/4 до 1/3 дополнительно к суточному калоражу. Необходимо уделить внимание положению пациента во время кормления, может понадобиться возвышенное положение головного конца кровати. Следует следить за толерантностью к глюкозе и электролитным балансом.

Только в тяжелых случаях приходится прибегать к частичному или полному парентеральному питанию (ночная парентальная гипералиментация). Однако в настоящее время энтеральный путь введения дополнительного питания считается предпочтительным по ряду причин. С одной стороны, это дороговизна парентерального питания и его серьезные осложнения (септические, циркуляторные, обменные); с другой — доказано, что сохранение энтерального пути введения пищевых веществ способствует сохранению и стимуляции деятельности собственных пищеварительных желез и энтероцитов [15].

Для энтерального питания используют вышеперечисленные специализированные смеси и элементы диеты.

Коррекция нарушений функции поджелудочной железы осуществляется путем применения панкреатина и комбинированных препаратов, содержащих панкреатин, кишечные ферменты, липотропные вещества, улучшающие расщепление и всасывание пищевых продуктов.

Большинство традиционно назначаемых ферментов получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота и применяют либо в неочищенном виде, либо после экстракции и высушивания. Ферментные препараты содержат липазу, амилазу и протеазу в различных соотношениях. Существенно различаются лекарственные формы (таблетки, капсулы, гранулы, драже, порошки), размеры, химический состав, физические характеристики. Данные об активности ферментов приводятся в различных единицах измерения (МЕ, ЕД, FIP, USP, UNF, WWI, LE), что создает для врачей трудности в решении клинических вопросов: какой препарат лучше назначить больному, как варьировать дозу в зависимости от характера и частоты приема пищи. Все это и обуславливает эмпирический характер проводимой терапии.

Долгое время полагали, что проводимая заместительная ферментная терапия в стандартных дозировках является адекватной. Проведенный нами анализ эффективности ферментной терапии у 10 детей, страдающих смешанной формой МВ, показал, что все дети принимали панкреатин в сочетании с другими ферментными препаратами (панзинорм, трифермент, мезим-форте, дигестал, солизим). Доза их составляла в среднем 1—2 таблетки на прием пищи, что в сутки не превышало 3—4 г панкреатина. Даже у тех больных,

которые придерживались ограничения жира в питании (8 чел.), проводимую терапию нельзя было признать эффективной. При анализе причин неэффективности ферментной терапии было выявлено, что, помимо приема малых доз ферментов, трое детей принимали ферменты в раздробленном виде, четверо детей не принимали ферментов с дополнительным приемом пищи. В результате суточная доза была повышена и составила 6—10 г панкреатина в сутки. При этом удалось достичь определенного улучшения клинических симптомов: ослабления болевого симптома, улучшения характера кала. Частота стула нормализовалась у половины детей. Однако при копрологическом исследовании нейтральный жир определялся у 70% детей, а усвоение жира, определяемое с помощью метода Van de Kamer, составило в среднем 59%.

Как показали наши наблюдения, повышение дозы ферментных препаратов до рекомендуемых значений, уменьшая клинические проявления мальдигестии, не в состоянии эффективно корректировать ее. В период нарастания активности бронхолегочного процесса, сопровождающегося, как правило, усилением мальдигестии и мальабсорбции, несмотря на проводимую ферментную терапию, усвоение жира снижалось до 38—45% [4].

Инактивирующее действие соляной кислоты и пепсина вынуждает применять большие, порой "астрономические" дозы ферментов, что, с одной стороны, делает лечение дорогостоящим, а с другой — оказывает повреждающее воздействие на почки в связи с гиперурикемией. Это требует включения в терапию препаратов типа цимитидина и ранитидина или антацидов, снижающих кислотность желудочного сока.

Новые возможности открылись с появлением инкапсулированных гранулированных ферментов с рН-чувствительной оболочкой (Креон, Панзитрат, Пролипаза, Панкреаза, Ультраз, Зимаза и т.д.). Кишечнорастворимая оболочка этих ферментов состоит из рН-чувствительного полимера, который высвобождает ферменты только при значениях рН близких к 5,5. Таким образом, липаза, заключенная в нем, защищена от инактивации в кислой среде желудка. Вместе с тем обеспечивается максимальная активность липазы в двенадцатиперстной кишке, т.е. там, где наиболее активно протекают процессы расщепления и всасывания питательных веществ. Маленькие размеры гранул (1,4—3,0 мм) способствуют лучшему смешиванию с пищей. Для более удобного применения гранулы помещают в капсулу, которая растворяется в желудке. Дозы варьируют от 2—5 тыс. ЕД/кг в сутки (по активности липазы) до 15—20 тыс. ЕД/кг и даже выше.

Мы применяли новый ферментный препарат "ПРОЛИПАЗУ" фирмы "Cilag" у 70 детей в возрасте от 1 года до 12 лет, страдающих смешанной формой МВ, вне обострения бронхолегочного процесса. Сопутствующая терапия включала прием желчегонных препаратов, муколитических средств, витаминов.

Сравнительное исследование показало, что на фоне приема меньшей суточной дозы липазы (суточная доза уменьшилась на 1/3 от дозы традиционно принимаемых

препаратов) отмечалось улучшение как клинических, так и копрологических показателей у 80% детей. Аппетит существенно не изменился ни у одного ребенка. Самочувствие детей улучшилось в связи с уменьшением числа принимаемых капсул, уменьшением явлений метеоризма, купированием болей в животе, ликвидацией осложнения в виде выпадения прямой кишки. Частота стула нормализовалась у 80% больных. Отсутствие нейтрального жира в копрологическом исследовании кала отмечалось у 70% детей, у 80% больных усвоение жира повысилось с 54,1 до 77%. У 5 детей в наших наблюдениях потребление жира превысило рекомендуемое суточное потребление в среднем на 36%, при этом усвоение жира составило в среднем 85,6%. Таким образом, с учетом сохраняющихся потерь (около 15%) усвоенное количество жира составило от 90 до 112% рекомендуемого потребления жира, в среднем 100,2%.

Необходимо соблюдать правила приема ферментов. Панкреатические ферменты даются с любой пищей (включая сладости) и многими напитками (такими как молоко, фруктовые соки с мякотью, исключение составляют минеральные воды). Ферменты необходимо принимать непосредственно перед едой или распределить между различными блюдами, особенно если ребенок долго ест. Желательно таблетки и драже проглатывать целиком, при их дроблении активность препаратов резко снижается из-за инактивации в желудке. При применении гранулированных ферментов дробление недопустимо, даже новорожденные дети быстро привыкают к глотанию мелких гранул.

В связи со всем вышеизложенным хотелось бы отметить, что:

1. В оценку состояния больных МВ необходимо включать антропометрические показатели.
2. В процессе диспансерного наблюдения необходимо дифференцированно подходить к назначению диетотерапии.
3. Для полноценной комплексной терапии больных МВ жизненно необходимыми являются современные микрокапсулированные ферменты, производство которых необходимо наладить в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. — М.: Медицина, 1987. — С.425—426.
2. Вельтищев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В.М. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. — М.: Медицина, 1986. — С.187—188.
3. Капранов Н.И. Течение и исход муковисцидоза у детей при современных методах лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1986.
4. Хусейханова О. Диетотерапия при муковисцидозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
5. Consensus Conferences. Cystic Fibrosis Foundation. Sect. V. — Chicago, 1990. — Vol.1. — P.1—14.
6. Corey M., McLaughlin F., Williams M. // J. Clin. Epidemiol. — 1988. — Vol.41. — P.558-563.
7. Forstner G., Durie P. // Pediatr. Gastrointest. Dis. — 1991. — Vol.2. — P.1179—1197.
8. Hodges P., Saurid D., Man S. // J. Amer. Diet. Assoc. — 1984. — Vol.84, № 6. — P.664—669.

9. Kashirskaja N., Kapranov N., Toorkina T. et al. // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th.— Copenhagen, 1991.— P.104.
10. Kennedy I., Dinwiddie R., Daman-Willems C. et al. // Arch. Dis. Child.— 1990.— Vol.65.— P.786—787.
11. Levy L., Durie P., Pencharz P. et al. // J. Pediatr.— 1985.— Vol.107.— P.225—230.
12. Lloyd-Still J., Smith A., Sullivan D., Wessel H. // Nutrition for Special Needs in Infancy.— New York, 1985.— P.257—267.
13. Luder E., Kattan M., Tanzer-Torres G. et al. // Am. J. Dis. Child.— 1990.— Vol.144.— P.1153—1156.

14. Moore B., Durie P., Forstner G., Pencharz P. // Nutr. Res.— 1985.— Vol.57.— P.97—99.
15. Orenstein S. // J. Pediatr.— 1986.— Vol.109, № 2.— P.277—286.
16. Shepherd R., Holt T., Thomas B. et al. // Ibid.— P.788—794.
17. Slomiany B., Murthy V., Carter S., Slomiany A. // Digestion.— 1986.— Vol.34, № 4.— P.275—280.
18. Watkins L. // Pediatrics.— 1985.— Vol.53, Suppl.— P.151—156.

Поступила 23.04.93.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.24-055.5/7

М.О.Мхеидзе, Т.В.Ивчик, А.Н.Кокосов, А.К.Фридлянд

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

GENETIC MARKERS AND CHRONIC PULMONARY DISEASES

M.O.Mheidze, T.V.Ivchik, A.N.Kokosov, A.K.Freedland

Summary

In 78 patients with chronic pulmonary diseases (CPD) and in their relatives of I and II degree (38 subjects) and in 425 donors the following genetic markers determined by 8 autosomal locuses were studied: alfa-1-inhibitor of proteasas (alfa-1-IP), blood groups of AB0 and Rh-factor systems, superoxiddismutasa, cholinestherasa (two locuses: Che1 and Che2), ceruloplasmin and cerumen. The polymorphism in all investigated markers was revealed. Correlation between some clinical symptoms of CPD and AB0 and Rh-system and between alfa-1-IP forms and cholinestherasa variants was observed.

Резюме

У 78 больных с хроническими болезнями органов дыхания (БОД) и их родственников I и II степеней родства (38 человек), а также у 425 доноров изучены следующие генетические маркеры, детерминированные 8 аутосомными локусами: альфа-1-ингибитор протеаз (альфа-1-ИП), группы крови системы AB0 и Rh-фактор, супероксиддисмутаза (СОД), холинэстераза (ХЭ, два локуса: Che1, Che2), церулоплазмин (ЦП) и ушная сера (Сгм). Выявлен полиморфизм по всем исследованным маркерам. Прослежены корреляции некоторых клинических симптомов БОД с AB0 и Rh-системой, альфа-1-ИП формами и вариантами холинэстераз.

Изучению роли генетических факторов в развитии хронической патологии органов дыхания уделяется серьезное внимание [11,24,26]. Внедрение генетического подхода к анализу этой патологии продиктовано высокой частотой в популяции поражений органов дыхания, влекущих за собой большие социально-экономические и моральные потери. Прогрессивно ухудшающаяся экологическая ситуация приводит к

разбалансированию системы генотип—среда и клиническим проявлениям болезни даже у гетерозиготных носителей мутантных аллелей.

По данным разных авторов [4,15,17,18,25], в специализированных пульмонологических стационарах у 20—50% пациентов с различными клиническими формами болезней органов дыхания (БОД) прослеживается в той или иной форме генетическая компонента в

Частота аллелей шести локусов (ABO, Rh и Pi, Cr, SOD, Crm) в группах наблюдения

Группы наблюдения	ABO			Rh		α -1-ИП						Cr	SOD	Crm	
	P ^A	q ^B	r ^O	D	d	Pi ^M ₁	Pi ^M ₂	Pi ²	Pi ^M ₃	Pi ³	Pi ^F	CrB	SOD	Crm St	CrmD
Контроль	0,2972	0,1084	0,5916	0,5417	0,4583	0,7117	0,1757	0,0090	0,0901	0,0090	0,0045	1,0	1,0	0,7172	0,2828
БОЛЬНЫЕ ХОБ:															
Клинический диагноз	0,3053	0,2253	0,4924	0,6465	0,3535	0,6897	0,1207	0,0172	0,1207	0,0172		1,0	1,0	0,9091	0,0909
Патоморфологический диагноз	0,5773	0,7071	0,0000	1,0000	0,0000	0,6667	0,1667		0,0556	0,0556		1,0	1,0	—	—

развитии хронической патологии дыхательной системы. В отличие от моногенно наследуемой патологии генетическая компонента при наиболее часто встречающихся хронических болезнях бронхов и легких определяется аддитивным эффектом нескольких локусов, множественные аллели которых сами по себе не приводят к патологическому фенотипу, но их определенная комбинация на фоне воздействия повреждающих факторов внешней среды патогенетически значима.

Для мультифакториальных заболеваний, к которым можно отнести некоторые клинические формы БОД, характерны: высокая частота в популяции, широкий диапазон клинических проявлений от субклинических до тяжелых форм, феномен антиципации, значительные половые и возрастные различия, низкая конкордантность монозиготных близнецов, несоответствие менделевским законам наследования. Указанное подчеркивает важность и сложность генетического анализа при данной патологии [16].

Исследования, проведенные на близнецовых выборках, убедительно демонстрируют, что в развитии некоторых форм хронических БОД участвуют генетические механизмы. Клинико-генетический анализ пробанда имеет значение для практикующего врача, поскольку в доступной форме представляет данные о наследственном предрасположении в семье, члены которой имеют высокий риск развития патологии легких и нуждаются в целенаправленных профилактических мероприятиях.

В тесной связи с клинико-генеалогическим анализом находится еще один подход к изучению мультифакториальных заболеваний органов дыхания — исследование ассоциации хронических БОД с генетическими маркерами. Высоко информативным и практически ценным для организации профилактических мероприятий в семье пробанда является определение генетических маркеров, тесно связанных с патогенезом БОД. Большое число работ посвящено изучению ассоциации фенотипов системы HLA, эритроцитарных антигенов ABO, Rh и других, фенотипов α -ингибитора протеаз и множественных форм тканевых белков и ферментов [2,10,27,28]. Имеются сообщения, указывающие на роль холинэстеразы (ХЭ) сыворотки крови (КФ 3.1.1.8.) в холинергических процессах и обмене ацетилхолина

при экспериментальной аллергии [6,7,21], при инфекционно-аллергических заболеваниях [17,23], а также указания о повышенной чувствительности к ацетилхолину у больных с неинфекционной бронхиальной астмой [1,12,14,28]. В нашей работе также была предпринята попытка выявления мутантных форм ХЭ как генетического маркера, наследуемого по ауто-сомно-кодминантному типу с системой множественных аллелей у больных хроническими БОД.

Применяемый диапазон исследований помогает, с нашей точки зрения, выделить комплекс генов, определенные аллели которых создают благоприятную или неблагоприятную основу для развития БОД, в частности хронического бронхита.

Перспективным является также изучение полиморфизма индивидуальной ядерной и митохондриальной ДНК в семьях, отягощенных хроническими БОД, для определения полиморфных сочетаний, которые predisposing к развитию бронхолегочных заболеваний.

Целью настоящего исследования явилось изучение комплекса полиморфных генетических систем в группе больных с патологией дыхательной системы.

Обследовано 78 больных БОД, в их числе 42 взрослых с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), среди которых в отдельную группу выделены 9 умерших, возраст 39—63 года, соотношение полов 1 ♂ : 0 ♀; 36 детей с респираторными аллергиями, возраст 5—16 лет, соотношение полов 2,6 ♂ : 1 ♀; а также 38 родственников больных детей I и II степени родства. Контрольную группу составили доноры (425 человек, средний возраст 34±3,5 года, соотношение полов 2 ♀ : 1 ♂). Определение фенотипов α -антитрипсина (α -AT, Pi локус 14 аутосомы) проведено методом изоэлектрофокусирования в тонком слое полиакриламидного геля (ПААГ) pH=4,0—5,0 по Jeppson et al., (1972). Исследование церулоплазмينا (Cr. локус 3 аутосомы) проведено электрофоретическим методом в 7,5% ПААГ согласно рекомендациям Гааль Э. и др. (1982). Активность супероксиддисмутазы эритроцитов (SOD локус 6/21 аутосомы) определена в 12% ПААГ по методу Гусева В.А. и др. (1977). Фенотипы ХЭ сыворотки крови (Che 1 локус 3 аутосомы) выявлены спектрофотометрическими методами [9], варианты

Частота фенотипов по трем локусам (ABO, Rh и Pi) при хроническом обструктивном бронхите

Группы крови	M ₁ M ₁			M ₁ M ₂			M ₁ M ₃			M ₂ M ₃		
	Λ	Φ ₁	Φ ₂	Λ	Φ ₁	Φ ₂	Λ	Φ ₁	Φ ₂	Λ	Φ ₁	Φ ₂
O(I)	0,177	0,103	0,0	0,088	0,069	0,00	0,045	0,034	0,0	0,011	0,034	0,0
Rh+	0,139	0,103	0,0	0,069	0,034	0,0	0,036	0,034	0,0	0,009	0,034	0,0
Rh-	0,037	0,0	0,0	0,018	0,034	0,0	0,009	0,0	0,0	0,002	0,0	0,0
A(II)	0,223	0,206	0,167	0,110	0,069	0,034	0,056	0,069	0,0	0,014	0,034	0,0
Rh+	0,176	0,138	0,167	0,087	0,069	0,034	0,044	0,034	0,0	0,011	0,034	0,0
Rh-	0,047	0,070	0,0	0,032	0,0	0,0	0,012	0,034	0,0	0,003	0,0	0,0
B(III)	0,171	0,172	0,333	0,035	0,0	0,034	0,018	0,034	0,0	0,004	0,0	0,0
Rh+	0,056	0,172	0,333	0,028	0,0	0,034	0,014	0,034	0,0	0,003	0,0	0,0
Rh-	0,015	0,0	0,0	0,007	0,0	0,0	0,004	0,0	0,0	0,001	0,0	0,0
AB(IV)	0,035	0,069	0,167	0,018	0,0	0,0	0,009	0,0	0,0	0,002	0,034	0,0
Rh+	0,028	0,035	0,167	0,014	0,0	0,0	0,007	0,0	0,0	0,016	0,034	0,0
Rh-	0,007	0,0	0,0	0,004	0,0	0,0	0,002	0,0	0,0	0,0004	0,0	0,0

фермента, детерминированные Che 2 локусом, определены электрофоретическим методом в 7,5% ПААГ [9]. Определение групп крови системы ABO и Rh осуществлено рутинными серологическими методами. Характер ушной серы (Cgm медовая "St" или сухая "D") устанавливался визуально.

Статистическая обработка проведена с помощью непараметрического метода Вилкоксона—Манна—Утти, критерия χ^2 [20].

Среди больных с ХОБ изученные генетические системы представлены следующими фенотипами: система ABO: O(I) — 24,2%, A(II) — 39,4%, B(III) — 27,3%, AB(IV) — 9,1%; Rh фактор: Rh+ (D) — 87,5%, Rh—(dd) — 12,5%; α_1 -ИП: M₁M₁ — 51,5%, M₁M₂ — 15,2%, M₁M₃ — 15,2%, M₂M₃ — 12,1%, MZ — 3,03%, MS — SS — 3,03%. Cр^B — 1,0, SOD^A — 1,0, ушная сера CgmS — 1,0.

Среди умерших больных ХОБ изученные генетические системы были представлены следующими фенотипами: система ABO: O(I)—0%, A(II) — 33,9%, B(III) — 50,0%, AB(IV) — 16,7%; Rh фактор: Rh(D)+ — 1,0; α_1 -ИП: M₁M₁ — 44,4%, M₁M₂ — 33,3%, M₂M₃ — 11,1%, MS — 11,1%, Cр^B — 1,0, SOD — 1,0 (табл.1).

Распределение множественных форм α_1 -ИП больных ХОБ в связи с характеристикой групп крови представляется следующим образом:

— группа крови O(I) Rh+: M₁M₁ — 42,9%, M₁M₂ — 28,6%, M₁M₃ — 14,3%, M₂M₃ — 14,3%;

— группа крови A(II) Rh+: M₁M₁ — 44,4%, M₁M₂ — 22,2%, M₁M₃ — 11,1%, M₂M₃ — 11,1%, MS — SS — 11,1%;

— группа крови B(III) Rh+: M₁M₁ — 71,4%, M₁M₂ — 0%, M₁M₃ — 14,3%, M₂M₃ — 0%, MZ — 14,3%;

— группа крови AB(IV) Rh+: M₁M₁ — 66,7%, M₂M₃ — 33,3%.

Данные табл.2 отражают попытку сопоставить частоты трехлокусных фенотипов ABO, Rh, Pi в трех группах: Λ — ожидаемые частоты в группе доноров, Φ₁ — фактические частоты в группе больных ХОБ, Φ₂ — фактические частоты в группе умерших.

Необходимо подчеркнуть, что среди больных имеется тенденция к снижению частоты индивидуумов к фенотипам O(I) Rh+ / Rh- M₁M₁ среди умерших, тенденция к повышению частоты индивидуумов с фенотипом B(III) Rh+ M₁M₁ в обеих подгруппах больных, тенденция к повышению частоты индивидуумов с фенотипом AB(IV) Rh+ M₁M₁ в подгруппе умерших. Наиболее частым фенотипом среди больных ХОБ оказался B(III) Rh+ M₁M₁. У 24,1% больных ХОБ и у 50% умерших локус ABO содержал аллель B.

Таким образом, в обследованной группе больных ХОБ из 6 изученных генетических систем три оказались высоко полиморфными с рядом особенностей в распределении частот соответствующих фенотипов. Очевидна необходимость увеличения групп наблюдения и обязательное использование клинико-генетического

* Условные обозначения. Фенотипы α_1 -ингибитора протеаз, Pi локус 14 аутосомы: M₁M₁; M₁M₂; M₁M₃; M₂M₃; MZ; M₁SS. Фенотип церулоплазмينا, Cр локус 3 аутосомы: BB. Фенотип супероксиддисмутазы эритроцитов, КФ I.15.I.I. SOD локус 21 аутосомы: AA. Фенотип холинэстеразы сыворотки крови, КФ 3.1.1.8., Che 1 локус 3 аутосомы: и, ид, ИФ, ИК. Фенотипы холинэстеразы сыворотки крови КФ 3.1.1.8., Che 2 локус: CHE₂⁵⁺, CHE₂⁵⁻. Фенотипы ушной серы, Cgm локус: Cgm ST, Cgm D. Фенотипы группы крови системы ABO локус 9 аутосомы: O(I), A(II), B(III), AB(IV). Фенотипы группы крови Rh, локус I аутосомы: Rh+ (D), Rh- (O).

анализа всех перечисленных параметров в семьях пробандов.

Среди 74 исследованных членов семей с БОД в анамнезе не выявлены атипичные электрофоретические варианты церулоплазмينا, супероксиддисмутазы и ХЭ, частоты аллелей данных локусов составили Cp^B — 1,0, SO^D — 1,0, Ch_{e25} — 1,0. Ушная сера в исследуемой группе расценена как медовая, частота Cgm^{st} — 1,0. В этой же группе атипичные варианты ХЭ по Ch_{e1} локусу выявлены у 8 (10,8%) человек.

Среди 26 мальчиков трое (11,5%) гетерозиготные носители Ch_{e1}^a , из 10 обследованных девочек — две гетерозиготные носительницы этого же аллеля и одна Ch_{e1}^i ; среди обследованных родственников две матери были гетерозиготными носительницами атипичных вариантов фермента.

У Юры М., 12 лет, страдающего респираторным аллергозом, родители имели низкий уровень активности фермента и значения степени ингибирования активности ХЭ соевкаинном (ДН) и фторидом натрия (FN), свойственного типичному варианту ХЭ. Все трое трактовались нами как гомозиготы по типичному аллелю ХЭ (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$). Однако уровень активности ХЭ у матери составлял 42,3% от значений, свойственных для женщин с таким генотипом в данной выборке, а уровень активности ХЭ у отца — 35,5% от значений активности у мужчин $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$ генотипа в данной группе. Возможно, родители являются носителями другого аллеля Ch_{e1}^k .

Частота гетерозиготных носителей атипичных вариантов ферментов среди всех обследованных (генотипы $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^d$ и $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^f$) была достоверно выше, чем в контроле; частота дибукаинрезистентных гетерозигот (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^d$) также была выше ($p=0,05$). Частота гетерозиготных носителей атипичных вариантов была достоверно выше среди обследованных детей с респираторными аллергозами, чем в контроле ($0,01 < p < 0,02$), т.е. имела место достоверность различий частот гетерозиготных носителей дибукаинрезистентного варианта между больными детьми и контрольной группой.

При анализе уровня активности ХЭ в зависимости от начала респираторного заболевания и генотипов обследованных оказалось, что уровень активности типичного фермента достоверно выше в контрольной группе детей, чем в группе родственников больных детей на 29,4% ($0,01 < p < 0,001$). Так, в группе больных детей (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$) активность фермента была достоверно выше (на 15,6%), чем у родственников с таким же генотипом ($0,05 < p < 0,01$). Активность типичного фермента у больных сыновей достоверно выше (на 33%), чем у их здоровых отцов ($0,01 < p < 0,001$). Уровень активности типичной ХЭ у здоровых был достоверно выше, чем у больных респираторными аллергозами гетерозиготных носителей дибукаинрезистентного варианта (генотип $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^d$) на 34 и на 20%, соответственно ($0,01 < p < 0,001$; $0,05 < p < 0,01$ соответственно). Изучение корреляционной связи уровня активности ХЭ показало наличие достоверной положительной корреляции сильной степени по уровню активности фермента в группах мать—дочь ($r+0,75$; $0,05 < p < 0,01$); мать—сын ($r+0,61$; $0,01 < p < 0,001$), генотипы $Ch_{e1}^i Ch_{e1}^i$.

Высокая частота атипичных вариантов ХЭ, выявленная в исследованных семьях, в действительности более значительна, при расчете в соответствии с кодоминантным типом наследования: трое гетерозиготных по атипичным аллелям детей, имеющих матерей с "типичной" ХЭ получили атипичный аллель от отцов, при этом ожидаемая частота атипичных гетерозигот увеличилась до 14,3%.

Известно, что уровень активности ХЭ находится под генетическим контролем [22,29]. Нами выявлено влияние генотипа матерей на уровень активности фермента у гомозиготных по "типичному" варианту детей, что косвенно указывает на сходство генетических механизмов, ответственных за скорость синтеза и катаболизм этого типа фермента. Больные, гетерозиготные носители атипичных вариантов ХЭ, имели достоверно низкий уровень активности фермента, что сочеталось с низким сродством атипичных ХЭ к различным холиновым эфирам, в том числе к ацетилхолину. Учитывая повышенную чувствительность к ацетилхолину больных с респираторными аллергозами, высокий уровень медиатора в крови при бронхиальной астме и замедленный метаболизм его под действием атипичных вариантов ХЭ, можно предположить, что функционирование мутантных форм фермента является одним из механизмов, определяющих особенности развития и течения болезней органов дыхания. Необходимо тщательное исследование экспрессивности и плейотропного действия множественных аллелей локуса Ch_{e1} с целью выявления микросимптомов "латентно текущих" заболеваний легких и их ранней диагностики.

Сведения о наличии атипичных вариантов фермента в сыворотке крови индивидуума могут быть использованы для организации профилактических мероприятий по предотвращению респираторных заболеваний. Выявление атипичных вариантов ХЭ имеет ценность не только для клинической симптоматики и ее коррекции, но и для особенностей анестезиологического обеспечения таких больных. Носителям типичных форм ХЭ не следует вводить лекарственные препараты, катаболизм которых идет при участии этого фермента [9]. Так, при введении сукцинилдихолина (дитилина, листенона) у таких людей может развиваться длительное апноэ, злокачественная гипертермия и другие осложнения, угрожающие их жизни при отсутствии специально оборудованной операционной. Все выявленные носители атипичных вариантов ферментов могут быть отнесены в группу высокого фармакологического риска, в связи с чем им следует иметь специальные документы, сигнализирующие о возможной лекарственной непереносимости.

Участие ХЭ в обмене ацетилхолина, нарушения холинергических процессов при экспериментальной аллергии, роль этого фермента в неспецифическом иммунитете создают предпосылки для дальнейшего изучения физиологической функции ХЭ и ее мутантных форм в патогенезе ХНЗЛ. Значительное насыщение генетического пула семей атипичными аллелями, ответственными за синтез мутантных форм ХЭ (семей,отягощенных заболеваниями легких), свидетельствует о

целесообразности изучения этого маркера среди больных с патологией органов дыхания и их кровных родственников.

Таким образом, настоящее исследование посвящено изучению биологических маркеров наследственного предрасположения у больных БОД. Показано, что большая часть исследованных генетических маркеров в данной выборке представлена множественными полиморфными вариантами. Выявлена определенная связь между атипичными аллелями *ChEI* локуса, аллелем В(III) в локусе АВО. Очевидно, что для более значимых заключений по ассоциации генетических маркеров БОД необходимо увеличить группу наблюдения. Тем не менее показано, что 6 генетических аутомомных несцепленных локусов, из восьми изученных, являются высоко полиморфными как у больных ХОБ, так и респираторными аллергиями. Изучение генетических маркеров, интимно связанных с патогенезом патологии, полезно для определения группы риска больных среди обследованных и их родственников для прогнозирования (или выявления) латентного и неблагоприятного течения болезни, разработки возможных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н., Мукуева С.Т. О холинэргической возбудимости бронхиального дерева у больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1977.— № 3.— С.42—45.
2. Басис В.Ю., Шаткаускас В.А. и др. α_1 -ингибитор протеаз и легочная патология // Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких.— Л., 1987.— С.25—28.
3. Гааль Э., Медьеш Г., Верецкий Л. Электрофорез в разделении биологических макромолекул.— М.: Мир, 1982.— С.340—341.
4. Гембицкая Т.Е. Генетические маркеры в проблемах пульмонологии // Клини. мед.— 1983.— № 3.— С.9—13.
5. Гусев В.А. Множественность молекулярных форм супероксиддисмутазы форменных элементов крови человека // Бюл. экспер. биол.— 1977.— № 8.— С.166—169.
6. Липиц Р.У., Кратина М.А. Ацетилхолин и активность холинэстеразы при совместном действии на организм аллергена и радиации // Радиобиология.— 1977.— Т.17, № 2.— С.296—299.
7. Липиц Р.У., Кратина М.А. Ацетилхолин и активность холинэстеразы при экспериментальной аллергии у белых крыс // Физиол. журн.— 1973.— № 3.— С.839—842.
8. Мостовой Ю.М. Иммунологический контроль развития хронического бронхита // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Сборник резюме.— Челябинск, 1991.— С.163.— № 533.
9. Мхеидзе М.О. Выявление и изучение свойств атипичных вариантов холинэстеразы сыворотки крови человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Л., 1982.
10. Петрова М.А., Хлопова Г.П. К вопросу о прогностическом значении изучения биологических маркеров наследственного

предрасположения у больных бронхиальной астмой // Генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких.— Л., 1987.— С.57—61.

11. Пилипчук В.Н. Генетически детерминированный дефицит α_1 -протеазного ингибитора при хроническом бронхите // Всесоюзный съезд медицинских генетиков, 12-й.— М., 1990.— С.348.
12. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под ред. А.Г. Хоменко.— М.: Медицина, 1990.
13. Серова Л.Д., Петрова М.А. О возможности прогнозирования бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С.70—73.
14. Синчук В.П. Влияние препаратов холинэстеразы на некоторые модели асептического воспаления // Биологическое действие продуктов органического синтеза и природных соединений.— Пермь, 1978.— С.22.
15. Услонцев Б.М., Петрова М.А. Исследование HLA — антигена у больных бронхиальной астмой // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 7.— С.31—34.
16. Услонцев Б.М. Основы индивидуализированной иммуномодулирующей терапии больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1980.
17. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Услонцев Б.М. и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность больных бронхиальной астмой // Клини. мед.— 1987.— № 12.— С.29—34.
18. Федосеев Г.Б., Петрова М.А., Тотолян А.А. и др. Значение иммунологических особенностей организма в формировании и развитии бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1991.— № 10.— С.14—18.
19. Хаитова Н.М., Афанасьев Ю.И. и др. Значение HLA - генетических факторов в возникновении иммунологической недостаточности при хроническом бронхите // Там же.— № 3.— С.48—57.
20. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1975.— С.295.
21. Шабалина А.Т., Иотова И.Т. Генетический полиморфизм эстераз сыворотки крови птиц в связи с резистентностью к бактериальным инфекциям // Генетика.— 1977.— Т.13, № 5.— С.821—826.
22. Щукин П.Н. О межлинейных различиях активности псевдохолинэстеразы у инбредных крыс и их генетическая обусловленность // Журн. общ. биол.— 1974.— Т.35, № 1.— С.134—139.
23. Эйхнер Э.Э. Содержание ацетилхолина и холинэстеразы в норме и при некоторых патологических состояниях // Науч. труды Перм. мед. ин-та.— 1977.— С.65—67.
24. Das P.K., Shortridge K.F., Ng M.N. Observations on the inhibitory and enzymatic activity of serum cholinesterase through interaction with virus // Enzyme.— 1974.— Vol.18, № 6.— P.368—373.
25. Kauffmann F. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease // Bull. Eur. Physiopath. Respir.— 1984.— Vol.20.— P.163—210.
26. Mostovoi Y.M., Kogan B.J. Clinicogenetic investigations in chronic bronchitis // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.S.—415.
27. Richey D., Bruneky Z. Dedicna dispozice k atopickym chorobam // Cas. Lek. Cesk.— 1975.— Vol.114, № 47.— P.1452—1455.
28. Richey D., Bruneky Z. Deducnost asthma bronchiale // Vnitř. Lek.— 1976.— Vol.22, № 7.— P.648—653.
29. Wetstone H.J., Honeyman M.S., Mc Comb R.B. Genetic control of the quantitative activity of a serum enzyme in man // J. Am. Med. Assoc.— 1965.— Vol.192.— P.1007—1009.

Поступила 23.03.94.

Е.И.Самильчук, А.Г.Чучалин

ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЬ ПО МУТАЦИИ $\Delta F508$ ГЕНА МУКОВИСЦИДОЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Институт пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE HETEROZYGOSITY OF THE CYSTIC FIBROSIS GENE ON $\Delta F508$ MUTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY PATHOLOGY

E.I.Samilchuk, A.G.Chuchalin

Summary

The purpose of this study was investigation of the prevalence of $\Delta F508$ mutation of the cystic fibrosis gene in patients with COPD. 66 patients with COPD, 35 ones with nonobstructive pulmonary diseases and 35 healthy volunteers were examined aged of 17—76 years.

DNK of the subjects were analysed to reveal mutations $\Delta F508$ and G542X, S549N, G551D, R553X, and W1282X additionally. The obtained results show the presence of $\Delta F508$ mutation in 4 patients of COPD group, that is 6% of the number of the latter. The frequency of mutations in the nonobstructive diseases group was less then 1:35 (1:70 for the total number of chromosomes), that is in account with literature data. The present data correspond to the hypothesis about the heterozygosity on pathogenic mutation of cystic fibrosis plays the certain role in COPD pathogenesis.

Резюме

Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости мутации $\Delta F508$ гена муковисцидоза среди пациентов ХОЗЛ. Обследовано 66 пациентов с ХОЗЛ, 35 пациентов с необструктивными заболеваниями органов дыхания и 35 здоровых добровольцев. Возрастной диапазон составил 17—76 лет.

Были исследованы ДНК на предмет наличия мутаций $\Delta F508$ и дополнительно G542X, S549N, G551D, R553X и W1282X. Полученные результаты показали наличие мутации $\Delta F508$ у 4 обследуемых из группы ХОЗЛ, что составляет 6%. Частота мутаций в группе необструктивных заболеваний легких составила менее 1:35 (1:70 по хромосомному набору), что соответствует литературным данным. Представленные данные соответствуют гипотезе о том, что гетерозиготность по патогенной мутации муковисцидоза играет определенную роль в патогенезе ХОЗЛ.

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частая наследственная патология органов дыхания. Это аутосомно-рецессивное заболевание связано с мутациями гена CF (cystic fibrosis), расположенного на хромосоме 7. У пациентов с МВ данный ген "поврежден" на обеих хромосомах, т.е. они являются либо гомозиготами (идентичная мутация на обеих хромосомах), либо составными гетерозиготами (мутации имеются в обеих хромосомах, однако они различны). Родители больных с МВ имеют один нормальный и один мутантный ген (нормальные гетерозиготы). Ген CF кодирует белок, формирующий в мембранах эпителиальных клеток каналы для транспорта ионов хлора. В результате мутаций соответствующий белок либо вообще не синтезируется, либо его функция резко нарушена. В настоящее время идентифицировано более 350 CF мутаций, однако большинство из них встречаются крайне редко. Лишь

мутация $\Delta F508$ присутствует с довольно высокой частотой в различных районах мира. По усредненным данным на долю этой мутации приходится более 60% CF хромосом, однако имеется значительная межэтническая вариабельность. Наиболее высокая частота $\Delta F508$, достигающая 80% CF хромосом, наблюдается в некоторых регионах Северной Европы; на юге Европы эта частота составляет уже 45—50%, а среди арабов, турок и евреев—ашкенази (восточно-европейского происхождения) $\Delta F508$ встречается лишь в 23—25% CF хромосом. Еще около 20 CF мутаций (G542X, G551D, R553X, W1282X и др.) могут считаться относительно частыми (<1% CF хромосом). Их частота также варьирует в разных этнических группах. Среди отечественных пациентов с МВ идентифицировано, по крайней мере, 14 CF мутаций [1,2,6,7,15,16, 26—28]. На долю $\Delta F508$ приходится около 50% исследованных CF хромосом. Еще несколько

мутаций (3723delA, R553X и W1282X) были найдены более чем на трех неродственных CF хромосомах. Более подробную информацию в отношении CF мутаций и связанной с ними патологии можно найти в обзорах [4,10,25].

В характере поражения органов дыхания при МВ и при хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОЗЛ) имеется много сходного. Не удивительно поэтому, что гетерозиготность по мутантному гену муковисцидоза была достаточно давно "заподозрена" в качестве фактора, повышающего риск ХОЗЛ. Однако проверка этой гипотезы ранее осложнялась тем, что отсутствовали достоверные методы определения носителей CF мутаций (диагностика гетерозигот на основании потового теста крайне ненадежна). Единственное исключение составляло исследование родителей пациентов с муковисцидозом (облигатных носителей мутантного гена CF) [9]. Последнее выявило повышенную реактивность дыхательных путей среди лиц исследованной группы. Недавнее открытие гена CF и его наиболее частой мутации $\Delta F508$ привело к внедрению в диагностику методов прямого определения этой, а затем и других, CF мутаций [17,22,23]. Таким образом, исследование пульмонологических больных на гетерозиготность по мутантному гену МВ стало реальным. К настоящему времени сообщено об аномальном распределении мутации $\Delta F508$ среди 65 французских пациентов с хронической бронхиальной гиперсекрецией (6 пациентов были гетерозиготы по $\Delta F508$) [11]. В работе из Германии, включавшей 10 взрослых больных с ранним началом ХОЗЛ, в двух случаях был диагностирован МВ (оба пациента оказались гомозиготами по $\Delta F508$) и еще 4 больных были идентифицированы как гетерозиготы по этой мутации [21]. Частота CF мутаций, в 4,9 раза превышающая ожидаемую, была выявлена и среди 29 итальянских больных с ХОЗЛ [20]. Следует, однако, отметить, что несколько ранее авторы последней работы приводили иной результат: среди 18 пациентов с ХОЗЛ не было обнаружено ни одного носителя $\Delta F508$ [12]. Ниже мы приводим наши данные о частоте мутации $\Delta F508$ среди пациентов с ХОЗЛ.

Образцы ДНК были получены из клеток периферической крови от 66 пациентов с ХОЗЛ, 35 пациентов с заболеваниями органов дыхания, не относящихся к ХОЗЛ, и 35 здоровых лиц. Возраст обследованных был в интервале 17—76 лет. Все группы включали лиц обоих полов. ДНК выделяли с помощью "солевого" или "chelex" методов [18,29]. Образцы ДНК были исследованы на наличие мутации $\Delta F508$ с помощью PCR (polymerase chain reaction) с последующим анализом амплифицированных фрагментов ДНК методом электрофореза в полиакриламидном геле. Для амплификации фрагмента, включающего сайт мутации $\Delta F508$, были использованы праймеры C16B и C16D [17]. Образцы ДНК, оказавшиеся гетерозиготными по $\Delta F508$, дополнительно исследовались на наличие мутаций G542X, S549N, G551D, R553X (11 экзон CF гена) и W1282X (20 экзон). Амплификация фрагмента 11 экзона приводилась с использованием нормального 11i-3B и модифицированного M11e-5 праймеров [19]. Анализ PCR фрагмента на наличие мутаций осуществляли с



Рис. Исследование образцов ДНК на мутацию $\Delta F508$ при электрофорезе в полиакриламидном геле.

1 — гетерозиготность по мутации $\Delta F508$: две нижние полосы имеют размер 95 п.н. и 98 п.н., соответственно; верхние полосы — гетеродуплекс; 2 — нормальный вариант (мутация $\Delta F508$ отсутствует): одна полоса 98 п.н.

помощью RFLP (restriction fragment length polymorphism) с использованием следующих рестриктаз: DdeI для мутации S549N, HincII для мутаций G551D и R553X (при необходимости последние две мутации можно было различить рестриктазой MboI) и EcoRII для мутации G542X. Для амплификации фрагмента 20 экзона использовались праймеры 20i-3 и 20i-5 [30]. Наличие мутации W1282X определяли с помощью рестриктазы MnlI.

PCR фрагмент, включающий сайт мутации $\Delta F508$, имеет размер 98 пар нуклеотидов (п.н.) при амплификации нормального гена CF и 95 п.н. в случае мутации $\Delta F508$. При электрофорезе в полиакриламидном геле эти полосы мигрируют с разной скоростью. Нормальная гомозигота характеризуется одной полосой 98 п.н., а гомозигота по мутации $\Delta F508$, соответственно, полосой 95 п.н. Гетерозиготный вариант имеет обе полосы (98 п.н. и 95 п.н.) и для него характерно наличие гетеродуплексов (рисунок). Данные о распространенности мутации $\Delta F508$ среди исследуемых групп приведены в табл.1. Как видно из этой таблицы, данная мутация отсутствовала среди здоровых лиц, а также пациентов с заболеваниями легких, не относящихся к ХОЗЛ. В группе больных с ХОЗЛ гетерозиготность по мутации $\Delta F508$ была выявлена у 4 лиц. Информация, касающаяся этих гетерозигот, приведена в

Т а б л и ц а 1

Распределение мутации $\Delta F508$ среди исследуемых групп

Группа	Количество обследованных	Количество носителей мутации $\Delta F508$
ХОЗЛ	66	4 (6%)
Заболевания легких, не относящиеся к ХОЗЛ	35	—
Здоровый контроль	35	—

Данные о пациентах, гетерозиготных по мутации $\Delta F508$

Пациент	Пол	Возраст	Начало заболевания	Потовый тест	Фертильность	Вариант α -1-антитрипсина	Семейный анамнез
1 (Е.Л.)	муж.	17	1 год	нормальный	?	M2Z	неотягощен
2 (О.В.)	жен.	26	16 лет	нормальный	+	M1M2	неотягощен
3 (А.Г.)	муж.	72	24 года	нормальный	+	M1	МВ у внуки
4 (Н.Г.)	муж.	56	19 лет	не проводился	+	M1	неотягощен

табл.2. Все четыре случая были дополнительно исследованы на ряд других относительно частых CF мутаций (G542X, S549N, G551D, R553X, W1282X), однако ни одна из данных мутаций обнаружена не была. Потовый тест, проведенный для 3 из 4 гетерозигот, ни в одном случае не достигал порогового значения, требуемого для постановки диагноза МВ. Все четыре гетерозиготы характеризовались ранним началом заболевания. Один случай, проявившийся с первого года жизни, сразу же вызвал подозрения педиатров в отношении МВ. Однако результаты потового теста, проводившегося в разные годы жизни данного пациента, всегда были нормальны, что не позволяло поставить диагноз МВ. В дополнение к мутации $\Delta F508$ гена CF мы выявили, что этот пациент является также гетерозиготным носителем патогенной мутации Z гена альфа-1-антитрипсина. Гомозиготность по аллелю Z, как известно, ассоциирована с первичной эмфиземой легких; клиническая значимость гетерозиготности по этой мутации остается предметом дискуссии (эти вопросы освещены в обзорах [3,8]). Другой гетерозиготный пациент считает, что его заболевание является следствием перенесенного в молодом возрасте ранения легкого. Этот пациент имеет здоровую дочь, однако у его внуки от этой дочери был диагностирован МВ (легочная форма без панкреатической недостаточности). Образцы крови от родственников данного пробанда не были доступны. Никто из выявленных гетерозигот не имел признаков недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Против диагноза МВ свидетельствуют также данные об фертильности, по крайней мере, трех гетерозигот: наличие детей у двух пациентов мужского пола и беременность в анамнезе женщины.

Таким образом, гетерозиготность по мутации $\Delta F508$ была выявлена у 6% пациентов с ХОЗЛ. В обеих контрольных группах мутация $\Delta F508$ отсутствовала. Это означает, что в этих группах гетерозиготы встречаются реже чем 1:35 индивидуумов (соответственно, частота мутации $\Delta F508$ менее чем 1:70 среди соответствующих хромосом больных ХОЗЛ). Эти данные сопоставимы с приведенными в обзоре [7] результатами скрининговых исследований новорожденных, проводившихся в Санкт-Петербурге и Киеве. Последние выявили частоту гетерозиготности по мутации $\Delta F508$ среди новорожденных, равную 1:40 (1:80 в пересчете на хромосомы). Таким образом, полученные нами данные указывают на более чем двукратное

увеличение частоты $\Delta F508$ среди пациентов с ХОЗЛ. Казалось бы, что этот результат однозначно свидетельствует о предрасположенности гетерозигот по CF мутации к ХОЗЛ. Однако прежде чем делать окончательный вывод, нам хотелось бы привлечь внимание к вопросу постановки диагноза МВ. Как известно, краеугольным камнем в постановке этого диагноза является потовый тест. Однако после внедрения прямых методов определения CF мутаций были описаны пациенты с клиникой МВ и мутациями в обоих генах CF, но тем не менее с нормальными или на уровне пороговых значениями потового теста. Так, в работе [21] описан взрослый пациент с диссеминированными бронхоэктазами обоих легких, оказавшийся гомозиготой по $\Delta F508$ с нормальным потовым тестом. Данное наблюдение, по-видимому, относится к разряду казуистики, так как это единственный случай среди тысяч гомозиготных по $\Delta F508$ больных МВ. Однако для некоторых редких генетических вариантов нормальный потовый тест может быть и закономерностью. К числу таких вариантов относится мутация 3849+10kb, которая была впервые выявлена в гомозиготном состоянии у 19-летней пакистанской девушки со сравнительно мягким течением легочного заболевания и нормальным потовым тестом [14]. Этот результат был позднее подтвержден в исследовании 15 пациентов с МВ, гетерозиготных по мутации 3849+10kb [5]. У пяти из этих пациентов на второй хромосоме присутствовала мутация $\Delta F508$, еще у пяти — W1282X и у одного — G85E; у четырех пациентов вторая мутация не была идентифицирована. У пяти (33%) пациентов данной группы (с каким конкретно генотипом не указано) потовый тест не превышал нормальных значений. МВ с нормальным значением потового теста был выявлен также у двух сестер — гомозигот по мутации G551S [24]. Пороговые значения потового теста при наличии клинической картины, сходной с муковисцидозом, были обнаружены также у одного пациента с генотипом $\Delta F508$ /P67L и двух пациентов, гетерозиготных по мутации R117H [13]. Таким образом, приведенные выше данные указывают на существование CF мутаций, которые, не нарушая транспорта хлора в эпителиальных клетках потовых желез, тем не менее вызывают патологические процессы в других органах. Это означает, что нормальный потовый тест не позволяет исключить МВ со 100% вероятностью. Прямая же детекция мутаций позволяет диагностировать МВ лишь при обнаружении мутаций на обеих хромосомах.

Как, однако, интерпретировать те случаи, когда вторую мутацию не удается идентифицировать? Отсутствие четких критериев вызывает противоречивые трактовки по сути сходных результатов. Так, высокую частоту мутации $\Delta F508$ среди взрослых больных с ХОЗЛ авторы одного наблюдения трактуют как наличие недиагностированных случаев МВ [21]. В аналогичной работе других авторов повышенная частота мутаций трактуется уже как доказательство вовлеченности гена CF в ХОЗЛ [20]. Можно также упомянуть работу [5], подтверждавшую слабое влияние мутации 3849+10kb на потовый тест. Интересно, что все пациенты в этой работе рассматриваются как составные гетерозиготы, хотя фактически у 4 из них вторая мутация не определена (в сочетании с нормальным потовым тестом такое определение генотипа не представляется столь уж бесспорным). Возвращаясь к нашим пациентам, нам кажется, что в совокупности имеющиеся данные (возраст пациентов, начало заболевания хотя и в молодом, но не детском возрасте, фертильность и нормальный потовый тест) свидетельствуют в пользу того, что трое из них являются нормальными носителями мутации $\Delta F508$. Четвертый случай представляется более сложным для интерпретации. Помимо мутации гена CF, пациент имеет патогенный аллель Z гена альфа-1-антитрипсина. Имеет ли здесь место "сочетание усилий" двух дефектов в отношении легочной ткани? Или все же данный пациент является составной гетерозиготой с редкой и атипичной в отношении потового теста второй мутацией?

В заключение нам хотелось бы отметить, что несмотря на упомянутые выше сложности, имеющиеся в литературе данные и результаты, представленные в данной статье, в большей степени соответствуют гипотезе о том, что гетерозиготность по патогенной мутации гена CF играет определенную роль в ХОЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В., Горбунова В., Иващенко Т. и др. Молекулярный анализ гена и пренатальная диагностика муковисцидоза // Пульмонология. — 1992. — № 4, Приложение. — С.842.
2. Гембицкая Т.Е., Воронина О.В., Куприна Е.А., Шепелев А.В. Клинические проявления муковисцидоза и их молекулярно-генетическая характеристика // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й. — Челябинск, 1991. — С.217.
3. Самильчук Е.И., Лапин Б.А. Наследственный дефицит α -антитрипсина: клинические проявления, методы диагностики, перспективы лечения // Тер. арх. — 1988. — № 7. — С.141—144.
4. Чучалин А.Г., Самильчук Е.И. Муковисцидоз: состояние проблемы // Там же. — 1993. — № 3. — С.3—9.
5. Augarten A., Kerem B.-S., Yahav Y. et al. Mild cystic fibrosis and normal or borderline sweat test in patients with the 3849+10 kb C→T mutation // Lancet. — 1993. — Vol.342. — P.25.
6. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Gorbunova V.N. et al. Frequency of the F508 deletion in cystic fibrosis patients from the European part of the USSR // Hum. Genet. — 1991. — Vol.87. — P.61—64.
7. Baranov V.S. Molecular diagnosis of some common genetic diseases in Russia and the former USSR: present and future // J. Med. Genet. — 1993. — Vol.30. — P.141—146.
8. Crystal R.G., Brantly M.L., Hubbard R.C. et al. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations, clinical consequences and strategies for therapy // Chest. — 1989. — Vol.95. — P.196—208.
9. Davis P.B., Vargo K. Pulmonary abnormalities in obligate heterozygotes for cystic fibrosis // Thorax. — 1987. — Vol.42. — P.120—125.
10. Dean M., Santis G. Heterogeneity in the severity of cystic fibrosis and the role of CFTR gene mutations // Hum. Genet. — 1994. — Vol.93. — P.364—368.
11. Dumar V., Lafitte J.-J., Gervais R. et al. Abnormal distribution of cystic fibrosis $\Delta F508$ allele in adults with chronic bronchial hypersecretion // Lancet. — 1990. — Vol.335. — P.1340.
12. Gasparini P., Savoia A., Luisetti M. et al. The cystic fibrosis gene is not likely to be involved in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1990. — Vol.2. — P.297—299.
13. Hamosh A., Macek M., Nash E. et al. Mutation analysis in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency, pancreatitis, borderline sweat chloride concentrations or isolated congenital bilateral absence of the vas deferens // Am. J. Hum. Genet. — 1993. — Vol.53. — P.A—1169.
14. Highsmith W.E., Burch L.H., Boat T.F. et al. Identification of homozygous point mutation in intron 19 in an inbred CF patient with mild disease and normal sweat chloride: creation of an alternative splice site resulting in CFTR coding region between exon 19 and 20 // Pediatr. Pulmonol. — 1991. — Suppl.6. — P.A—22.
15. Ivaschenko T.E., Baranov V.S., Dean M. Two new mutations detected by singlestrand conformation polymorphism analysis in cystic fibrosis from Russia // Hum. Genet. — 1993. — Vol.91. — P.63—65.
16. Kalinin V.N., Trubnikova I.S., Barbova N.I., Kapranov N.I. $\Delta F508$ mutation in cystic fibrosis in Moscow region // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th: Abstracts. — Copenhagen, 1991. — P.A-73.
17. Kerem B.-S., Rommens J.M., Buchanan J.A. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis // Science. — 1989. — Vol.245. — P.1073—1080; 1437.
18. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // Nucl. Acid Res. — 1988. — Vol.16. — P.1215.
19. Ng I.S.L., Pace R., Richard M.V. et al. Methods for analysis of multiple cystic fibrosis mutations // Hum. Genet. — 1991. — Vol.87. — P.613—617.
20. Pignatti P.F., Bombieri C., Marigo C. et al. Cystic fibrosis mutations found in chronic obstructive pulmonary disease patients // Am. J. Hum. Genet. — 1993. — Vol.53. — P.A—1213.
21. Poller W., Faber J.P., Scholz S. et al. Sequence analysis of the cystic fibrosis gene in patients with disseminated bronchiectatic lung disease. Application in identification of a cystic fibrosis patient with atypical clinical course // Klin. Wochenschr. — 1991. — Bd 69. — S.657—663.
22. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.-S. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA // Science. — 1989. — Vol.245. — P.1066—1073.
23. Rommens J.M., Iannuzzi M.C., Kerem B.-C. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping // Science. — 1989. — Vol.245. — P.1059—1065.
24. Strong T.V., Smit L.S., Turpin S.V. et al. Cystic fibrosis gene mutation in two sisters with mild disease and normal sweat electrolyte levels // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol.325. — P.1630—1634.
25. Tsui L.C. The spectrum of cystic fibrosis mutations // Trends Genet. — 1992. — Vol.8. — P.392—398.
26. Verlinque C., Mercier B., Audrezet M.P. et al. Screening for CFTR gene mutations in Russian patients // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — Vol.51. — P.A—1361.
27. Verlinque C., Audrezet M.P., Savov A. et al. Complete screening for CFTR gene mutations in three samples of CF patients from Eastern Europe // Ibid. — 1993. — Vol.53. — P.A—873.
28. Voronina O., Gaitskhoki V., Potapova O. et al. Correlation of F508 deletion with CF clinical form // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th: Abstracts. — Copenhagen, 1991. — P.A—76.
29. Walsh P.C., Metzger D.A., Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material // Bio Techniques. — 1991. — Vol.10. — P.506—513.
30. Zielinski J., Rozmahel R., Bozon D. et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene // Genomics. — 1991. — Vol.10. — P.214—228.

Поступила 16.07.94.

Э.А.Гайдашев, В.Н.Новиков

ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Пермский медицинский институт

OBJECTIVE CRITERIONS OF DIAGNOSTICS OF INBORN ANOMALIES AND DEFECTS OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM GENERATION IN INFANTS

E.A.Gaidashev, V.N.Novikov

Summary

Signs of diseases were investigated in 122 patients with inborn anomalies and defects of bronchopulmonary system generation and in 407 patients with chronic bronchopulmonary suppurations complicated with acute pneumonias and foreign intrabroncheal bodies staying for a long time. The material was analysed with nonparametric statistics of Wald. The following symptoms are to be considered diagnostically significant: endoscopic signs of chondral structures displasia, polycystosis, mouth ectopia, the bronchi branching impairment, and combination with defects of other organs and systems.

Резюме

Изучены признаки заболевания 122 больных с врожденными аномалиями и пороками развития бронхолегочной системы и 407 пациентов с хроническими бронхолегочными нагноениями, осложненными острыми пневмониями и длительнолежащими инородными телами бронхов. Материал обработан с помощью непараметрической статистической процедуры Вальда. Диагностически значимыми симптомами можно считать эндоскопические признаки дисплазии хрящевых структур, поликистоз, эктопию устьев и нарушение ветвления бронхов, а также сочетание с врожденными пороками других органов.

В настоящее время резко возросла актуальность проблемы врожденных пороков развития бронхолегочной системы, которая обусловлена значительным ростом частоты этой патологии, высокой смертностью, тяжестью течения и ранней инвалидизацией больных. Несмотря на интерес, проявляемый к этой проблеме, отсутствуют четкие критерии диагностики порочного развития бронхолегочной системы у детей раннего возраста.

Цель настоящей работы — математическое обоснование критериев диагностики врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей.

Изучены признаки заболевания у 122 больных в возрасте от 4 дней до 14 лет с врожденными пороками развития бронхолегочной системы (I класс) и у 407 пациентов, имеющих сходную клинко-рентгенологическую картину (II класс). В I классе у 2 выявлена агенезия легкого, у 2 — аплазия легкого, у 30 — кистозная гипоплазия легкого или его доли, у 5 — поликистоз, у 3 — простая гипоплазия доли легкого, у 13 — киста легкого, у 32 — трахео- и бронхомалиция, у 13 — сочетание бронхомалиции и гипоплазии, у 3 — эктопия устьев долевых бронхов, у 3 — врожденная лобарная эмфизема, у 15 — экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов, у 1 — бронхоэктати-

ческая эмфизема Лешке. Во II классе у 201 больного в возрасте от 2 до 14 лет выявлены хронические бронхолегочные нагноения, из которых у 111 — деформирующий бронхит, у 88 — бронхоэктазы и у 2 — хронический абсцесс легкого; у 168 пациентов в возрасте от 14 дней до 9 лет диагностирована острая неспецифическая пневмония, которая у 97 осложнилась легочно-плевральной деструкцией, у 57 — ателектазом легкого, а у 14 ателектаз и деструкция сочетались; у 38 детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет найдены своевременно не удаленные инородные тела бронхов, которые манифестировали клиникой затяжной пневмонии или хронического бронхолегочного нагноения.

Обоснованием отбора больных во II класс служила идентичность клинко-рентгенологических признаков ряда врожденных и приобретенных заболеваний легких. Примером тому могут служить хронические бронхолегочные нагноения первичного и вторичного генеза, врожденная и приобретенная легочные кисты, нагноившаяся врожденная киста и абсцесс легкого, гипоплазия и метапневмонический ателектаз легочной ткани у детей раннего возраста, бронхомалиция и инородное тело бронха и другие.

Математическая обработка проводилась на основе непараметрической статистической процедуры Вальда.

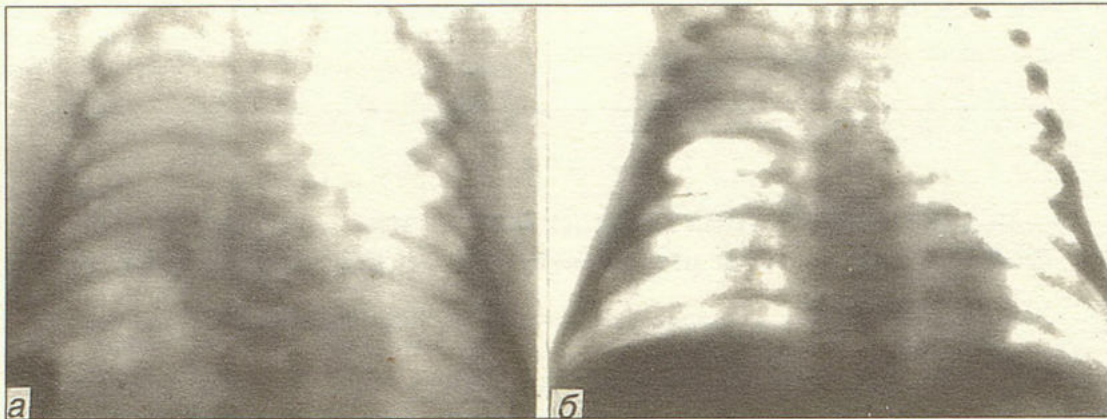


Рис.1. Рентгенограмма грудной клетки больного Ш., 2 недели.

а — однородное нарушение воздушности верхней доли правого легкого с уменьшением ее объема. б — через 3 недели сохраняется однородное нарушение воздушности верхней доли правого легкого с уменьшением ее объема — подозрение на гипоплазию верхней доли правого легкого. Кроме этого у больного была выявлена бронхомалация верхнедолевого бронха справа.

Данные о каждом больном переносились на формализованную историю болезни (ФИБ), содержащую 109 градаций 41 признака. Учитывалось число наблюдений, имеющих данную градацию признака, определялась ее частота — отношение количества наблюдений с данным вариантом к сумме всех наблюдений этого признака в данном классе. Диагностический коэффициент (ДК) определяли по формуле:

$$ДК = 10 \lg_{10} \frac{P_1}{P_2},$$

где P_1 — частота градации признака среди наблюдений I класса, P_2 — то же для II класса. Информативность градации (J) рассчитывали по формуле:

$$J = 5 \lg \frac{P_1}{P_2} = \frac{1}{2} ДК (P_1 - P_2).$$

Информативность признака определяли как сумму информативностей всех его градаций. Симптом считался информативным при $J \geq 0,25$; $ДК \geq 2,0$ [1].

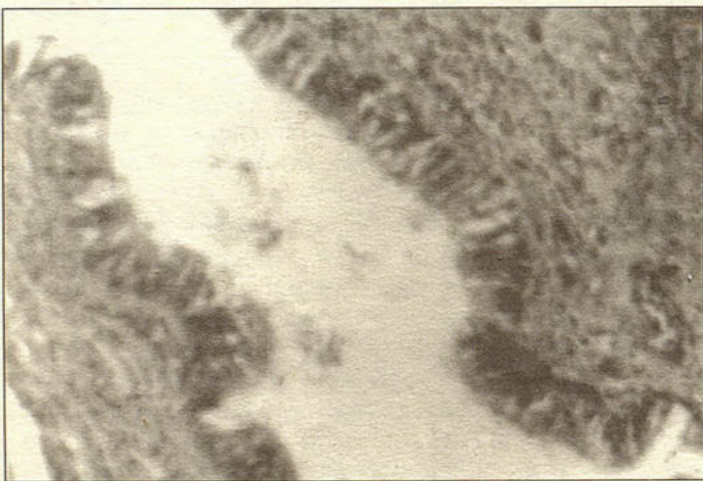


Рис.2. Гистологический препарат резецированного правого легкого больного с диагнозом: кистозная гипоплазия правого легкого. Микрофото $\times 40$. Коллабированный субсегментарный бронх, лишенный хрящей.

Принадлежность к I или II классу установлена на основании длительного наблюдения, рентгенобронхологического обследования в динамике, результатов гистологического исследования операционного (62) и аутопсийного (10) материала с учетом данных современных исследований [2,3]. Экспертная оценка осуществлялась квалифицированными пульмонологом, рентгенологом, эндоскопистом, торакальным хирургом и морфологом.

В результате исследования выявлено, что большинство признаков анамнеза, клинического, рентгенологического и бронхологического обследований не являются информативными в диагностике врожденных пороков развития бронхолегочной системы.

Информативными можно считать два признака:

1. Наличие объемного уменьшения части легкого на рентгенограммах, выполненных в динамике (рис.1). $ДК=2,0$; $J=1,54$.

2. Отсутствие утолщения плевры, воздуха или выпота в плевральной полости. $ДК=3,4$; $J=1,56$.

Наличие или отсутствие одного из этих симптомов позволяет распознать принадлежность заболевания к I или II классам с погрешностью $> 20\%$. Стойкое объемное уменьшение участка легкого и отсутствие плевральных изменений могут служить только ориентирами, позволяющими заподозрить врожденный порок развития легкого.

Высокоинформативными признаны четыре признака:

1. Эндоскопические признаки дисплазии хрящевых структур бронхов — дистония и коллапс органа, невозможность дифференцировки хрящей. $ДК=24,8$; $J=15,8$. Этот признак коррелировал с данными гистологического исследования (рис.2) в 100% случаев.

2. Наличие в зоне поражения кистозных полостей различных по морфологии — поликистоз (рис.3). $ДК=18,5$; $J=2,54$.

3. Эктопия устья и нарушение ветвления бронхов (рис.4). $ДК=12,6$; $J=1,08$.



Рис.3. Бронхограмма правого легкого больного Б., 4 года, которая иллюстрирует рентгенографическую находку. В нижней доле правого легкого на фоне мешковидных расширений субсегментарных бронхов имеется тонкостенная киста больших размеров (поликистоз).



Рис.4. Бронхограмма левого легкого больной С., 8 лет, которая иллюстрирует эндоскопическую находку.

Б₁—2, Б₃, Б₄—5 отходят от левого главного бронха отдельно. Верхняя доля левого легкого увеличена, сверхпрозрачна — лобарная эмфизема.

4. Сочетание с врожденными пороками других органов и систем. $ДК=15,4$; $J=1,10$.

Наличие или отсутствие одного из приведенных признаков позволяет распознать принадлежность заболевания к I или II классам со следующей погрешностью: признак 1 $<0,5\%$, признак 2 $<2\%$, признак 3 $<5\%$, признак 4 $<5\%$. Это позволяет с высокой степенью достоверности определить принадлежность к тому или иному классу заболеваний. Сочетание двух перечисленных симптомов у одного больного снижает погрешность при распознавании патологического процесса до $0,1\%$. Особое значение приобретают данные признаки при верификации принадлежности бронхолегочного процесса у детей раннего возраста и новорожденных из-за низкой информативности бронхографии у этих пациентов и сложности исследования сосудов легких.

В ы в о д ы

Наличие эндоскопических признаков дисплазии хрящевых структур, поликистоз, эктопия устьев или нарушение ветвления бронхов, сочетание с пороками развития других органов и систем позволяют при наличии одного симптома распознать врожденный порок развития бронхолегочной системы у больных, включая новорожденных и детей раннего возраста, с вероятностью $95,0—99,5\%$. Сочетание двух этих признаков повышает точность диагностики до $99,9\%$.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М., 1978.
2. Есипова И.К., Владимирцева А.Л., Бирюков В.В. // Арх. пат. — 1990. — № 2. — С.6—10.
3. Уварова О.А., Кариев Т.М., Игамбердиев Р.А. // Пробл. туб. — 1974. — № 9. — С.60—66.

Поступила 16.03.93.

В.А.Исаков, Л.М.Цыбалова, Л.А.Жербина, М.Г.Шаманова, Е.Б.Чепик

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ И ОРЗ, ОСЛОЖНЕННЫХ ПНЕВМОНИЯМИ

Научно-исследовательский институт гриппа РАМН, Санкт-Петербург

BLOOD GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA-COMPLICATED INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY DISEASE (ARD)

V.A.Isakov, L.M.Tsybalova, L.A.Zherbina, M.G.Shamanova, Ye.B.Chepik

Summary

Distribution rates of blood genetic markers (antigens of ABO- and HLA- systems) have been evaluated. The study results obtained among 119 patients with severe influenza and ARD forms are presented. It was found that in patients hospitalized during influenza A epidemic HLA-B8 and A(II) blood group antigens predominated. A(II) blood group antigens were registered more frequently in patients with confluent pneumonia than in ones with local pneumonia (51.3% and 28.2%, respectively); HLA-B8 antigens were registered near 3 times less frequently in confluent pneumonia patients than in local pneumonia ones (5.6% and 18%, respectively).

Резюме

Представлены данные изучения частоты распределения генетических маркеров—антигенов систем ABO и HLA среди 119 госпитализированных больных с тяжелыми формами гриппа и ОРЗ. Выявлено, что среди больных, госпитализированных в период эпидемий гриппа А преобладали носители антигенов A(II) и HLA-B8. Среди больных сливными пневмониями достоверно чаще, чем среди больных очаговыми пневмониями, встречалась вторая группа крови (51,3% против 28,2%) и в 3 раза реже антиген HLA-B8 (5,6% против 18,0%).

Клинико-генеалогические исследования последних лет выявили существенное влияние генетических факторов на развитие хронических неспецифических заболеваний легких, появление обструктивного синдрома, тяжесть и продолжительность воспалительных процессов в бронхах и легких. По данным разных авторов, отягощенная наследственность отмечается у 20—52% больных рецидивирующими или хроническими пневмониями, тяжелое течение болезней легких в 6 раз чаще имеет место у лиц с отягощенным семейным анамнезом, чем у больных с благоприятным фоном. Имеющаяся литература по этому вопросу обобщена и проанализирована в монографии под редакцией А.Г.Хоменко [5].

Наследственная предрасположенность реализуется через различные механизмы, в том числе через некоторые генетически детерминированные функции бронхолегочного аппарата [1,10], а также особенности иммунного реагирования на инфекционные агенты [9]. С точки зрения последнего положения особый интерес как генетические маркеры представляют антигены системы HLA, которые принимают непосредственное участие в распознавании чужеродных антигенов, в кооперации лимфоидных клеток в процессе иммунного ответа, в цитотоксичности и др.

Генетические маркеры крови, наряду с семейным анамнезом, могут существенно помочь в определении групп риска развития хронических заболеваний легких и тяжести течения острых заболеваний бронхолегочного аппарата.

Задачей настоящей работы являлось изучение возможной связи антигенов систем ABO и HLA с тяжестью и характером течения острых пневмоний.

Под клиническим наблюдением находились 119 больных (84 мужчины и 35 женщин), госпитализированных в стационар в разные сезоны года с диагнозами грипп или ОРЗ — 12 человек, острая очаговая пневмония — 54 человека и сливная пневмония — 53 человека. Возраст госпитализированных больных 17—64 года. У 100 больных с целью определения этиологии заболевания были собраны парные сыворотки крови и исследованы в реакции связывания комплемента с антигенами вирусов гриппа A(H1N1 и H3N2), B, респираторно-синцитиального (РС), аденовирусов и микоплазмы пневмоний, а также в реакции торможения гемагглютинаций с антигенами актуальных вирусов гриппа А и В и парагриппа 1, 2, 3 типов.

Определение антигенов гистосовместимости (системы HLA) проводили микрометодом в реакции комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности [2] в лаборатории

Частота встречаемости отдельных антигенов HLA и ABO у больных острыми респираторными заболеваниями и пневмониями различной этиологии (%)

Маркеры крови	Грипп А			Микоплазменная инфекция	Аденовирусная инфекция	Частота антигена в популяции (Зарецкая Ю.М., 1983)
	в эпидемический период	в межэпидемический период	всего			
HLA-A19	7,4	18,2	12,2	6,2	10,5	31,4
HLA-B8	22,2*	0,0	12,5	12,5	2,7	13,1
HLA-B40	22,2**	4,7	14,6	9,4	2,7	14,0
A(II)	58,8***	26,1	40,0	34,8	40,0	34,4
B(III)	0,0	39,1	22,5	21,7	26,7	24,4

Примечание. Звездочка — $t=3,37$; $p=0,999$; две звездочки — $t=4,22$; $p=0,999$; три звездочки — $t=2,11$; $p=0,966$.

иммуногематологии НИИ гематологии и переливания крови.¹ Панель антилимфоцитарных сывороток имела специфическую направленность к 15 антигенам локуса А и 18 — локуса В. Группы крови определяли по общепринятой методике.

Достоверность полученных результатов оценивали методом углового преобразования Фишера [6].

Основными этиологическими агентами заболеваний у обследованных лиц являлись вирусы гриппа А — 58%, аденовирусы — 44% и микоплазма пневмонии — 31% (данные приводятся с учетом ассоциированных форм инфекции). Наибольшая доля моноинфекций приходилась на аденовирусы — 8% от числа обследованных, грипп А составлял — 7%, остальные — от 2 до 5%. РС-вирусы самостоятельно не вызывали заболеваний.

Частота встречаемости антигенов HLA и ABO в целом среди обследованных больных была аналогичной частоте в популяции. Также не было различий в распределении большей части антигенов гистосовместимости среди больных с разной этиологией заболеваний. Неравномерным было распределение лишь отдельных антигенов. Так, среди госпитализированных больных в 3 — 5 раз реже по сравнению с популяцией встречался антиген HLA-A19, особенно при заболеваниях, вызванных аденовирусами и микоплазмой пневмонии (табл.1). Среди лиц с заболеваниями аденовирусной природы в 4 раза меньше было носителей антигенов HLA-B8 и B40, что может быть следствием большей устойчивости к этим инфекциям носителей данных антигенов или более легкого у них течения заболевания, при котором не требуется госпитализация. В наших прежних наблюдениях частота аденовирусной и микоплазменной инфекций с этими антигенами HLA не ассоциировалась [8].

Сероконверсии к гриппу А отмечались у больных, госпитализированных как в эпидемический, так и в межэпидемический периоды. В целом, в группе больных гриппом А частота встречаемости антигенов систем HLA и ABO была такой же, как и в популяции, но при раздельном анализе распределения антигенов у заболевших во время эпидемий и в межэпидемичес-

кие периоды обнаружены достоверные различия в частоте встречаемости антигенов HLA-B8, A(II) и B(III). Антигены HLA-B8 и A(II) преобладали у заболевших в период эпидемий гриппа, соответственно 22,2 и 58,8% против 0 и 26,1%, а антиген B(III) — у заболевших в межэпидемический период (0 и 39,1%) (см.табл.1). Факт неодинаковой восприимчивости к гриппу А лиц с различными группами крови отмечают многие исследователи, хотя однозначного мнения до сих пор не сформировалось. Наибольшую ценность, с нашей точки зрения, представляет анализ, проводимый с учетом эпидемического периода и вирулентности циркулирующих штаммов. При таком подходе выявлено, что лица с B(III) группой крови чаще болеют в эпидемии, вызванные новыми подтипами вируса гриппа А [7,11], а индивиды с A(II) антигеном больше поражаются в эпидемии, вызванные повторно циркулирующими вирусами гриппа [3]. Наши наблюдения были выполнены в эпидемии, вызванные "старыми" вариантами вирусов А/Н3N2 и А/Н1N1, чем, вероятно, и можно объяснить большую долю больных с антигеном A(II).

В прежних наблюдениях была выявлена положительная корреляция между восприимчивостью к гриппу А с антигеном HLA-B8 [8], что подтверждается и настоящим исследованием, когда в период эпидемий гриппа среди госпитализированных больных антиген HLA-B8 встречался в несколько раз чаще, чем среди больных в межэпидемический период. Хотя в обеих группах больных отмечены сероконверсии к вирусу гриппа А, вполне вероятно, что в межэпидемический период первопричиной значительной части заболеваний были другие возбудители, а гриппозная инфекция либо присоединилась позже, либо явилась результатом активации латентного вируса. Сравнение двух групп больных — с очаговыми и сливными пневмониями выявило, что антиген HLA-B8 преобладает в группе больных сливной пневмонией с локальными изменениями в легких. В этой группе антиген B8 встречался в 18%, а среди больных сливной пневмонией — в 5,6% ($p<0,95$) (табл.2).

¹ Сотрудникам лаборатории А.С.Беркас и И.Б.Семилюцкой выражаем благодарность за проведение исследований.

Таблица 2

Распределение антигенов системы HLA среди больных пневмониями (%)

Система HLA	Пневмонии		Распределение антигенов в популяции (Ю.М.Зарецкая 1983)
	очаговая n _A =53 n _B =50	сливная n _A =53 n _B =52	
A1	22,6	47,2	19,1
A2	60,4	47,2	48,5
A3	18,8	39,6	27,7
A9 (A23+A24)	20,8	20,8	22,3
A10 (A25+A26)	18,8	24,6	11,4
A11	17,0	18,8	12,9
A19	9,4	9,4	31,4
A28	1,9	1,8	8,0
A32	1,9	0,0	н/д
Blank	28,4	17,0	н/д
B5	18,0	13,0	16,0
B7	34,0	28,0	26,0
B8	18,0*	5,6	13,1
B12	14,0	20,6	21,1
B13	8,0	7,4	10,0
B14	8,0	3,8	6,6
B15	12,0	13,0	10,9
B16	10,0	5,6	9,7
B17	10,0	5,6	9,4
B18	12,0	11,2	10,6
B21	2,0	7,4	6,0
B22	6,0	11,2	5,1
B27	6,0	3,8	10,9
B35	12,0	18,6	16,0
B40	8,0	7,4	14,0
B41	4,0	5,6	3,1
Blank	18,0	26,2	н/д

Примечание. n — число обследованных; н/д — не делали; Звездочка — $t=2,01$; $p=0,954$.

К настоящему времени накоплен фактический материал об особенностях иммунного ответа у лиц с антигеном B8 и, соответственно, с гаплотипом HLA-A1-B8-DR3. Этот гаплотип характеризуется, с одной стороны, меньшей концентрацией иммуноглобулинов класса A в крови и секретах, что располагает к повышенной заболеваемости, а с другой — большей реактивностью и большим количеством В-лимфоцитов по сравнению с индивидами, не имеющими этих тканевых антигенов, а также — изменением соотношения клеток T4 и T8 за счет снижения субпопуляции Т-супрессоров и увеличения Т-хелперов, что выражается в интенсивном гуморальном ответе [11]. Последнее, вероятно, и является фактором, препятствующим генерализации воспалительного процесса в легких. Маркером более тяжелого заболевания среди контингента обследованных больных был антиген A(II), который достоверно преобладал в группе больных сливными пневмониями — 51,3% против 28,2% в

Таблица 3

Распределение антигенов среди больных пневмониями (%)

Система ABO	Пневмонии		Распределение антигенов в популяции (П.Д.Косяков)
	очаговая n=39	сливная n=39	
O(I)	38,5	23,1*	31,9
A(II)	28,2	51,3	34,4
B(III)	30,7	20,5	24,4
AB(IV)	2,6	5,1	8,8

Примечание. n — число обследованных; Звездочка — $t=2,1$; $p=0,964$.

группе больных очаговыми пневмониями. Соответственно, лица с группами крови O(I) и B(III) среди больных сливными пневмониями встречались реже, чем в популяции (табл.3). По данным ряда авторов, лица с геном A(II) относятся к группе повышенного риска по тяжести течения и развитию хронических бронхолегочных заболеваний [4,5].

Таким образом, частота встречаемости антигенов HLA и ABO среди больных, госпитализированных с тяжелыми формами гриппа и ОРЗ, осложненными пневмониями, была аналогичной распределению в популяции. Различия отмечены среди больных, госпитализированных в эпидемический и межэпидемический периоды. В период эпидемий гриппа среди больных преобладали носители антигенов A(II) и HLA-B8, межэпидемические периоды — носители B(III). Маркером более тяжелого течения пневмонии — сливной — был антиген A(II), а антиген HLA-B8 в этой группе больных встречался достоверно реже, чем среди больных очаговой пневмонией, и реже, чем в популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавалов С.М., Казначеева Л.Ф. Генетические аспекты регуляции тонуса бронхов // Всесоюзный съезд медицинских генетиков, 1-й. — М., 1983. — С.74—75.
2. Иммунологический подбор донора и реципиента при переливании крови, ее компонентов и трансплантации костного мозга: Метод. рекомендации. — Л., 1979.
3. Карпова Л.С., Попова Т.Л., Олейникова Е.В. и др. Значение лиц с разными группами крови в эпидемическом процессе гриппа типа А // Журн. микробиол. — 1982. — № 11. — С.86—90.
4. Нисевич Л.Л. Генетические факторы риска развития бронхолегочных болезней и персистирующей вирусной инфекции // Педиатрия. — 1987. — № 1. — С.21—26.
5. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под ред. А.Г.Хоменко. — М.: Медицина, 1990.
6. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1968.
7. Фролов В.К. Восприимчивость к гриппу людей, отличающихся по изоантигенному составу крови в различные периоды активности возбудителя // Вирусы и вирусные заболевания. — Киев, 1990. — Вып. 4. — С.28—30.
8. Цыбалова Л.М., Попова Т.Л., Карпунин Г.И. Антигены системы HLA у лиц с различной восприимчивостью к возбудителям острых респираторных заболеваний // Журн. микробиол. — 1989. — № 10. — С.64—68.

9. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология.— Л.: Медицина, 1988.
10. Mackenzie J.S., Femmel P.J. The effect of ABO blood groups on the incidence of epidemic influenza and on the response to live attenuated and detergent split influenza virus vaccines // J. Hyg. (Camb.).— 1978.— Vol.80, № 1.— P.21—30.
11. McCombs C.C., Michalski J.P., deShazo R. et al. Immune abnormalities associated with HLA-B: Lymphocyte subsets and functional correlates // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1986.— Vol.39, № 1.— P.112—120.
12. Kawakami Y., Shida A., Yamamoto H., Yoshikawa T. Pattern of genetic influence on pulmonary function // Chest.— 1985.— Vol.87, № 4.— P.507—511.

Поступила 27.08.93.

© ЛЕШУКОВИЧ Ю.В., 1994

УДК 616.24-036.12-036.21

Ю.В.Лешукович

ТИПОВАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ФОРМ ХНЗЛ У ВЗРОСЛЫХ

THE TYPICAL EPYDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF GENERAL ENTITIES OF CNPD IN ADULTS

Y.V.Leshukovich

S u m m a r y

The clinical and epydemiological content of diagnostic terms classifying chronic nonspecific pulmonary diseases keeps on acute discussions. In some countries, diagnoses like "chronic obstructive bronchitis" and "chronic asthmatic bronchitis" are given up.

During 5 years, skilled pulmonologists observed 10 346 patients with bronchial asthma and with three basic entities of chronic bronchitis respecting to International Disease Classification of the IX and X edition. Study conditions were identical for patients with different diagnoses, that allows to consider the disease character as the cause of epydeniologic differences. Epydemiologic characteristics of chronic nonobstructive bronchitis (simple, mucus-mattery), chronic obstructive bronchitis, and bronchial asthma are different cardinally and they existence as independent nosologic forms is right. The diagnosis "chronic obstructive bronchitis" gathers the unhomogenous group of patients which allow to consider on epydemiologic signs the part of themselves as bronchial asthma ones; the other part of the patients may be related to onset forms of chronic obstructive bronchitis (COB), and most of them differs both from asthma and other forms of chronic bronchitis. The validity of the division of chronic asthmatic bronchitis as a nosologic form demands the additional study of the long time dynamics of clinical signs and the prognosis.

Р е з ю м е

Клиническое и эпидемиологическое содержание диагностических терминов, классифицирующих хронические неспецифические заболевания легких, продолжает вызывать острые дискуссии. В ряде стран перестали применять диагнозы "хронический обструктивный бронхит" и "хронический астматический бронхит".

В течение 5 лет опытные пульмонологи наблюдали 10 346 больных бронхиальной астмой и тремя основными формами хронического бронхита, соответствующими Международной Классификации Болезней IX и X пересмотров. Условия наблюдения для больных с разными диагнозами были идентичными, что позволяет считать причиной эпидемиологических различий между ними характер самих заболеваний. Эпидемиологические характеристики хронического необструктивного бронхита (простого, слизисто-гнойного), хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы кардинально различны и их существование в качестве самостоятельных нозологических форм оправдано. Диагноз "хронический астматический бронхит" объединяет неоднородную группу больных, часть которых по эпидемиологическим признакам можно отнести к бронхиальной астме, другую часть — к начальным формам хронического обструктивного бронхита, и наибольшая часть отличается как от астмы, так и от других форм хронического бронхита. Обоснованность выделения хронического астматического бронхита в нозологическую форму требует дополнительного изучения долгосрочной динамики клинических проявлений и прогноза.

Диагностика хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и их отличия друг от друга основываются на совокупности симптомов и проявлений болезни, присущих большинству больных и представ-

ляющих собой усредненный типовой клинический портрет каждого заболевания. По многим соображениям было бы целесообразно иметь аналогичную характеристику основных форм ХНЗЛ, составленную по эпидемиологическим признакам, чего до сих пор не было сделано. Эпидемиологические показатели в большинстве случаев рассчитываются на население (обследованных) и поэтому лишь косвенно характеризуют саму болезнь и ее типовые черты. Например, показатели распространенности бронхиальной астмы (БА) среди взрослых составляют 3,2 на 1000 женщин и 1,8 на 1000 мужчин. Но в населении не одинаковое число мужчин и женщин и показатели распространенности не дают поэтому представления о реальном соотношении мужчин и женщин среди больных БА. Для получения репрезентативных показателей, характеризующих типовые особенности каждой формы ХНЗЛ в отдельности, необходимы специальные исследования, основанные на продолжительном наблюдении всех больных этим заболеванием, имеющих среди репрезентативного по численности населения, или, по крайней мере, преобладающего большинства таких больных, правильно формирующего модальные и средневзвешенные значения показателей. На экспериментальных базах института, обслуживавших более 600 тыс. взрослого населения, было зарегистрировано на начало 1982 г. 10 346 больных различными формами ХНЗЛ. Диагнозы заболеваний были подтверждены соответствующими обследованиями и последующим пятилетним наблюдением и лечением, осуществлявшимися опытными пульмонологами. Среди указанного числа больных диагноз БА имели 1213 человек, астматический бронхит (АБ) — 814, хронический обструктивный бронхит (ХОБ) — 2776 и хронический необструктивный бронхит (ХНБ) — 5543 человека. Следует отметить, что эти числа больных не отражают ни распространенности ХНЗЛ, ни соотношения клинических форм и распространенности, т.к. являются не полными, а специально отобранными для решения определенной задачи. Из общего числа больных исключены те, кто был выявлен после 1982 г. и не имел пятилетнего срока наблюдения, больные, недостаточно обследованные для подтверждения диагноза, а также больные, страдавшие иными формами ХНЗЛ, кроме перечисленных выше. По ряду причин больные с диагнозом АБ анализировались не по всем поликлиникам, участвовавшим в эксперименте.

Все данные о каждом больном в течение 5 лет наблюдения регистрировались в индивидуальных картах—накопителях информации, которая затем была обработана на ЭВМ по специальной программе, включавшей адекватные методы статистического анализа. Результаты пятилетнего наблюдения были дополнены анамнестическими сведениями, касающимися давности установления первичного диагноза ХНЗЛ, давности и динамики инвалидности, статуса курения и ряда других.

По методике сравнительного сопоставления проанализированы в динамике за 5 лет несколько десятков эпидемиологических параметров, из которых большинство являются серийными, т.е. состоят из 5—10 и более градаций. Для типовой эпидемиологической харак-

Т а б л и ц а 1

Соотношение мужчин и женщин (%) среди больных

Формы ХНЗЛ	Число мужчин и женщин на 100 больных соответствующим заболеванием	
	М	Ж
Астматический бронхит (АБ)	28	72
Бронхиальная астма (БА)	31	69
Хронический обструктивный бронхит (ХОБ)	58	42
Хронический необструктивный бронхит (ХНБ)	55	45

теристики основных форм ХНЗЛ отобраны 10 показателей, отражающих начало болезни, ее течение и исходы и бесспорные биологические признаки — пол и возраст больных. Известно, что БА и ХОБ имеют формирования по половому признаку. Для сопоставления зависимости разных форм ХНЗЛ от основных биологических признаков сравнивались соотношения мужчин и женщин среди всех учтенных больных и возрастные особенности формирования болезни. Период возникновения клинически значимых проявлений болезни более или менее приближенно, но в целом достаточно типично, характеризуется возрастом, в котором устанавливается первичный диагноз ХНЗЛ. Доклинические стадии формирования болезни не учитывались. Течение болезни оценивалось по его продолжительности от момента выявления, по частоте обострений и их повторяемости в течение 5 лет наблюдения, по продолжительности каждого обострения и по частоте случаев тяжелого течения, приводящего к инвалидности. Исходы заболеваний оценивались по возрасту, в котором больные ХНЗЛ умирали от всех причин, и показателю сокращения средней продолжительности жизни вследствие болезни. Ввиду того, что курению придается особо важное значение в формировании ХНЗЛ, проанализирован статус курения и его продолжительность у курящих. Показатели в таблицах приведены с округлением десятых долей и без детальных промежуточных градаций, т.к. для типовой сравнительной характеристики важны и достаточны укрупненные величины.

Т а б л и ц а 2

Распределение больных по возрасту в момент установления диагноза (%)

Формы ХНЗЛ	Число больных соответствующего возраста на 100 впервые выявленных больных					
	М			Ж		
	До 30 лет	50 лет и >	60 лет и >	До 30 лет	50 лет и >	60 лет и >
АБ	35	23	10	15	31	11
БА	13	53	26	8	62	25
ХОБ	3	76	40	4	66	33
ХНБ	11	65	40	7	57	25

По данным табл.1 видно, что контингенты больных с основными формами ХНЗЛ состоят из неравных пропорций мужчин и женщин: среди больных ХОБ и ХНБ преобладают мужчины, а среди больных АБ и БА — женщины. Поскольку половая структура контингентов сложилась в результате многолетнего взаимодействия устойчивых эпидемиологических процессов, отражающих заболеваемость и летальность, различия в соотношениях мужчин и женщин среди больных разными формами ХНЗЛ являются их типичным признаком. Важен при этом сам факт различий, а не их величина. И мужчины, и женщины болеют всеми формами ХНЗЛ, но принадлежность к полу обуславливает разную биологическую предрасположенность к заболеванию одной и той же болезнью.

Другим важным биологическим признаком, в значительной мере определяющим типовые эпидемиологические особенности основных форм ХНЗЛ, является возраст. В табл.2 представлены возрастные диапазоны, в которых устанавливаются первичные диагнозы подавляющему большинству больных ХНЗЛ. Раньше всего по возрасту клинические проявления болезни, достаточно выраженные и характерные для установления диагноза хронического заболевания, возникают у больных АБ. Из общего числа больных АБ у большинства мужчин и женщин выраженные проявления болезни, заставляющие обращаться за медицинской помощью, возникают в возрасте до 50 лет, в том числе у 35% мужчин и 15% женщин в возрасте до 30 лет. После 60 лет новые случаи АБ диагностируются редко — в 10—11% случаев. Бронхиальная астма у взрослых формируется в иные возрастные сроки: и у мужчин, и у женщин наибольшее число диагнозов установлено в возрасте 50—59 лет. У каждого четвертого больного заболевание было диагностировано после 60 лет. Существуют разные мнения о роли детской БА в формировании этой болезни у взрослых. Педиатры отмечают ее благоприятное течение в старшем детском возрасте и прекращение приступов у многих больных в подростковом возрасте. До сих пор не установлено, является ли такая динамика клинических проявлений результатом выздоровления или продолжительной ремиссией. Тем не менее часто высказывается мнение, что значительная часть БА взрослых формируется в детском возрасте (по данным некоторых публикаций, до 40%). Анализ всего состава современных контингентов взрослых больных БА показал, что лишь небольшая часть из них (13% мужчин и 8% женщин) лечились по поводу БА в молодые годы (до 30 лет) или с детства. Это обстоятельство поднимает ряд вопросов. Во-первых, правдоподобно ли предположение, что многие взрослые больные, хотя и болели в детстве БА, не помнят об этом, несмотря на возврат заболевания? Независимо от ответа на первый вопрос, возникают следующие. Если БА действительно хроническое заболевание, полное излечение от которого наблюдается пока редко, то как это можно совместить с тем фактом, что ее распространенность в детском возрасте в несколько раз выше, чем во всех остальных возрастных группах? Если действительно

существует биологическая (половая) детерминированность формирования БА, обуславливающая в составе взрослых больных две трети женщин, то как объяснить, что в детском возрасте соотношение полов среди больных противоположное и две трети детей с этим диагнозом мальчики? Если “детская” (экзогенная) и “поздно начавшаяся” (эндогенная) астма так кардинально отличаются друг от друга по биологической обусловленности, то какой астмой болеют те, у кого заболевание начинается в раннем детстве и продолжается всю жизнь? Эти же вопросы правомерны и в отношении АБ, считающегося в педиатрической классификации ХНЗЛ ранней формой БА, но в возрастных группах старше 12 лет редко дающего развернутую и типичную клиническую картину астмы. Более того, в половине случаев дети с диагнозом АБ, став подростками и молодыми взрослыми, вообще перестают жаловаться на бронхоспастические симптомы, даже при текущих острых респираторных заболеваниях. Изменение диагноза “астматический бронхит” на диагноз “бронхиальная астма” наблюдается действительно часто в возрасте до 7 лет, что, по нашему мнению, является результатом не столько утяжеления течения болезни или трансформации одного заболевания в другое, сколько отсутствия четких возрастных критериев диагностики БА. Сопоставление этих эпидемиологических наблюдений приводит к однозначному выводу, что во взрослом возрасте АБ и БА болеют преимущественно не те люди, которые имели эти диагнозы в детском возрасте. Если бы это было не так, то среди взрослых больных неизбежно было бы больше мужчин, чем женщин, и показатели распространенности АБ и БА, хотя бы в самых старших возрастных группах, были бы обязательно выше тех, что регистрируются в детском возрасте, вследствие естественного накопления численности больных (низкая летальность при этих формах ХНЗЛ общеизвестна).

ХБ, особенно обструктивный, у большинства больных формируется в клинически значимое заболевание, отражающееся на трудоспособности, после 50 лет. Выявление ХБ в возрасте до 30 лет можно считать исключением. От 30 до 50 лет среди женщин, более чутко относящихся к здоровью, выявляется заметно большая доля больных, чем среди мужчин: 30% от общего числа больных ХОБ и 36% от числа больных ХНБ против 21% и 24% соответственно. Значительная часть ХБ и у мужчин, и у женщин диагнос-

Таблица 3

Распределение больных по давности заболевания от момента установления диагноза (в %)

Формы ХНЗЛ	Число больных с соответствующей давностью заболевания от момента выявления на 100 больных	
	До 3 лет	10 и более лет
АБ	48	18
БА	26	38
ХОБ	32	32
ХНБ	29	40

Характеристика обострений и ремиссий у больных основными формами ХНЗЛ

Формы ХНЗЛ	На 100 больных соответствующей формой ХНЗЛ				Средняя продолжительность обострений в днях
	Среднегодовое число обострений	Число больных с ежегодными обострениями	Число больных, не имевших обострений в течение		
			2-х лет подряд	3-х и более лет подряд	
АБ	100	90	2	0	22
БА	140	79	7	5	24
ХОБ	119	75	6	0	20
ХНБ	82	63	4	24	14

тируется после достижения пенсионного возраста. Одной из причин позднего выявления ХБ было существовавшее ранее пенсионное законодательство, в соответствии с которым в предпенсионном возрасте многие старались по возможности реже обращаться за медицинской помощью и не пользоваться листком временной нетрудоспособности. При прочих равных условиях позже всего по возрасту формируется ХОБ. Благодаря этому, доля лиц со стажем болезни до трех лет от момента выявления при ХОБ больше, чем при БА и ХНБ, а с продолжительным стажем, наоборот, меньше (табл.3). В целом контингенты больных БА, ХОБ и ХНБ по этому признаку довольно однородны. Диагноз хронического АБ у взрослых стал применяться в широкой практике около 10 лет тому назад, поэтому лишь небольшая часть больных (18%) имеет более продолжительный стаж болезни. Кроме того, у некоторых больных АБ диагноз был изменен в течение первых 3—5 лет наблюдения на диагнозы БА или ХОБ, что, однако, не сформировало статистической закономерности, т.к. случалось сравнительно редко.

Наиболее существенные в эпидемиологическом смысле различия между основными формами ХНЗЛ выявились в характеристиках течения и исходов заболеваний. Пятилетнее наблюдение, осуществлявшееся в равных для всех больных условиях, позволяет не только увидеть и измерить эти различия, но и быть уверенным в том, что они обусловлены именно разным характером сравниваемых заболеваний. Как видно из данных табл.4, у больных БА обострения регистрируются чаще, требуют в среднем наиболее продолжительных сроков лечения, но у каждого пятого больного (21%) они случаются не ежегодно, а у части больных (12%) удается добиться ремиссии на 2—3 года и более. При АБ и ХОБ продолжительных ремиссий (3 года и более) не бывает, но при АБ мала вероятность и более коротких ремиссий продолжительностью 1—2 года, а при ХОБ 25% больных имеют обострения не каждый год, несмотря на значительно большую среднегодовую частоту обострений. Из числа больных ХНБ только у 63% обострения регистрируются ежегодно и у каждого четвертого отмечаются продолжительные ремиссии. Средняя продолжительность периода обострения на 40—70% короче, чем при остальных формах ХНЗЛ, но заметно длиннее (на 4—6 дней), чем при остром бронхите и ОРЗ. ХНБ и АБ не приводят к стойкому нарушению трудоспособности и осложнениям, сокра-

щаящим продолжительность жизни. После успешного лечения возникшего обострения больные чувствуют себя практически здоровыми и ведут привычный образ жизни без каких-либо специальных ограничений. В этом смысле болезнь в обоих случаях мало отличается по клиническим проявлениям и последствиям от острых респираторных заболеваний. Хронический характер заболевания по эпидемиологическим признакам подтверждается благодаря высокой среднегодовой частоте эпизодов болезни, регулярности их повторений на протяжении ряда лет и большей средней продолжительности каждого обострения. БА и ХОБ являются инвалидизирующими заболеваниями (табл.5). Разумеется, не все больные этими формами ХНЗЛ становятся инвалидами, но процесс формирования инвалидности происходит постоянно и пока неизбежно, являясь для этих форм ХНЗЛ типичным признаком. Эпидемиологическая характеристика инвалидности при БА и ХОБ совершенно различна. Сложившийся на протяжении многих лет и весьма стабильный годовой темп инвалидизации больных БА (0,9%) в 1,5 раза ниже, чем при ХОБ (1,4%). Но БА формируется значительно раньше по возрасту, чем ХОБ, в том числе и случаи тяжелого течения, при которых устанавливается инвалидность. Более молодой возраст обуславливает сравнительно низкий уровень летальности больных БА от всех причин и высокую среднюю продолжительность жизни после установления инвалидности. В результате происходит постепенное накопление общей численности инвалидов по БА, немного превышающее их убыль вследствие смерти. В настоящее время доля инвалидов среди взрослых больных БА достигает 19,5%. При ХОБ у 40% больных мужчин и 33% женщин после 60 лет еще только устанавливается первичный диагноз болезни и

Таблица 5

Инвалидность при ХНЗЛ

Формы ХНЗЛ	На 100 больных соответствующей формой		Средняя продолжительность жизни после установления инвалидности
	впервые признаны инвалидами	всего инвалидов	
БА	0,9	19,5	21,7
ХОБ	1,4	7,8	5,6

Таблица 6

Возраст умерших от всех причин при ХНЗЛ

Формы ХНЗЛ	Средний возраст умерших (лет)		Сокращение средней продолжительности жизни (лет)	
	М	Ж	М	Ж
АБ	67,1	73,9	—	—
БА	58,8	60,1	6,6	13,5
ХОБ	62,8	65,8	2,6	8,0
ХНБ	74,4	77,0	—	—

они практически никогда не становятся официально признанными инвалидами, независимо от тяжести течения заболевания. Для больных с поздним по возрасту установлением инвалидности характерен сравнительно высокий уровень летальности от всех причин. Благодаря сочетанию этих двух факторов, при ХОБ низка средняя продолжительность жизни после установления инвалидности (5,6 года) и доля инвалидов среди больных (7,8%), несмотря на высокий ежегодный темп инвалидизации. Следует отметить, что в возрастных группах старше 60 лет число больных с тяжелыми проявлениями и осложнениями ХОБ, соответствующими состоянию инвалидности (распространенная эмфизема, легочное сердце, хроническая легочно-сердечная недостаточность), значительно превышает число официально признанных инвалидами. Нетрудно предвидеть, что по мере увеличения средней продолжительности жизни населения, а вместе с этим и продолжительности жизни больных ХОБ, будет расти доля тяжелых больных в составе наблюдаемых контингентов. В годы проведения данных исследований средняя ожидаемая продолжительность жизни составляла для мужчин 65,4 года и для женщин 73,8 года. Средняя фактическая продолжительность жизни больных ХНЗЛ может быть рассчитана по возрасту, в котором они умирают от всех причин. Как видно из табл.6, больные АБ умирают значительно раньше, чем больные ХНБ, но в обоих случаях средний возраст умерших, т.е. средняя фактическая продолжительность жизни, превышает ожидаемую. Из этого следует, что заболевание АБ и ХНБ, несмотря на многолетнее (хроническое) течение, не создает дополнительных причин смерти, отличающихся от причин, свойственных всему населению. Большинство больных ХОБ и особенно БА тоже умирают от общих для всего населения причин, но значительно раньше, чем те, кто не страдает этими заболеваниями. ХОБ формируется как тяжелое заболевание в более старшем возрасте, чем БА. Благодаря этому больные ХОБ умирают позже по возрасту; чем больные БА, и сокращение средней продолжительности жизни у них менее значительно. Поскольку основной для населения причиной смерти являются различные проявления атеросклероза, то очевидно, что в сочетании с БА и ХОБ они приводят к более ранней смерти, чем без этих заболеваний. Основное значение при этом имеют характер болезни и биологические признаки (половая обусловленность

и возраст формирования болезни), а не внешние (профессия, курение и т.д.). Например, некурящие женщины, больные БА, умирают от всех причин в среднем почти на 3 года раньше, чем сплошь курящие мужчины, больные ХОБ, и на 17 лет раньше, чем некурящие женщины, больные ХНБ.

Как видно из данных табл.7, курение вообще не может играть сколько-нибудь важной роли в патогенезе и эпидемиологии ХНЗЛ у женщин, так как подавляющее большинство их при всех формах ХНЗЛ никогда не курили. Что касается мужчин, то было проведено сравнение статуса курения у больных ХНЗЛ и остальных мужчин. Среди взрослых мужчин без ХНЗЛ оказалось 33% никогда не куривших, 9% бросивших курить и 23% упорных курильщиков со стажем курения 20 и более лет. Остальные 35% распределились по многим вариантам продолжительности и интенсивности курения. Среди больных ХНЗЛ эти соотношения отличались как от указанных выше, так и при разных формах ХНЗЛ. Наиболее существенными представляются следующие отличия. Среди больных АБ и особенно БА доля никогда не куривших значительно выше, чем среди остальных мужчин без этих заболеваний. Это можно объяснить только тем, что еще до формирования и выявления БА и АБ присутствовали какие-то факторы, препятствующие началу курения. Одним из таких факторов может быть высокая реактивность бронхов на внешние раздражения. При ХБ, особенно необструктивном, наоборот, доля никогда не куривших меньше, а длительно курящих — больше, чем среди населения. Это — несомненное доказательство участия курения в формировании ХБ у мужчин, количественно наиболее выраженное при ХНБ. При БА и ХОБ доля бросивших курить составляет соответственно 23 и 21% против 9% среди остальных мужчин, что подчеркивает плохую совместимость этих заболеваний с курением, особенно при тяжелом течении. При ХНБ бросивших курить ровно столько (8,6%), сколько и среди мужчин без ХНЗЛ. Обращает на себя внимание, что, в отличие от БА, среди больных АБ доля длительно курящих такая же, как среди всех мужчин.

Приведенные данные, оцененные в совокупности, позволили сделать следующее заключение. БА, ХОБ и ХНБ различаются по большинству эпидемиологических признаков и, следовательно, являются заболеваниями с оригинальной эпидемиологией. Их сущес-

Таблица 7

Распределение больных ХНЗЛ по статусу курения

Формы ХНЗЛ	На 100 больных соответствующим заболеванием				
	Мужчины			Женщины	
	Никогда не курили	Бросили курить	Курят 20 и более лет	Никогда не курили	Курят 20 и более лет
АБ	42	11	23	91	3
БА	54	23	6	97	0,4
ХОБ	31	21	27	93	2
ХНБ	23	9	39	79	7

твование в качестве самостоятельных нозологических форм вполне оправдано. АБ у взрослых по эпидемиологическим признакам неоднороден. Часть больных с этим диагнозом по некоторым параметрам близка больным БА. Не исключено, что эта часть больных изначально страдает БА, диагностируемой как АБ. Другая (большая) часть больных с этим диагнозом близка больным ХНБ, протекающим на фоне гиперчувствительности бронхов к холоду, табачному дыму и другим внешним раздражителям. Международная классификация болезней IX пересмотра, признавая сам этот диагноз, позволяет относить его как к "астме

неуточненной", так и к "обтурационному хроническому бронхиту". Подобная неопределенность, разумеется, не случайна. Наши данные указывают на то, что по некоторым важным эпидемиологическим признакам больные АБ существенно отличаются как от больных другими формами хронического бронхита, так и от больных БА. Необходимы специально спланированные исследования для более детального изучения начального периода формирования АБ и его долгосрочного прогноза.

Поступила 09.04.94.

© МАКАРОВ В.М., 1994

УДК [616.248+616.233-002]-036.222

В.М.Макаров

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА, БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В КЛИМАТО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ЯКУТИИ

Кафедра внутренних болезней мединститута Якутского государственного университета, г.Якутск

THE PREVALENCE OF CHRONIC BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN CLIMATE GEOGRAPHICAL CONDITIONS OF YAKUTIA

V.M.Makarov

S u m m a r y

In the article the data of epidemiological screening among 1448 citizens of Arctic, Subarctic and Central Yakutia are presented. Investigation of the prevalence of bronchial asthma and chronic bronchitis among various ethnological groups was the purpose of the study. The complete data of the population morbidity and the comparative analysis concerning the various groups of the examined contingent are presented.

Р е з ю м е

В статье приводятся данные эпидемиологического скрининга 1448 человек, проживающих в Заполярной, Приполярной и Центральной Якутии. Целью исследования было изучение распространенности бронхиальной астмы и хронического бронхита среди различных этнических групп. Приводятся исчерпывающие данные по заболеваемости населения и сравнительный анализ в зависимости от группы обследуемого контингента.

В настоящее время все более актуальной становится проблема изучения истинной распространенности хронического бронхита (ХБ), бронхиальной астмы (БА) на базе научно обоснованных эпидемиологических исследований, так как данные медицинской отчетности не отражают объективной картины распространенности легочной патологии [1—4]. В этой связи необходимо уделять особое внимание изучению фактической распространенности ХБ, БА в реально сопоставимых условиях влияния суровых, экстремальных климатических факторов в зимнее время, когда отмечается "пик" заболеваемости на Крайнем Севере, где еще сохраняются относительно чистые экологические усло-

вия в большей части сельскохозяйственных районов Республики Саха (Якутия).

В настоящее время проблема здоровья населения, длительно проживающего в Якутии, далека от ее решения. При этом серьезную значимость приобретает необходимость оценки и определения возможностей индивидуальной пульмонологической помощи больным, страдающим хроническими обструктивными болезнями органов дыхания.

Клинико-эпидемиологические исследования населения проводились с заполнением протокола на каждого обследуемого, разработанного на основании ранее составленного опросника лабораторией эпидемиологии

и превентивных программ НИИ пульмонологии МЗ РФ по европейским стандартам. В протокол исследования также вносились данные спирометрии, флюорографии или рентгенографии органов грудной клетки обследуемого, кроме того результаты анализа периферической крови и уровня иммуноглобулинов сыворотки крови больных ХБ и БА. Наряду с этим проводилась электрокардиография с помощью прибора "Малыш" у всех тематических больных и у лиц, имеющих жалобы на боли в области сердца в момент обследования. Спирометрия осуществлялась с помощью отечественного цифрового прибора "Минитест".

С целью изучения истинной распространенности ХБ, БА в 1993 году проводился пульмоскрининг у 1449 человек в возрасте 7—90 лет в приравненных климатических условиях зимнего времени в пяти выборочно взятых сельских населенных пунктах с различными климатогеографическими условиями Заполярной, Приполярной зон и Центральной Якутии.

Климатогеографические условия двух сел (Балыктах, Мындагай) Центральной Якутии существенно не отличаются друг от друга. В то же время отмечены различия климатогеографических условий трех населенных пунктов северных районов: в Сасыре, Кубергане относительно умеренный субарктический климат, а в Оленегорске жесткий арктический климат.

При распределении по полу обследованных лиц отмечалось, что мужчин было меньше, чем женщин.

С целью изучения распространенности ХБ, БА среди различных этнических групп жители всех обследуемых населенных пунктов (за исключением незначительной части жителей, которую составляет пришлое население) в зависимости от климатогеографических условий мест проживания нами были разделены на следующие этнические группы: якуты центральных и северных районов, народности Севера. Из 1430 человек коренного населения якуты центральных районов составляли 53,8%, якуты северных районов 32,8%, народности Севера 13,4%. Среди обследованных этнических групп мужчин было меньше, чем женщин соответственно: 45,5% и 54,5%; 40,5% и 59,5%; 37,5% и 62,5%. Относительно меньший охват мужчин как в населенных пунктах, так и среди этнических групп северных районов можно объяснить тем, что некоторая часть трудоспособного населения (мужчин) круглогодично находится за пределами населенных пунктов, заняты традиционным ремеслом, ведут кочевой образ жизни.

Обследованные были распределены на группы по профессиональной принадлежности. В этих группах преобладали лица, занимающиеся преимущественно физическим трудом (49,4%). Лица, занимающиеся умственным трудом, составили 27,7%, пенсионеры 15,8%, домохозяйки 6,9%, неработающие 0,2%. В группу лиц, занимающихся преимущественно физическим трудом, наряду с другими рабочими, вошли также лица, работа которых связана с воздействием неблагоприятных климатических и производственных факторов: животноводы, механизаторы, оленеводы, охотники.

Из общего числа обследованных хронические неспецифические заболевания легких были установлены у

227 (15,7%) человек. Ведущее место занимал ХБ (87,2%), БА соответственно составляла 5,7%.

При анализе результатов обследования населения пяти сел различных климатогеографических регионов республики в максимально приравненных климатических условиях установлена практически одинаковая распространенность ХБ среди жителей двух сел граничащих двух центральных районов (151,4 и 139,3 на 1000 населения). В то же время у жителей сел Сасыр и Куберганя двух смежных северных районов Приполярья и Заполярья этот показатель был существенно ниже, чем у жителей центральных районов Якутии (124,5 и 108,7 на 1000 населения), что можно объяснить относительно умеренным суб- и арктическим климатом. Однако у лиц, проживающих в селе Оленегорск у арктического побережья Заполярья, данный показатель значительно выше, чем у жителей двух других регионов и составил 166,7 на 1000 населения, что по-видимому, обусловлено суровым арктическим климатом. Вместе с тем, из общего числа больных с выявленным ХБ ведущее место занимают больные с хроническим обструктивным бронхитом, за исключением больных ХБ, проживающих в селе Оленегорск.

Как показало обследование, распространенность БА варьировала в пределах 2,5—26,7 на 1000 населения среди жителей пяти сел без отчетливой закономерности. Отмечено, что данный показатель был существенно выше в с.Сасыр Момского района, в с.Куберганя из троих больных БА двое ранее не состояли на диспансерном учете и не получали никакого лечения.

Распространенность ХБ среди этнических групп была почти одинаковой и соответственно составила 14,6%; 12,1%; 13,5%. В структуре ХБ преобладал хронический обструктивный бронхит (ХОБ) у якутов центральных районов и народностей Севера. Отмечена более высокая распространенность БА (1,9% случаев) у якутов северных районов, чем у других этнических групп: у якутов центральных районов и народностей Севера соответственно 0,26% и 1%.

При анализе частоты случаев ХБ среди профессиональных групп, работа которых связана с тяжелыми и неблагоприятными условиями, из 65 животноводов ХБ выявлен у 6. У всех установлен ХОБ.

Из 109 механизаторов 18 страдали ХБ: у 9 — хронический необструктивный бронхит (ХНБ), у других 9 — ХОБ. Из 16 коневодов у 3 установлен ХБ, из них у одного ХНБ. Из 30 оленеводов у 4 отмечен ХБ: у 1 из них ХНБ и у 3 — ХОБ. Среди охотников не диагностирован ни один случай ХБ. Относительная частота случаев ХБ наблюдалась у механизаторов, коневодов, оленеводов и несколько меньше у животноводов. В то же время ХОБ был сравнительно чаще у коневодов, животноводов и механизаторов. БА атопическая форма, фаза ремиссии с кратковременными и редкими приступами удушья на неизвестный аллерген выявлена у одного охотника.

Из 198 больных ХБ у 105 (53,3%) больных зарегистрирован ХОБ и у 93 (46,7%) ХНБ. При этом ХОБ выявлен соответственно у 35 (5,6%) мужчин и у 70 (8,5%) женщин, ХНБ диагностирован у 48 (7,7%) мужчин и у 45 (5,45%) женщин.

Т а б л и ц а

Сопоставление распространенности БОД, ХБ, БА по данным медицинской статистики за 1992 г. и пульмоскрининга за 1993 г. на 1 000 населения

Наименования районов и поселков	Форма учета	Численность взрослого населения	Больные ХБ		
			БОД	ХБ	БА
1. Абыйский п.Куберганя	медстат	3 988	407,99	16,7	5,6
	медстат	409	381,4	24,4	2,4
	скрининг	276	—	108,7	10,8
2. Аллаиховский п.Оленегорск	медстат	3 500	346,2	20,6	7,2
	медстат	279	594,9	32,3	7,2
	скрининг	139	—	166,7	7,2
3. Мегино-Кангаласский п.Балыктах	медстат	2 969	354,2	26,2	2,6
	медстат	640	437,5	48,4	4,7
	скрининг	403	—	151,4	2,5
4. Момский п.Сасыр	медстат	3 577	344,2	40,3	8,2
	медстат	515	—	11,7	15,6
	скрининг	265	—	124,5	26,7
5. Чурапчинский п.Мындагай	медстат	11 874	378,7	17,1	3,0
	медстат	606	315,2	11,5	3,3
	скрининг	366	—	139,3	2,7

Из 105 больных у 76 был установлен ХОБ в фазе ремиссии, фаза обострения — у 21 больного, фаза затихающего обострения — у 8, при том у этих 29 больных наряду с бронхообструктивным синдромом был выявлен также бронхитический синдром. Из них в результате клинико-инструментальных исследований установлена легочно-сердечная недостаточность: I ст. — у 4 (3,8%) больных, I—II ст. — у 9 (8,6%), IIА ст. — у 7 (6,6%), IIБ ст. — у 9 (8,6%) больных. У последних были нарушения кровообращения в большом круге (застойная печень, пастозность или отеки на ногах). 7 больных из 9 госпитализированы, 2 отказались по разным причинам от стационарного лечения. Итак, ХОБ характеризуется тяжелым течением, что обусловлено присоединением легочных и внелегочных осложнений.

Из 93 больных ХНБ у 84 заболевание было в фазе ремиссии, у 9 установлена фаза обострения, у них были явления бронхитического синдрома.

Из общего числа обследованных лиц БА установлена у 13 (0,9%) человек, из них у 4 мужчин и 9 женщин.

Атопическая форма выявлена у 3 больных БА, инфекционно-аллергическая — у 5, смешанная форма — у 5.

Фаза затихающего обострения из них отмечена у 6 больных, гормональная зависимость у 1, а у других 6 — фаза ремиссии. Тяжелое течение заболевания отмечено у 3 больных: у одного наблюдается затяжной приступ удушья, у двоих — частые приступы.

Признаки легочно-сердечной недостаточности I—II степени выявлены у 1 из 3 тяжелобольных.

Считаем необходимым проведение индивидуализированного лечения всех выявленных больных ХОБ, БА.

Вместе с тем следует отметить, что при сопоставлении данных скрининга и медицинской статистики районов

нами установлено, что имеются значительные различия в распространенности ХБ (таблица). Так, по данным медицинской статистики распространенность ХБ была в 2,5—10,5 раза меньше, чем его реальная распространенность. Показатели распространенности БА в сопоставимых данных в среднем были одинаковы.

Считаем, что отмеченные существенные различия распространенности ХБ по официальным и скрининговым данным обусловлены следующими факторами: занижение этих показателей по различным причинам, низкая обращаемость населения и отсутствие должного внимания со стороны врачей к данной серьезной группе больных, страдающих ХБ. Хотя отмечался низкий процент БА в отношении общего числа болезней органов дыхания, диагностика и лечение каждого больного обозначает личную судьбу пациента, включая качество его жизни.

Таким образом, как показали результаты исследования, ХБ является распространенным заболеванием среди жителей сельских районов. Наряду с этим были выявлены существенные различия этого показателя, обусловленные особенностями климатогеографических условий, присущих каждой региональной зоне, что согласуется с данными литературы [5,6]. В то же время распространенность ХБ среди этнических групп не имела существенных различий. Необходимо отметить, что неблагоприятные производственные условия (повышенная влажность, загазованность, работа на сквозняках, экстремальные метеоусловия) значительно повышают риск развития ХБ и вероятность прогрессирования заболевания у больных. По результатам проведенных исследований, БА не является широко распространенной патологией среди сельских жителей, также не выявлена ее отчетливая зависимость от климатогеографических условий. Вместе с тем отмечены различия в распространенности БА среди этнических групп, что можно объяснить индивидуальной гиперчувствительностью отдельного больного на один или группу аллергенов.

В настоящее время медицинское обеспечение населения по принципу обращаемости не может повысить уровень качества пульмонологической помощи. Вместе с тем необходимо отметить, что клинико-эпидемиологические обследования населения с использованием стандартизованного протокола исследования, основанного на отечественном и зарубежном опыте, с цифровой спирометрией могут отразить объективную картину истинной распространенности ХБ. Это будет способствовать принятию конкретных, обоснованных решений вопросов обеспечения населения лекарственными средствами и реализации программ профилактики ХБ, БА.

В ы в о ды

1. Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких среди взрослого населения сельских районов в среднем составляет 15,7%, в структуре их ХБ — 87,2%, при этом ХНБ и ХОБ соответственно составляют 41,0% и 46,2%.

2. Распространенность ХБ среди взрослого населения составляет 13,7%. При этом данный показатель у мужчин и женщин соответственно составляют 13,3% и 14,0%.

3. Распространенность ХБ в населенных пунктах сельских районов с различными климатогеографическими условиями имеет существенные различия, при этом показатель был значительно выше среди жителей Заполярья и меньше среди жителей Приполярья и Заполярья с относительно умеренным субарктическим климатом, и соответственно составил 16,7%, 10,8% и 12,4%.

4. Распространенность ХБ среди этнических групп якутов центральных районов республики, якутов северных районов и народностей Севера почти одинакова и соответственно составляет 14,6%, 12,1% и 13,5%.

5. При сопоставлении данных медицинской статистики и результатов скрининга выявлены существенные различия, показатели распространенности ХБ соответственно составили в среднем 3,0%, 13,7%.

6. Больные БА среди сельского населения Якутии составили в среднем 0,9% из числа обследованных

лиц. При этом распространенность БА среди этнических групп якутов центральных районов — 0,26%, якутов северных районов — 1,9%, народностей Севера — 1%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Путов Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С.9—15.
2. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // Там же. — С.6—8.
3. Чучалин А.Г. Актуальные проблемы современной пульмонологии // Тер. арх. — 1990. — № 3. — С.15—20.
4. Чучалин А.Г. Основные научные направления в изучении патологии органов дыхания // Там же. — 1987. — № 3. — С.3—9.
5. Ягья Н.С. Особенности заболеваемости населения Крайнего Севера // Всесоюзная конф. по адаптации человека к различным географическим, климатическим и производственным условиям, 2-я: Тезисы. — Новосибирск, 1977. — С.340—342.
6. Ягья Н.С. Здоровье населения Севера. — Л.: Медицина, 1980.

Поступила 07.06.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.24-036.12-07:616.125.3-007.61-073.97

Н.И.Ляшенко, Ю.Д.Усенко, М.Ю.Хвастухин, И.А.Чайковский

ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ЭКГ К ПРОБЛЕМЕ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТРОФИИ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ХНЗЛ

Центр неотложной пульмонологии ЦРКБ № 4 г.Киева; Кафедра квантовой радиофизики Киевского Университета

RINGT ATRIUM HYPERTROPHY DIAGNOSING BY MEANS OF THE ECG SPECTRAL ANALYSIS DURING CNPD

N.I.Lyashenko, J.D.Usenko, M.Yu.Hvastuhin, I.A.Chaykovsky

Summary

The spectral Fourier-analysis of the ECG P_{II}-wave was studied in 36 patients with bronchial asthma and chronic bronchitis before and after exercise. It was found that the ECG P_{II}-wave spectrum can be used for the right atrium hypertrophy diagnosing especially during the earlier period when it could not be determined with the common ECG method. The criteria of atrium hypertrophy is based on the P_{II}-wave spectral minimum existing in the frequency range of 20—100 Hz. The low-frequency minimum position is well related with the atrium hypertrophy power. The results of the study were analysed in terms of the double-component model of atrium excitation. The first minimum position shift is caused by the atrium exciting times difference.

Резюме

У 36 больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом проводился спектральный Фурье-анализ P_{II}-волны ЭКГ до и после физической нагрузки. Обнаружено, что спектр P_{II}-волны ЭКГ может быть использован для диагностики гипертрофии правого предсердия особенно в ранний период, когда это не выявляется с помощью обычной ЭКГ. Критерием предсердной гипертрофии является спектральный минимум P_{II}-волны в диапазоне частот от 20 до 100 Гц. Положение низкочастотного минимума соотносится со степенью гипертрофии предсердия. Полученные результаты обрабатывались в терминах двухкомпонентной модели возбуждения предсердия. Смещение позиции первого минимума вызывается временной разницей возбуждения предсердия.

Спектральное разложение, наряду с другими современными методами анализа ЭКГ, такими как векторкардиография, дифференциально усиленная ЭКГ, исследование постпотенциалов [3,5] и другие, позволяют получить ценную дополнительную информацию о деятельности сердца. Большая часть работ в этом направлении посвящена исследованию характеристик полного кардиоцикла [1,4], а также борьбе с шумами записи [7]. Однако, поскольку отдельные участки временной записи обусловлены различными физическими процессами, по нашему мнению, представляет интерес применение спектрального разложения отдельно к анализу зубцов Р, Т и комплекса QRS. Это тем более перспективно, что многие характеристики формы зубцов, плохо заметные или совсем неразличимые на фоне шумов и других искажений временной записи, могут хорошо выявляться на соответствующих спектрах.

Целью настоящего исследования было изучение возможностей применения спектрального анализа ЭКГ для диагностики гипертрофии правого предсердия при хронических неспецифических заболеваниях легких (ХНЗЛ). Признано, что гипертрофия правого предсердия является одним из наиболее ранних электрокардиографических признаков синдрома легочного сердца [5]. По общепринятым представлениям при гипертрофии правого предсердия происходят отклонения среднего результирующего вектора предсердий вниз и вперед, что проявляется на ЭКГ увеличением амплитуды R_{II} и R_{III} , ростом положительной фазы R_{V1} , повышением скорости подъема восходящего колена R_{II} , aV_F , v_1 . Обычно для диагностики гипертрофии предсердий определяют следующие амплитудно-временные характеристики зубца Р: амплитуду, длительность, среднюю скорость подъема или спада, терминальную силу в отведении V_1 , соотношение сил правого и левого предсердий, внутреннее отклонение, ориентацию электрической оси предсердий. Однако в

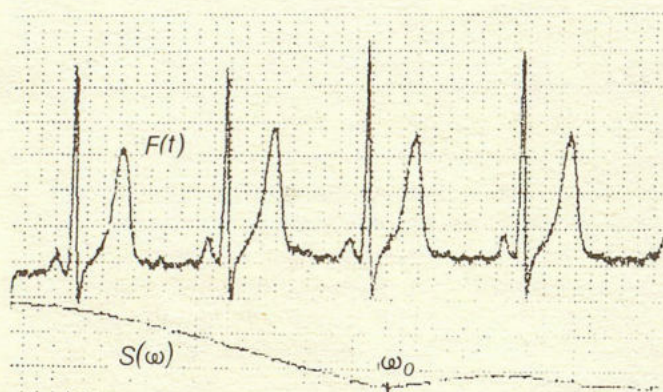


Рис.1. ЭКГ во втором отведении $F(t)$ и спектр $S(\omega)$ зубца R_{II} больного М., 30 лет, с диагнозом: простой неосложненный хронический бронхит без вентиляционных нарушений. Цена деления масштабной сетки здесь и на рис.2 по оси времени ЭКГ соответствует 0,1 с, по оси потенциала — 0,1 мВ; здесь и на рис.2—3 цена деления по оси частот спектральной записи — 3 Гц и по оси напряжений — 0,01 мВ. Символом ω_0 на рисунке отмечен первый минимум спектра.

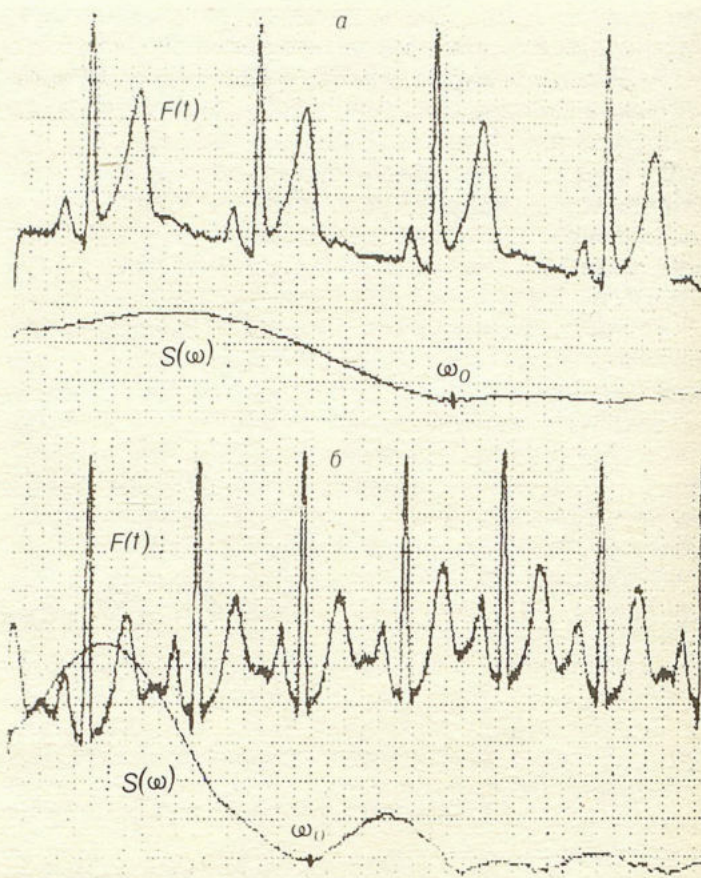


Рис.2. Кардиограмма второго отведения $F(t)$ и спектр зубца R_{II} $S(\omega)$ больного В., 25 лет, с диагнозом: простой неосложненный хронический бронхит без вентиляционных нарушений до (а) и после (б) проведения физической нагрузки.

многочисленных исследованиях [5,6] показано, что при ХНЗЛ, особенно в ранних стадиях, классические электрокардиографические признаки гипертрофии правого предсердия часто отсутствуют (вероятно, из-за влияния на "архитектуру" зубца Р таких факторов, как интоксикация, умеренная артериальная гипоксемия, миокардиодистрофия, эмфизема легких). В связи с этим спектральный анализ предсердного комплекса является более объективным и позволяет выявить изменения, трудноуловимые на обычной или даже усиленной ЭКГ.

Нами проанализированы электрокардиограммы 34 больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (17 мужчин и 17 женщин в возрасте 17—48 лет, средний возраст 33,4 года). 10 больных страдали бронхиальной астмой, 12 — хроническим обструктивным бронхитом различной степени выраженности, 12 — хроническим необструктивным бронхитом. Все больные находились в стадии нестойкой ремиссии. Контрольную группу составили 17 практически здоровых молодых людей в возрасте 20—27 лет. Всем пациентам регистрировались кардиограммы в 12 отведениях при помощи автоматизированной установки на основе ПЭВМ типа IBM PC через плату аналого-цифрового

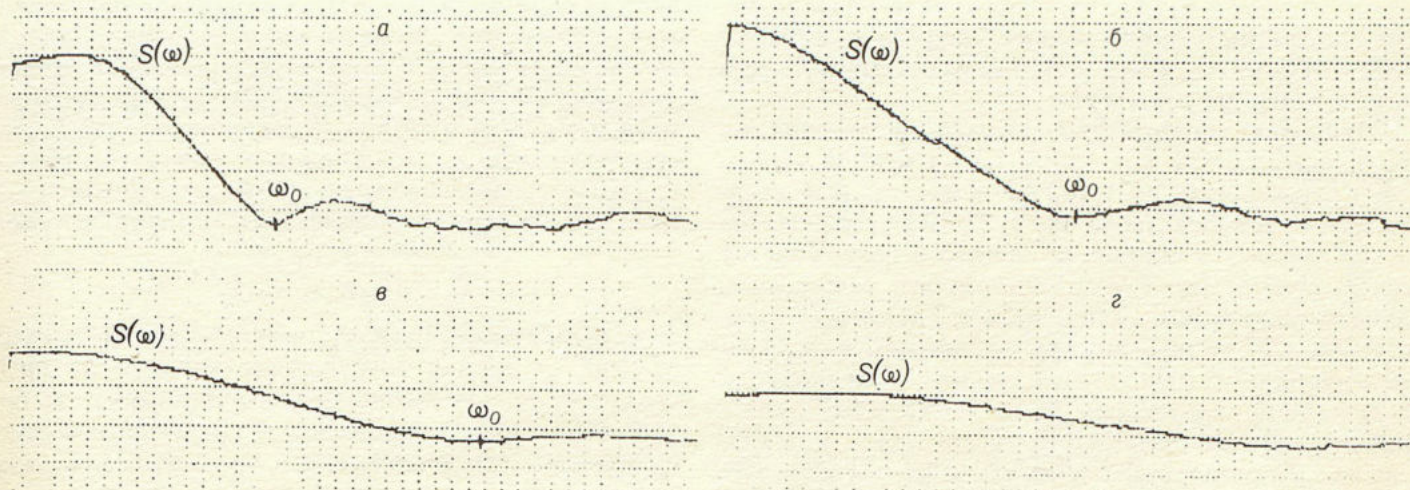


Рис.3. Спектры зубца P_{II}: а — больного К. 43 лет с диагнозом: инфекционно-аллергическая бронхиальная астма тяжелой степени. Дыхательная недостаточность II степени; б — больного С., 32 лет, с диагнозом: atopическая бронхиальная астма средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность II степени; в — больного О., 24 лет, с диагнозом: хронический обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность I степени; г — представителя контрольной группы. Первый минимум спектра смещен на бесконечность.

преобразователя с шестиканального электрокардиографа 6-NEK. Анализ записанных кардиограмм проводился посредством специально составленного программного пакета, позволяющего выполнять запись, хранение, преобразование и сопоставление кардиограмм, их отдельных участков, а также производить спектральный анализ при помощи быстрого алгоритма Фурье-преобразования (БПФ). У 27 больных проводился тест с недозированной физической нагрузкой — проба Руфье (30 приседаний за 45 секунд), после чего ЭКГ регистрировалась повторно через 1, 3 и 10 мин. У всех больных исследовалась функция внешнего дыхания на

полианализаторе ПА 5-02, а также проводился комплекс рентгенологических бронхологических, цитологических и бактериологических исследований для объективизации диагноза. При временной записи ЭКГ анализировался зубец P во II, III, aVF, V₁ отведениях. В качестве критерия гипертрофии правого предсердия был выбран следующий комплекс признаков [2]: амплитуда P_{II} > 2,5 мм; правопредсердное отклонение V₁ > 0,04 с; остроконечная форма P_{II}; преобладание положительной фазы зубца P в V₁. При спектральном анализе кардиограмм прежде всего рассматривался спектр P_{II}, который наилучшим образом характеризует

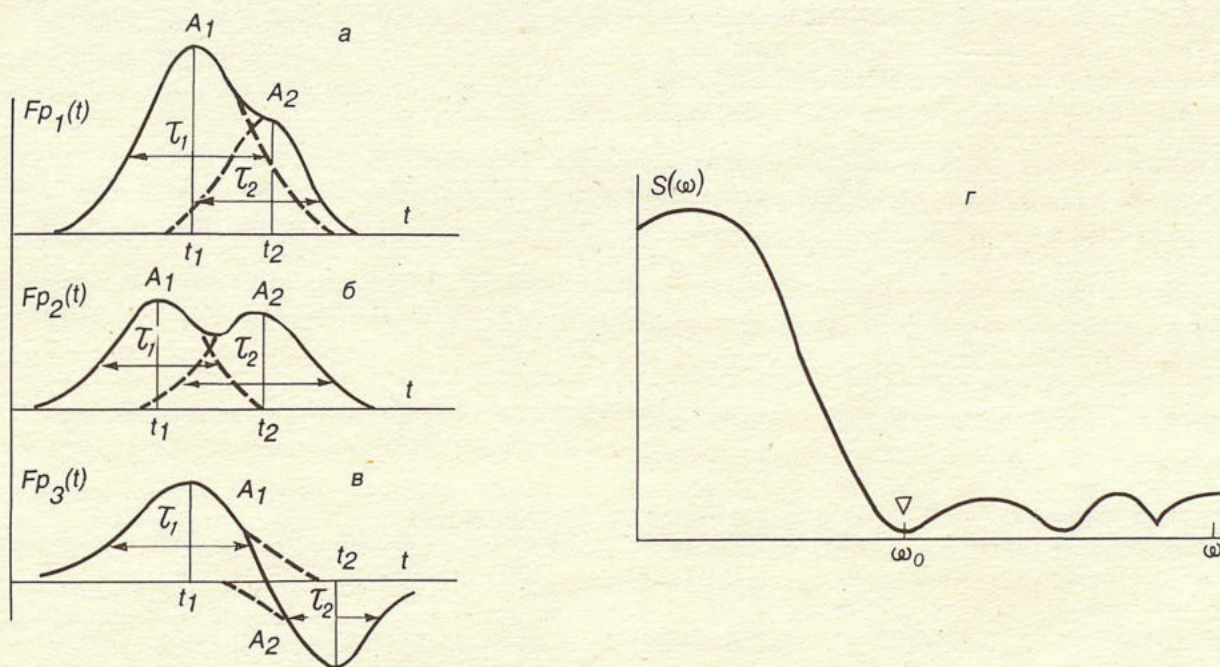


Рис.4. Схема образования зубца P из двух компонент деполяризации предсердий в различных отведениях (а, б, в) и характерный спектр одного из отведений (г). Кардинальные характеристики спектра зубца P в различных отведениях сохраняются. В частности, положение низкочастотного экстремума спектра вне зависимости от геометрии отведения определяется различием времен возбуждения предсердий.

процесс возбуждения предсердий. Спектры анализировались на наличие первого экстремума в полосе частот 20—100 Гц, а также на степень его выраженности и положение на оси частот.

Признаки гипертрофии правого предсердия по вышеприведенным критериям на временной записи ЭКГ установлены у 21 (62%) пациента. При спектральном анализе зубца P_{II} у 33 (98%) пациентов четко выявлялся экстремум спектра в полосе частот от 20 до 100 Гц. Таким образом, эта особенность присутствовала на спектрах зубцов P как у пациентов с четкими признаками гипертрофии правого предсердия на временной записи, так и у пациентов, не имевших подобных признаков (рис.1). В контрольной группе низкочастотный экстремум отсутствовал в 100% случаев. Спектральная зависимость зубца P_{II} для них носила монотонно спадающий характер в полосе частот 20—100 Гц (рис.3, ε). Высоочастотные особенности спектров обусловлены шумами и более тонкими особенностями структуры зубца. После проведения пробы Руфье низкочастотный экстремум у всех пациентов смещался влево по оси частот на 5—20 Гц, причем в большинстве случаев он одновременно увеличивался по глубине. Так, у больного В. до физической нагрузки (рис.2, a) на временной записи ЭКГ не регистрировались признаки гипертрофии и перегрузки правого предсердия. При спектральном анализе зубца P_{II} выявлялся слабовыраженный экстремум, расположенный далеко от нулевой частоты. После физической нагрузки (рис.2, b) характер спектра существенно изменился: экстремум стал значительно более выраженный и сместился в низкочастотную область. Одновременно и на временной записи ЭКГ появились отчетливые признаки перегрузки правого предсердия: зубец P_{II} значительно увеличился по амплитуде и приобрел остроконечную форму. В контрольной группе во всех случаях экстремум отсутствовал как до, так и после физической нагрузки.

Степень выраженности гипертрофии или перегрузки правого предсердия по спектральной записи определялась прежде всего положением первого экстремума на оси частот. Экстремумы спектров зубца P_{II} пациентов с более выраженными электрокардиографическими и клиническими признаками хронического легочного сердца находились ближе к оси ординат (рис.3, $a, b, в$).

Интерес представляет также факт сходства формы спектров зубцов P в различных отведениях одного и того же пациента (несмотря на существенное отличие формы зубцов P в различных отведениях во временной записи). Это указывает на то, что спектральная запись в меньшей мере зависима от геометрии отведений.

Для интерпретации полученных данных нами была принята двухкомпонентная модель, связанная с процессами возбуждения предсердий [1]. Волны деполяризации правого и левого предсердий имеют различные параметры: амплитуду A_1 и A_2 , длительность T_1 и T_2 , соответственно, и смещены во времени на величину D (рис.4). Следует отметить, что из-за различной ориентации среднего результирующего вектора предсердий по отношению к осям отведений форма зубца P в различных отведениях разная, вплоть до

того, что различные фазы возбуждения предсердий отображаются на ЭКГ в разной полярности. Зубец P может иметь форму "горки" с уплощенной вершиной, двугорбой кривой, остроконечного асимметричного пика и т.д. Внешний вид и соответствующие характеристики спектров $S(\omega)$ при этом также изменяются, однако их глобальная структура остается неизменной. Если принять форму составляющих компонент Гауссовой:

$$F_i(t) = A_i e^{-(t-t_i)/T_i}, i = 1, 2, \quad (1)$$

то наличие первого низкочастотного минимума спектра зависит от времен возбуждения каждого из предсердий (T_i). Положение первого минимума на оси частот (см. рис.4) определяется следующим соотношением (в предположении того, что задержка возбуждения не превышает самих времен возбуждения, т.е., $D < T_1, T_2$):

$$\omega_0^2 = \frac{1}{T_1^2 - T_2^2} \ln \frac{A_1 T_1^2}{A_2 T_2^2} \quad (2)$$

В случае одинакового времени возбуждения обоих предсердий $T_1 = T_2$ низкочастотный экстремум спектра будет смещен на бесконечность. По-видимому, такая ситуация имеет место в норме. У больных с синдромом легочного сердца время возбуждения гипертрофированного правого предсердия увеличивается. Это приводит (см. уравнение 2) к появлению в области частот 20—100 Гц минимума спектра зубца P . Чем больше отличие времен возбуждения предсердий, тем ниже по частоте расположен соответствующий экстремум. Выраженность экстремума достаточно сложным образом определяется другими параметрами процесса возбуждения, однако при этом неизменно сохраняется тенденция увеличения его глубины по мере возрастания степени гипертрофии.

Таким образом, спектральный анализ зубца P_{II} электрокардиограммы позволяет диагностировать гипертрофию правого предсердия у больных ХНЗЛ, в том числе и на ранних ее стадиях, когда она еще не определяется по временной записи ЭКГ. Признаком гипертрофии правого предсердия является наличие экстремума спектра зубца в полосе частот 20—100 Гц. Положение первого минимума спектра обратно пропорционально степени выраженности гипертрофии предсердия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьев Л.М., Шлотгауэр В.А. // Мед. техника. — 1979. — № 2. — С.5—9.
2. Иванов Г.Г., Гусев С.Д., Гнучев Ю.П., Мартынов А.П. // Анест. и реаниматол. — 1990. — № 2. — С.44—46.
3. Кибарскис А.Х. Изучение электрической активности предсердий по данным дифференциально-усиленной ЭКГ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Каунас, 1981.
4. Фоменко В.К. // Всесоюзная конф. "Проблемы техники в медицине": Труды. — Таганрог, 1979. — С.53—55.
5. Янушкевич З.И., Чирейкин Л.В., Пранавичюс А.А. Дополнительно усиленная электрокардиограмма. — М., 1990.
6. Ikeda K., Kubota J., Takahashi K. // J. Electrocardiol. — 1985. — Vol.18, № 3. — P.233—238.

7. Кнеппо Р. Описание электрокардиограмм и векторкардиограмм при помощи ряда Фурье // Теоретические основы электрокардиологии / Под ред. К.В. Нельсона, Д.В. Гезеловица: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1979. — С.410—432.
8. Langer P.H., Gezelovitz D.B. Characteristics of the frequency spectrum in the normal electrocardiogram and in subjects following myocardial infarction // Circulat. Res. — 1960. — Vol.8. — P.577—584.

9. Thompson N.P. Fourier analysis of the electrocardiographic function // Am. J. Med. Electron. — 1962. — Vol.1. — P.299—307.

Поступила 05.06.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.248—06:616.131—008.311.1

Ю.М.Маркелов, Ю.Б.Ремизов

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И РЕГИОНАРНЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Курс фтизиопульмонологии Петрозаводского государственного университета им. О.В.Куусинена;
лаборатория радионуклидной диагностики Республиканской больницы им. В.А.Баранова

PULMONARY HYPERTENSION AND REGIONAL FUNCTIONS OF LUNGS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Y.M.Markelov, Y.B.Remisov

S u m m a r y

In 224 patients with bronchial asthma of heavy and moderate degree the central hemodynamics and respiration were examined. In 47 patients and 17 healthy subjects from the control groups regional functions of lungs were studied. Following the increase of the pulmonary insufficiency (PI) degree the systolic pressure in pulmonary arteria (SPPA) did not increase significantly. In 32 patients (14% of total number) pulmonary hypertension with pressure higher than 35 mm Hg was found. The work of the right ventricle in patients with SPPA higher than 35 mm HG was higher nonsignificantly (over 16.5%) than the one in the control group. Following the SPPA increase ventilation perfusion ratios were improved in high West's zones. The obtained data allows to consider pulmonary hypertension as the compensatory mechanism during bronchial asthma allowing to include reserve zones (high West's zones in general) into the gas exchange process.

Р е з ю м е

У 224 больных бронхиальной астмой преимущественно тяжелого и средне-тяжелого течения исследовались центральная гемодинамика и функция внешнего дыхания, а также у 47 больных и 17 человек из контрольной группы изучались регионарные функции легких. С ростом легочной недостаточности (ЛН) систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) увеличивалось незначительно. Легочная гипертензия (ЛГ) выше 35 мм р.с. выявлена у 32 больных (14% от общего числа обследованных). Работа правого желудочка незначительно превышала (на 16,5 %) аналогичный показатель контрольной группы лишь у больных с СДЛА выше 35 мм рт.ст. С ростом СДЛА достоверно улучшались вентиляционно-перфузионные соотношения в верхних зонах Веста. Полученные данные позволяют рассматривать легочную гипертензию при бронхиальной астме как компенсаторный механизм, позволяющий включать в газообмен резервные зоны (преимущественно верхние зоны Веста).

Ряд авторов отводят бронхиальной астме (БА) одно из главных мест среди причин развития легочной гипертензии (ЛГ) и формирования хронического легочного сердца (ХЛС) [4,6—8]. В то же время остаются невыясненными взаимоотношения легочной гипертензии и регионарных функций легких при БА.

Нами исследована центральная гемодинамика, функция внешнего дыхания (ФВД) у 224 больных БА, у 47 из них и 17 чел. контрольной группы исследованы регионарные функции легких с помощью ингаляционного

и внутривенного введения ^{133}Xe на аппарате КПРДИ-2 по методике, разработанной W.Ball (1962). У абсолютного большинства больных отмечалось тяжелое — 105 (46,9%) человек и среднетяжелое — 112 (49,9%) человек течение БА. Легкое течение БА отмечено лишь у 7 (3,2%) больных. Стероидозависимое течение БА имело место у 100 (44,6%) больных. У большинства больных течение БА осложнилось легочной недостаточностью (ЛН): I ст. — у 46 (20,6%), II ст. — у 134 (59,9%), III ст. — у 26 (11,5%) больных. Отсутствовала

ЛН у 18 (8%) больных. Исследование центральной гемодинамики проводилось на Полиграфе П8-01 методом тетраполярной реографии А. (Kubicek A. et al.; 1966) [10]. Определение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводилось расчетным способом по определению фазы изометрического расслабления правого желудочка (Ф и Р) (Burstin L.; 1966) [9] в результате одновременной регистрации фонокардиограммы (ФКГ) и кинетокардиограммы (ККГ) на полиграфе П8-01. Внутригрудное давление (ВГД) определяли методом регистрации внутривещеводного давления [3,5].

Учитывая, что, по мнению большинства авторов, легочная гипертензия является основной причиной развития ХЛС при бронхообструктивных заболеваниях, нами проведен анализ показателей центральной гемодинамики в группах больных с различным уровнем ЛГ. Больные БА были разбиты на три группы: в 1-ю группу вошли 134 больных БА с уровнем СДЛА < 30 мм рт.ст., 2-ю группу составили 58 больных БА с уровнем СДЛА от 30 до 35 мм рт.ст., 3-ю группу — 32 больных БА с уровнем СДЛА > 35 мм рт.ст. Средний уровень СДЛА составил в 1-й гр. $26,42 \pm 0,21$; во 2-й группе $32,21 \pm 0,21$; в 3-й группе $37,06 \pm 0,37$ мм рт.ст.

Всего с ЛГ (уровнем СДЛА ≥ 30 мм рт.ст.) было выявлено 90 больных БА (40,2% от числа обследованных), однако она носила умеренный характер (СДЛА $33,9 \pm 0,31$ мм рт.ст.). С ростом ЛГ отмечено достоверное увеличение ОЛС и работы правого желудочка (рисунок). Однако в связи с тем, что у больных БА были исходно снижены УИ и МОК, что связано с повышением внутригрудного давления в результате бронхиальной обструкции и уменьшения венозного притока крови к правому желудочку, работа правого желудочка увеличивалась незначительно и лишь в 3-й группе: у 32 (14% от числа всех обследованных больных БА) больных с уровнем СДЛА > 35

Т а б л и ц а

Вентиляционно-перфузионные соотношения у больных БА с различным уровнем СДЛА (в сумме по правому и левому легкому)

Группы обследуемых	Верхние зоны Веста	Средние зоны Веста	Нижние зоны Веста
Контрольная группа (n=34)	$1,35 \pm 0,083$	$1,13 \pm 0,044$	$0,85 \pm 0,025$
Группа А	$1,26 \pm 0,051$	$1,16 \pm 0,029$	$0,84 \pm 0,024$
p1	>0,05	>0,05	>0,05
Группа Б	$1,14 \pm 0,047$	$1,24 \pm 0,060$	$0,84 \pm 0,022$
p2	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p1 — достоверность различий между показателями больных группы А и лиц контрольной группы; p2 — достоверность различий между показателями больных группы Б и лиц контрольной группы.

мм рт.ст. она превышала на 16,5% аналогичный показатель контрольной группы.

Для исследования взаимосвязи между СДЛА и вентиляционно-перфузионными соотношениями в зонах Веста обследованные 47 больных БА были разделены на две группы (таблица): группа А — 33 больных БА с уровнем СДЛА ≤ 30 мм рт.ст. (среднее значение СДЛА $27,25 \pm 0,27$ мм рт.ст.) и группа Б — 14 больных БА с уровнем СДЛА выше 30 мм рт.ст. (среднее значение СДЛА $34,41 \pm 0,34$ мм рт.ст.). Контрольную группу составили 17 человек, не страдающих заболеваниями легких (среднее значение СДЛА $25,21 \pm 0,60$ мм рт.ст.).

Известно, что через верхние зоны Веста в состоянии покоя у здоровых лиц кровотоки резко снижены из-за преобладания внутриальвеолярного давления над артериальным и венозным ($P_A > P_a > P_V$). Как видно из таблицы, вентиляционно-перфузионный коэффициент (ОВА/АЛК) в верхних зонах Веста у лиц контрольной группы составил $1,35 \pm 0,083$, что свидетельствует о значительном преобладании вентиляции над кровотоком в данной зоне. У больных БА с увеличением СДЛА отмечено снижение вентиляционно-перфузионного коэффициента в верхних зонах Веста и приближение его к 1,00, что отчетливо прослеживается у больных группы Б. Вентиляционно-перфузионный коэффициент в верхних зонах Веста у лиц группы Б был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у лиц контрольной группы. Достоверных различий вентиляционно-перфузионного коэффициента у лиц контрольной группы и группы А нами не выявлено. Данные изменения вентиляционно-перфузионного коэффициента в верхних зонах Веста у лиц группы Б связаны с увеличением перфузии в верхних зонах в результате роста СДЛА вследствие включений рефлекса Эйлера—Лильебранда. Включение этого рефлекса позволяет перераспределить кровотоки и улучшить вентиляционно-перфузионные соотношения, приблизив соотношение ОВА/АЛК к 1,00 в верхних зонах Веста, а также уменьшить кровотоки в результате спазма артериол через зоны, в которых вентиляция нарушена вследствие бронхиальной обструкции.

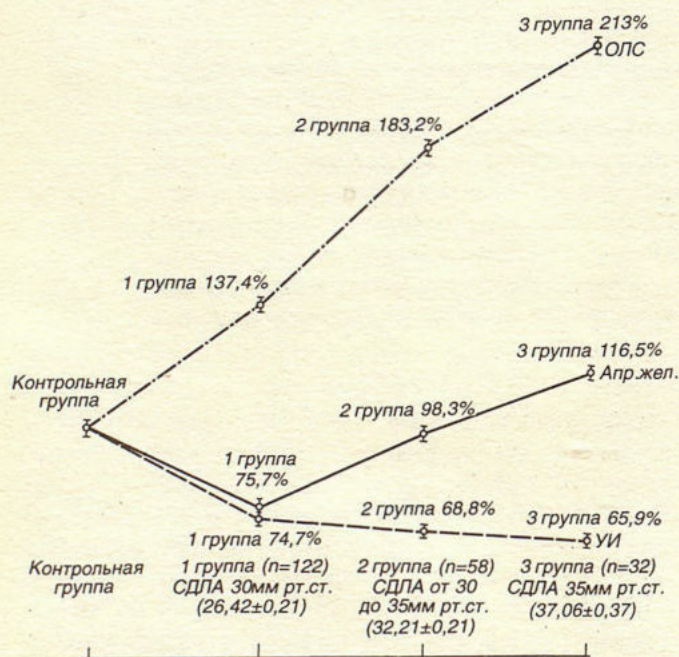


Рис. Объяснения в тексте.

В ы в о д ы

1. У больных бронхиальной астмой вне приступа удушья и в состоянии покоя отсутствуют выраженные изменения гемодинамики малого и большого круга кровообращения. Легочная гипертензия носит умеренный характер и не приводит к существенной гемодинамической перегрузке правых отделов сердца.

2. Легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой носит компенсаторный характер и сопровождается включением в газообмен резервных зон, преимущественно верхних зон Веста.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Калантаров К.Д., Корсунский В.Н., Беляков В.А., Гуляев Э.Г., Агранат В.З., Трахтенберг А.Х. // Мед. радиол.— 1966.— № 12.— С.14—19.
2. Корсунский В.Н. Клинические аспекты комплексного радионуклидного исследования легких: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук.— М., 1974.

3. Магазаник Н.А. Изменение механики дыхания во время одышки у больных с заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд.мед.наук.— М., 1962.
4. Молотков В.П. Актуальные вопросы лечения пульмонологических больных // Современные проблемы реабилитации.— Киев, 1979.— С.216—217.
5. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце.— М.: Медицина, 1973.
6. Мухарлямов Н.М. Некоторые актуальные проблемы взаимоотношения кровообращения и дыхания // Кардиология.— 1976.— № 10.— С.5—9.
7. Сахарчук И.И. Лечение больных с легочно-сердечной недостаточностью.— Киев: Здоров'я, 1977.
8. Чучалин А.Г., Александров О.В., Марачев А.Г., Устинов А.Г. // Клини.мед.— 1986.— № 12.— С.115—121.
9. Burstin L. Determination of pressure in the pulmonary artery by external graphic recordings // Br. Heart J.— 1967.— Vol.29.— P.386—404.
10. Kubicek W., Karnegis G., Patterson R., Witsol D., Mattson R. // Aerospace Med.— 1966.— Vol.37, № 12.— P.1208—1212.

Поступила 02.11.91.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК [616.248+616.233-002.2]-07:616.153.96-074

Т.Л.Пашкова, А.Л.Черняев, А.В.Черняк, Л.М.Михалева, А.А.Бичев

ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНОГО МИОГЛОБИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Лаборатория функциональных методов исследования, лаборатория патоморфологии, НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE SERUM MYOGLOBIN DYNAMICS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC BRONCHITIS DURING TREATMENT

T.L.Pashkova, A.L.Cherniajev, A.V.Cherniack, L.M.Mikhaleva, A.A.Bichev

S u m m a r y

The respiration function and serum myoglobin (MG) concentration study was carried out in 11 patients with bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB) accompanied with respiratory muscle fatigue syndrome (RMFS) during treatment. After treatment, the respiration function change manifested moderately was revealed. The significant decrease of serum myoglobin concentration was found in patients with BA after treatment and in patients with CB accompanied with RMFS and signs of cor pulmonale. The initial MG concentration was smaller than control values and increased after treatment. That may be caused by tissue hypoxia and have unfavorable prognosis.

Serum MG concentration evaluation during treatment can be used for the estimation of the treatment efficacy of respiratory and cardiac insufficiency.

Р е з ю м е

Проведено исследование функции внешнего дыхания и концентрации миоглобина (МГ) в сыворотки крови 11 больных с бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ) с синдромом утомления респираторной мускулатуры (УРМ) до и после лечения. Выявлено умеренно выраженное изменение функции внешнего дыхания после лечения. Обнаружено достоверное снижение концентрации миоглобина в сыворотке крови у больных с БА после лечения и у больных с ХБ с синдромом УРМ и признаками легочного сердца. Исходная концентрация МГ была ниже контрольных значений и достоверно

увеличивалась после лечения. Это может быть связано с выраженной тканевой гипоксией и имеет неблагоприятный прогноз.

Определение концентрации сывороточного МГ в процессе лечения можно использовать для оценки эффективности лечения дыхательной и сердечной недостаточности.

Развитие синдрома утомления респираторной мускулатуры является закономерным следствием при хронических обструктивных заболеваниях легких, в том числе и при бронхиальной астме. Снижение физической работоспособности, по данным спирометрии, сопровождается избыточным потреблением кислорода дыхательными мышцами [3,6].

Известно, что миоглобин (МГ) является кислородо-несущим белком и, подобно гемоглобину, выполняет дыхательную функцию, способствуя поглощению кислорода из крови и использованию в окислительных процессах, протекающих в мышечной ткани [1,8,10]. В ранних исследованиях был выявлен феномен гипермиоглобинемии при разной степени дыхательной недостаточности у больных с обструктивной патологией легких, связанный в первую очередь с перенапряжением дыхательной мускулатуры [7].

Задачей исследования явилось изучение возможности оценки степени дыхательной недостаточности у больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой в процессе лечения.

Исследование было проведено в двух группах больных. 1-ю группу составили 6 больных в возрасте 46 ± 3 года, страдавших бронхиальной астмой средней тяжести течения с признаками дыхательной недостаточности II степени. Продолжительность заболевания в этой группе составило $8,5 \pm 1,7$ года. Клинически эта группа при поступлении характеризовалась приступами удушья, купируемыми ингаляцией симпатомиметиков, в двух случаях применялись ингаляционные гормональные препараты. Рентгенологически были выявлены умеренно выраженные признаки эмфиземы легких. ЭКГ была в пределах нормы. 2-ю группу составили 5 больных в возрасте 57 ± 2 года, страдавших в течение 10 ± 2 года хроническим обструктивным бронхитом с присоединением в последние два года приступов удушья. Рентгенологически у больных этой группы выявлены более грубые нарушения рисунка легочной ткани в виде пневмосклероза, эмфиземы легких, снижение подвижности и уплощение диафрагмы. По данным ЭКГ у больных этой группы обнаружены признаки гипертрофии правого предсердия, перегрузки правого желудочка, что нашло отражение в высоких зубцах R во II и III стандартных отведениях, наблюдался также S-тип ЭКГ. Контрольную группу составили 16 мужчин того же возраста без патологии легких и сердца.

Состояние бронхиальной проходимости и нарушения эластических свойств легких оценивали методом кривой поток—объем (КПО) и общей плетизмографией (ОПГ) с оценкой показателей FEV₁, PEF, MEF_{75,50,25}, Raw, RIN, TLC, RV. Для определения концентрации МГ в сыворотке крови больных был использован радиоиммунологический метод. Сыворотку крови (2—3 мл) после взятия замораживали при

температуре -20°C и хранили до исследования. Радиоиммунологический анализ проводили с помощью коммерческих наборов РИА—125J (Ташкент, Узбекистан). Определение концентрации МГ осуществляли с помощью гамма-счетчика 1270—Resckgamma—2 (LKB, Швеция). Лечение всех больных осуществляли с помощью однородной терапии: препаратов теофиллина, муколитических средств, антибиотиков, пероральных и ингаляционных гормональных препаратов, в двух наблюдениях использовали ингаляции симпатомиметиков. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента. Параллельно проводился регрессионный анализ показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и уровня МГ сыворотки крови [10].

При исследовании параметров ФВД достоверных различий между 1-й и 2-й группами не выявлено. В исходном состоянии и после курса лечения исследуемые параметры КПО и ОПГ внутри каждой группы также достоверно не различались. Однако у больных 2-й группы наблюдались более низкие скоростные показатели форсированного выдоха по КПО и более высокие цифры аэродинамического сопротивления (Raw), увеличение общей емкости легких и остаточного объема по данным ОПГ и менее выраженная положительная динамика после лечения — необратимая обструкция (табл.1).

В 1-й группе анализ показателей ФВД обнаружил выраженное, но недостоверное снижение в процессе лечения значений FEV₁ и в меньшей степени — MEF₇₅. В то же время во 2-й группе выявлена тенденция к увеличению PEF и MEF₅₀ и снижению MEF₇₅ и RV после проведенной терапии.

В 1-й группе при нормальных ЭКГ-данных в период обострения выявлено достоверное увеличение концентрации МГ по сравнению с контролем. После лечения

Т а б л и ц а 1

Динамика показателей ФВД до и после лечения больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом в процентном отношении от должных величин

Показатель	Контроль	1-я группа			2-я группа		
		До лечения	После лечения	Разница	До лечения	После лечения	Разница
FEV ₁	86,2	88,0	69,0	-19	52,0	60,0	-8
REF	82,8	60,0	65,0	5	48,7	65,3	16,6
MEF ₇₅	80,0	43,3	33,0	-10,3	40,0	21,0	-19
MEF ₅₀	76,1	44,6	49,8	5,2	21,0	36,3	15,3
MEF ₂₅	72,7	49,0	49,0	0	24,2	28,6	4,4
TLC	118	131,4	129,8	-1,6	127,7	124,2	-3,5
RV	157	193,6	197,8	4,2	197,2	171,0	-26,2
Raw	120	187,5	185,8	-1,7	253,2	248,2	-4,9

Таблица 2

Концентрация МГ сыворотки крови у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом до и после лечения

Группы больных	До лечения, нг/мл	p	После лечения, нг/мл	Разница в нг/мл
1-я	66,3±28,6	<0,05	14,4±3,5	-51,9
2-я	10,5±2,7	<0,01	32,4±5,9	21,9
Контроль	45,5±2,7			

в этой группе обнаружено выраженное снижение содержания МГ по сравнению с исходными данными и контролем. Во 2-й группе исходный уровень МГ был достоверно ниже, чем в контроле и у больных 1-й группы (табл.2). После лечения у больных этой группы отмечено достоверное увеличение концентрации МГ, однако не достигавшее уровня контрольной величины.

При регрессионном анализе отклонений показателей Raw и уровней МГ до и после лечения выявлена отрицательная корреляционная связь между аэродинамическим сопротивлением (Raw) и МГ. В 1-й группе коэффициент корреляции составил $-0,714$ ($p < 0,01$), во 2-й группе этот показатель был менее $0,5$ ($p > 0,05$). Однако в данном случае пока следует говорить лишь о тенденции к усилению связи из-за небольшой клинической выборки.

Анализируя полученные предварительные данные можно предположить, что у больных бронхиальной астмой в период обострения развивается синдром перенапряжения респираторной мускулатуры, что способствует усилению тканевой гипоксии. В этой ситуации потребность в кислороде респираторных мышц возрастает, что может частично реализоваться за счет повышения концентрации МГ в миоцитах. Однако в условиях обострения заболевания в респираторных мышцах увеличивается синтез и распад МГ [9,10]. Выход МГ из миоцитов в сыворотку, очевидно, связан с усилением перекисного окисления липидов и повреждением мембран миоцитов [9].

У больных хроническим бронхитом с признаками легочного сердца и дыхательной недостаточностью II степени (2-я группа) выявлены признаки "усталости" респираторной мускулатуры. В этой группе уровень МГ сыворотки был достоверно ниже, чем в контроле и в 1-й группе. Это согласуется со снижением уровня МГ в респираторных мышцах и миокарде погибших

от хронической легочно-сердечной недостаточности, что было показано в предыдущих исследованиях [2,5]. Некоторые разночтения в показателях МГ с нашими ранее полученными данными [5] могут быть связаны с разной степенью дистрофических изменений мышечной ткани (респираторной, сердечной, скелетной), которую не всегда можно установить клинически. Эти факты нуждаются в дальнейшей углубленной проверке. Достоверное увеличение сывороточного МГ после лечения этих больных, по-видимому, связано с остающейся гипоксией миоцитов и с усилением распада МГ в них, что указывает на явно плохой прогноз.

Таким образом, уровень концентрации сывороточного МГ у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом может отражать степень дыхательной недостаточности, обусловленную помимо всего прочего синдромом усталости респираторной мускулатуры и степенью выраженности легочного сердца. Определение концентрации МГ в сочетании с ФВД может служить критерием оценки эффективности лечения при дыхательной и сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарева А.В., Бредихин А.В. Определение концентрации миоглобина в крови в диагностике нестабильной стенокардии // Кардиология.— 1993.— № 1.— С.25—28.
2. Варфоломеева Л.В., Черняев А.Л., Хупения Д.Д. Содержание миоглобина в сыворотке крови, сердце и дыхательной мускулатуре при ХНЗЛ // Актуальные вопросы современной гистопатологии.— М., 1989.— С.14—15.
3. Верболович П.А. Миоглобин и его роль в физиологии и патологии животных и человека.— М., 1961.— С.214.
4. Джонсон Н., Лион Ф. Статистика и планирование эксперимента в технике и науке. Методы обработки данных.— М., 1980.
5. Марачев А.Г., Александров О.В., Варфоломеева Л.В. Динамика изменений содержания миоглобина в сыворотке крови, дыхательной мускулатуре и миокарде при легочной недостаточности // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов.— Киев, 1990.— С.254.
6. Пономарев В.Г. Функциональные резервы дыхания. Характеристика функциональных резервов спортсмена.— Л., 1982.— С.18—24.
7. Синопальчиков А.И., Алексеев В.Г. Гипермиоглобинемия при бронхиальной астме // Сов. мед.— 1986.— № 3.— С.33—36.
8. Черняев А.Л., Муратов Н.Ф. Миоглобин сыворотки крови в экстремальных условиях // Физиология человека.— 1988.— Т.14, № 5.— С.817—873.
9. Черняев А.Л. Миоглобин миокарда и скелетной мускулатуры // Арх.пат.— 1988.— № 1.— С.84—89.
10. Kagen L.J. Myoglobin: Biochemical, Physiological and Clinical Aspects.— New York, 1973.

Поступила 24.01.94.

*А.П.Савченко, Б.С.Данияров, А.Н.Самко, Р.А.Григорьянц, В.Г.Наумов,
Ю.Н.Беленков*

СООТНОШЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ И СОКРАТИМОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

КНИЦ РАМН, г.Москва

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LESSER BLOOD CIRCULATION HEMODYNAMICS AND THE CARDIAC VENTRICLES CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH DILATATIONAL CARDIOMYOPATHY

A.P.Sauchenko, B.S.Daniyarov, R.A.Grigorianz, V.G.Naumov, Yu.N.Belenkov

S u m m a r y

In 32 patients with acute dilatational cardiomyopathy (ACMP) the relation between left and right section of lesser circulation with and without high pulmonary hypertension (PH) was studied. In the patients with the low stroke volume of the right ventricle it was not found significant differences in PH level in comparison with the subgroup with the more higher stroke volume. This fact testifies that in patients with ACMP the level of PH depends in general on the relationship between impairments of left and right ventricles.

Р е з ю м е

У 32 больных острой дилатационной кардиомиопатией (ОКМП) изучено соотношение нарушений гемодинамики левых и правых отделов сердца малого круга кровообращения с высокой легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и без нее. У больных ОКМП с низкой фракцией выброса правого желудочка не было получено достоверных отличий в величине ЛАГ по сравнению с подгруппой с более высокой фракцией выброса правого желудочка. Это свидетельствует о том, что у больных ОКМП ЛАГ в основном зависит от соотношения левого и правого желудочковых нарушений.

Под дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) понимают поражение миокарда неизвестной этиологии, при котором наблюдают дилатацию полостей сердца и застойную сердечную недостаточность [8]. Термин застойная кардиомиопатия впервые ввел Goodwin [12], главными клиническими проявлениями заболевания считали периферические и легочные отеки. Позже Goodwin [11] предпочел термин ДКМП, т.к. новые диагностические методы позволили распознавать этот синдром до появления клинических признаков застоя. Кроме того, при эффективной терапии сердечными гликозидами, диуретиками, периферическими вазодилататорами застойный компонент может быть устранен и давления заполнения желудочков могут вернуться к нормальному уровню, однако полости желудочков остаются расширенными, с увеличенными конечным диастолическим (КДОИ) и конечным систолическим (КСОИ) объемами. Как правило, наблюдают диффузное расширение всех сердечных камер, однако вопрос о соотношении нарушений гемодинамики левых и правых отделов сердца и малого круга кровообращения (МКК) еще не до конца ясен. Многие авторы указывают на одинаковое вовлечение в процесс левых

и правых отделов сердца [2], другие же считают, что поражение правых отделов наступает в поздних стадиях заболевания, а на начальном этапе преобладают левожелудочковые нарушения [19]. Считается, что для больных ДКМП характерна сравнительно небольшая степень легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [13]. Вероятно, это связано с тем, что у больных ДКМП менее выражены органические изменения микрососудистого русла МКК и общелегочное сосудистое сопротивление [1] и степень ЛАГ может определяться преимущественно функцией миокарда обоих желудочков сердца и спазмом сосудов МКК.

В связи с этим целью настоящего исследования было определение соотношения нарушений гемодинамики левых и правых отделов сердца и МКК у больных ДКМП с высокой ЛАГ и без нее.

В исследование вошли 32 больных ДКМП в двух группах: 1-я — с ЛАГ (21 чел.); 2-я — без ЛАГ (11 чел.). Больные 1-й группы поделены на две подгруппы: с фракцией выброса (ФВ) правого желудочка (ПЖ) $< 0,35$ (13 чел.) и 8 больных с ФВ ПЖ $> 0,35$. Диагноз ставили после тщательного клинико-инструментального обследования путем исключения других причин поражения

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей сократимости желудочков, объемов и гемодинамики у больных ДКМП с ЛАГ и без ЛАГ ($M \pm m$)

Сравниваемые показатели	1-я группа (с ЛАГ)	2-я группа (без ЛАГ)	p
Возраст, лет	42±2	40±2	0,5
Анамнез, лет	4±0,6	4±1,4	0,9
ФК	3,2±0,2	3,1±0,3	0,8
КДОИ ЛЖ, мл/м ²	151±9	110±7	<0,001
КСОИ ЛЖ, мл/м ²	109±8	68±6	<0,002
ФВ ЛЖ, ед.	0,28±0,01	0,38±0,02	<0,001
ММ ЛЖ, г	186±12	161±13	0,19
S сек/см ²	135±12	46±15	<0,001
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	23±1,3	9±1,9	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	55±2,9	25±1,8	<0,001
ДДЛА, мм рт.ст.	26±1,1	11±1,3	<0,001
ДЛА ср, мм рт.ст.	40±2,4	15±1,5	<0,001
КДД ПЖ, мм рт.ст.	5±0,5	4±0,5	0,8
КДОИ ПЖ, мл/м ²	128±9	121±8	0,6
КСОИ ПЖ, мл/м ²	87±8	80±6	0,6
ФВ ПЖ, ед.	0,34±0,02	0,34±0,02	0,9
КДОИ ЛЖ/ПЖ	1,21±0,02	0,91±0,04	<0,01
ФВ ЛЖ/ПЖ	0,82±0,03	1,11±0,02	<0,001

миокарда. Всем больным проводили зондирование полостей сердца, селективную полипозиционную коронарографию, левую и правую вентрикулографию в правой передней косой проекции под углом 30 градусов на аппарате "Ангиоскоп-С" ("Сименс", ФРГ). Показатели объемов, общей и регионарной сократимости рассчитывали на компьютере PDP 11/34 по описанной ранее методике [4,5]. Коронарные артерии были широкими, без признаков атеросклеротического поражения у всех больных, что позволило исключить у них ишемическую болезнь сердца с постинфарктным кардиосклерозом. У 25 больных диагноз верифицирован морфологически (по данным эндомиокардиальной биопсии). Оценивали следующие показатели — КДОИ и КСОИ, ФВ, конечное диастолическое давление (КДД) желудочков, массу миокарда (ММ) и стресс (S) левого желудочка (ЛЖ), систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии (СДЛА, ДДЛА, ДЛА ср., соответственно). Для оценки соотношения поражения ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) мы использовали индексы КДОИ ЛЖ/ПЖ; и ФВ ЛЖ/ПЖ.

Таблица 2

Степень ЛАГ в зависимости от сократимости ПЖ ($M \pm m$)

Под- группы	ФВ, ед.	КДД, мм рт.ст.	ДЛА, мм рт.ст.		
			сист.	диаст.	среднее
1а	0,28±0,01	11±1,9	58±2,6	25±1,8	41±2,6
1б	0,43±0,03	7±1,4	53±6,3	25±1,8	38±3,1
p	<0,001	0,16	0,25	0,35	0,5

Характеристика функционального состояния желудочков представлена в табл.1. Больные обеих групп не отличались достоверно по возрасту и функциональному классу (ФК NYHA). У больных ДКМП с ЛАГ были достоверно выше КДО, КСО, КДД и С ЛЖ и ниже ФВ ЛЖ ($p<0,01$). КДОИ, КСОИ, КДД и ФВ ПЖ между группами достоверно не отличались. Отношение КДОИ ЛЖ/ПЖ было достоверно выше, а ФВ ЛЖ/ПЖ — достоверно ниже у больных с ЛАГ ($p<0,001$), что может говорить о большей степени дилатации и нарушения функции левых отделов сердца относительно правых у больных этой группы. ЛАГ, как известно, развивается при повышении сопротивления кровотоку в любом участке циркуляции. Кроме того, значительно повышенный кровоток может привести к ЛАГ даже при нормальном сопротивлении на каждом участке. Частично степень ЛАГ зависит от функции ПЖ. Показано, что в ответ на острый стресс [6,7,17], например, тромбоэмболия легочной артерии, при пораженном миопатическим процессом миокарде недостаточность ПЖ может развиваться при более низком давлении в легочной артерии, в отличие от непораженного миокарда ПЖ, и несмотря на повышение легочного сосудистого сопротивления. Ранее нами показано [3], что функция ПЖ при ДКМП изменяется самостоятельно от функции ЛЖ, и степень ЛАГ, следовательно, может быть обусловлена относительно лучшей деятельностью ПЖ.

Мы оценили степень ЛАГ в зависимости от ФВ ПЖ (табл.2). Однако у больных ДКМП с низкой ФВ не было получено достоверных отличий в величине ЛАГ по сравнению с подгруппой с более высокой ФВ ПЖ. Это может говорить о том, что у больных ДКМП ЛАГ в большей степени зависит от соотношения лево- и правожелудочковых нарушений. Вопрос о взаимозависимости функции ЛЖ и ПЖ в настоящее время привлекает большое внимание исследователей. Dixon et al. [9] выделили группу больных ДКМП с преимущественной дилатацией ЛЖ и относительно малым вовлечением ПЖ и отметили лучший прогноз у таких больных. Указывают на систолическую и диастолическую взаимозависимость [14]. При увеличении объема ПЖ межжелудочковая перегородка (МЖП) движется в сторону свободной стенки ЛЖ и увеличивается КДД ЛЖ и кривая давление—объем ЛЖ сдвигается вверх (диастолическое колено) и влево [14]. Santamore et al. [18], используя изолированные перфузируемые сердца кроликов, показали, что увеличение объема ПЖ вызывало повышение диастолического давления (ДД) ЛЖ, и наоборот, уменьшение объема ПЖ приводило к снижению ДД ЛЖ. Такая зависимость была более выраженной при больших размерах сердца. Аналогично, увеличение объема ЛЖ вызывало повышение ДД ПЖ. При исследовании систолической взаимозависимости Langile и Jones [16] в экспериментах на открытых сердцах кроликов показали, что острое сдавление аорты в диастолу приводит к повышению систолического давления (СД) и dp/dt ПЖ последующего систолического сокращения. В то же время на изолированных препаратах сердца кроликов пока-

зано [15] повышение пикового СД ЛЖ при увеличении объема ПЖ. Goldstein et al. [10] исследовали систолическое взаимодействие желудочков при ишемии ПЖ и инотропной стимуляции на открытом сердце собаки. Окклюзия правой коронарной артерии приводила к парадоксальному движению МЖП, снижению СД и ударной работы (УР) ЛЖ. После инфузии допамина, несмотря на то, что парадоксальное движение МЖП усугубилось и оставалась дискинезия свободной стенки ПЖ, СД и УР ПЖ повысились. В нашем исследовании сравнительно меньшая степень поражения ПЖ у больных ДКМП приводит к ЛАГ, что согласуется с данными В.Ю.Мареева [1].

Таким образом, функция обоих желудочков находится в прямой взаимозависимости, и у больных ДКМП состояние гемодинамики МКК и ЛАГ могут определяться в основном соотношением степени лево- и правожелудочковых нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю. Патогенетические механизмы развития рефрактерной сердечной недостаточности и их лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
2. Палеев Н.Р., Одинокова М.А., Гуревич М.А., Найштут Г.М. Миокардиты. — М., 1982.
3. Савченко А.П., Самко А.Н., Наумов В.Г. и др. // Тер. арх. — 1988. — № 7. — С.30—32.

4. Савченко А.П., Самко А.Н., Сметнев А.С., Грудцын Г.В. // Кардиология. — 1986. — № 12. — С.9—11.
5. Самко А.Н., Савченко А.П. // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра. — 1989. — № 2. — С.20—24.
6. Brooks H.L., Kirk E.S., Vokonas P.S. et al. // J. Clin. Invest. — 1971. — Vol.5. — P. 2176—2183.
7. Berman J.L., Green L.G., Grossman W. // Am. J. Cardiol. — 1979. — Vol.44. — P. 1263—1276.
8. Cardiomyopathies (Report of WHO Expert Committee). — Geneva, 1984.
9. Dixon J.L., Lewis J.F., Sutton L.L. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1991. — Vol.17, № 2. — Suppl.A. — P.220.
10. Goldstein J.A., Tweddel A., Barsilai B. et al. // Ibid. — 1992. — Vol.19. — P.704—711.
11. Goodwin J.F. // Br. Heart J. — 1992. — Vol.48. — P.1—18.
12. Goodwin J.F., Gordon H., Hollman A., Bishop M.B. // Br. Med. J. — 1961. — Vol.1. — P.69—78.
13. Johnson P.A., Palacios I. // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol.307. — P.1051—1119.
14. Janicki J.S. // Circulation. — 1990. — Vol.81, Suppl.3. — P.27—45.
15. Janicki J.S., Weber K.T. // Fed. Proc. — 1978. — Vol.37. — P.776—793.
16. Langile B.L., Jones D.R. // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1977. — Vol.55. — P.373—382.
17. Lorell B.H., Leinbach R.C., Pohost G.M. et al. // Am. J. Cardiol. — 1979. — Vol.43. — P.463—480.
18. Santamore W.P., Lynch P.R., Meier G.M. et al. // J. Appl. Physiol. — 1976. — Vol.41. — P.362—368.
19. Sugishita Y., Kuwako K., Sukuma T. et al. // Jpn. Circ. J. — 1985. — Vol.49. — P.1214.

Поступила 05.05.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 612.216.08:612.217

А.Л.Зашихин, Ю.В.Агафонов

ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИИ МЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ ЛЕГКИХ

Кафедра гистологии и эмбриологии Архангельского медицинского института

THE DYNAMICS OF THE POPULATION OF MUSCLE CELLS OF AIRWAYS DURING THE CHANGE OF THE FUNCTIONAL LOAD OF LUNGS

A.L.Zashikhin, Yu.V.Agaphonov

Summary

Smooth muscle cells of the bronchial wall in rats was investigated in the intact tissue and during the development of hypertrophy. Alkaline dissociation method was used. The volume of myocytes and their nuclei number were calculated. The DNA content was studied with the scanning microspectrophotometric analysis.

Statistical characteristics of sample distribution was taken into consideration. Heterogeneity of the myocytes population of bronchial smooth muscle cells was revealed. Three types of myocytes were defined. The transformation dynamics of the population of bronchial smooth muscle cells during the development of functional hypertrophy of lungs was demonstrated.

Резюме

Исследовались клетки гладких мышц бронхиальной стенки легких у крыс на интактной ткани и при развитии гипертрофии. Использовался метод алкалиновой диссоциации. Вычислялся объем самих

миоцитов и число их ядер. Оценивалось также содержание ДНК посредством сканирующего микроспектрофотометрического анализа.

Учитывались статистические особенности выборочного распределения. Была выявлена гетерогенность популяции миоцитов гладких мышц стенки бронхов. Выявлены три типа миоцитов. Была продемонстрирована динамика трансформации популяции клеток гладких мышц бронхов при развитии функциональной гипертрофии.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что до настоящего времени остаются открытыми вопросы, касающиеся структурной организации и реактивности гладкой мышечной ткани, входящей в состав стенок воздухоносных путей. Ее широкое участие в развитии целого ряда заболеваний дыхательной системы [2,5,9] свидетельствует о необходимости глубокого изучения данного вопроса. В настоящее время изучены основные морфофункциональные закономерности физиологической и репаративной регенерации легких [7]. Тем не менее вопрос об участии гладкой мышечной ткани бронхов в реализации этих процессов остался за рамками интересов исследователей.

Указание на гетероморфизм гладких миоцитов в составе мышечной ткани различных органов встречается в ряде исследований [3,8,11,13]. Точки зрения на оценку фенотипа гладких миоцитов и возможность его модуляции в интактной ткани и при различных функциональных нагрузках крайне разнородны. Целью настоящей работы было проведение структурно-метаболического анализа гладких миоцитов, образующих мышечный компонент стенки мелких бронхов, у интактных животных, а также в условиях повышенной функциональной нагрузки легких.

Работа проведена на беспородных белых лабораторных крысах—самцах. В опыте использовано 35 животных, 10 крыс служили контролем. Модель гиперфункции правого легкого получали путем формирования левостороннего пневмоторакса. Систематические измерения показали, что на противоположной стороне от коллабированного легкого наблюдалось стойкое увеличение объема легочной ткани. Материал забирали на 1,4,7,14, 28-е сутки эксперимента под нембуталовым наркозом. При этом использовали метод случайного отбора образцов в пределах выбранного уровня исследования [1]. Из левого легкого отбирали 15—17 фрагментов бронхов, которые фиксировали при +5°C в растворе 10% формалина на фосфатном буфере при pH=7,4 в течение 6—8 недель. Идентификация мелких бронхов проводилась на основе морфологических критериев с последующей обработкой оригинальным методом прицельной

клеточной диссоциации. Пloidность мышечных ядер определяли после постановки реакции Фельгена цитоспектрофотометрическим методом на сканирующем цитофотометре МФТХ-2М при длине волны 546 нм. Окулярным микрометром измеряли длину и ширину изолированных миоцитов, малый и большой диаметры ядер. Объем рассчитывали по формуле эллипсоида. При анализе цифрового материала вычисляли среднюю арифметическую, дисперсию, коэффициент вариации, асимметрии и эксцесс с их стандартными отклонениями. Обработка результатов проводилась с помощью статистической программной системы *Statgraf, Statistical Graphics, USA*. Степень вероятности отличий (p) измеряемых величин определяли с помощью t -критерия Стьюдента при $p=0,05$.

Одна из задач настоящего исследования состояла в определении четких структурно-метаболических характеристик гладких миоцитов интактной ткани бронхов. Применение метода прицельной клеточной диссоциации позволяет это сделать достаточно корректно и избежать ошибок, возникающих при морфометрическом анализе гладких миоцитов в гистологических срезах. Средние данные, отражающие морфометрические параметры миоцитов стенки бронхов, интегральную оптическую плотность их ядер характеризуют только общие параметры и не дают адекватного представления о структуре описываемой клеточной популяции (табл.1). Известно, что одним из важных показателей, характеризующих гетероморфизм, являются размеры клеток [6]. Изучение распределения гладких миоцитов по объемным характеристикам цитоплазмы свидетельствует, что данный показатель характеризуется наиболее высоким коэффициентом вариации (90,8%). Это также подтверждается положительным показателем эксцесса (+2,6) с учетом его ошибки репрезентативности. Отсутствие значимой корреляционной связи между объемом цитоплазмы миоцитов и другими изучаемыми параметрами позволило выбрать его в качестве основного классифицирующего признака для оценки популяции.

Анализ гистограммы распределения, характеризующей объемные показатели гладких миоцитов, позволил

Т а б л и ц а 1

Морфометрические и цитофотометрические показатели гладких миоцитов бронхов

Показатели	$\bar{X} \pm S_x$	G	A	E	V%
Объем миоцита, мкм^3	$3999,26 \pm 247,2$	3633 ± 13	1,66	2,63	90,8
Объем ядра, мкм^3	$160,46 \pm 6,09$	89,5	1,13	1,31	55,8
Оптическая плотность ядра, усл. ед.	$0,44 \pm 0,0095$	0,14	0,71	0,38	31,8

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл.2 G — среднее квадратичное отклонение, A — коэффициент асимметрии, E — коэффициент эксцесса, V% — коэффициент вариации, d% — ошибка репрезентативности.

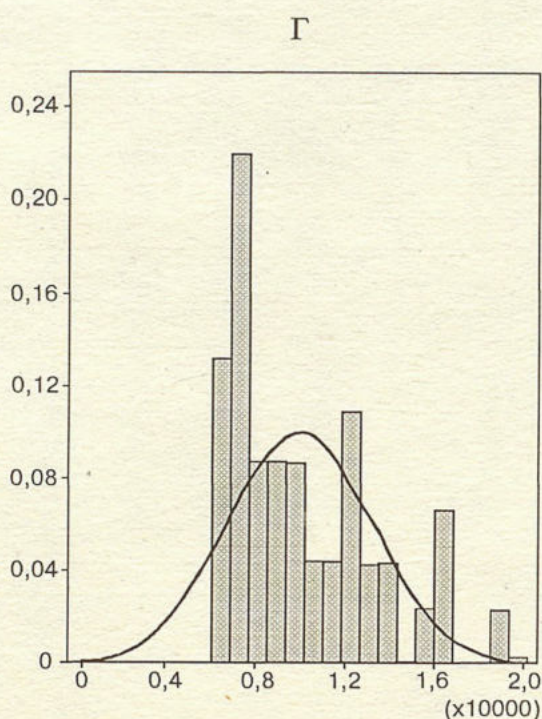
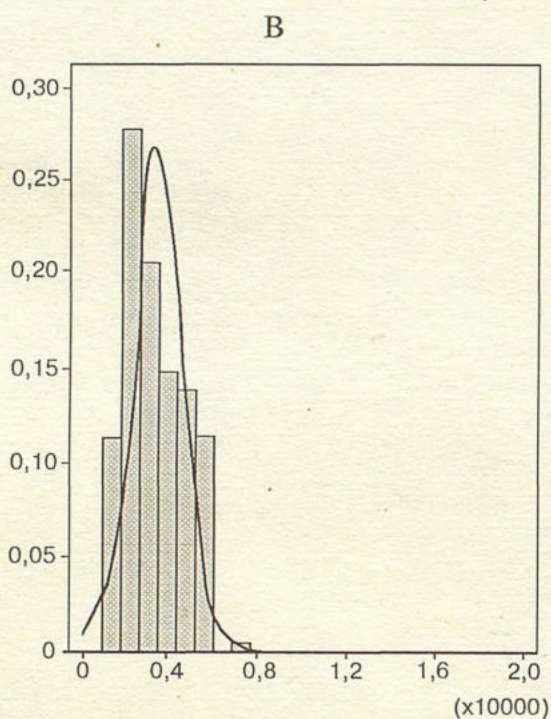
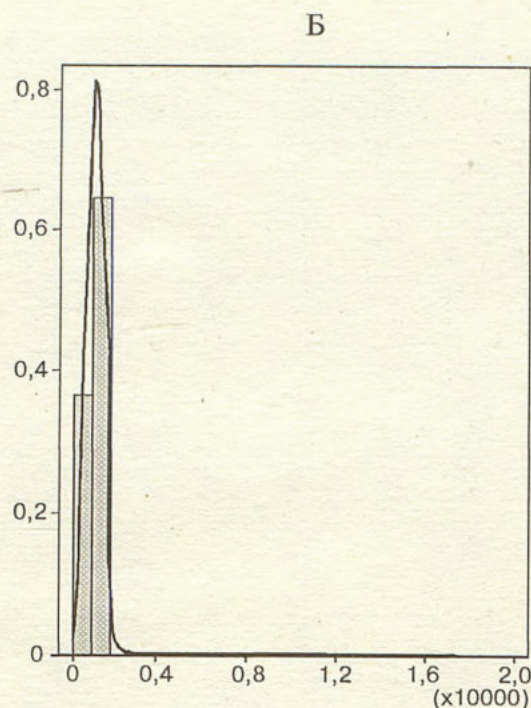
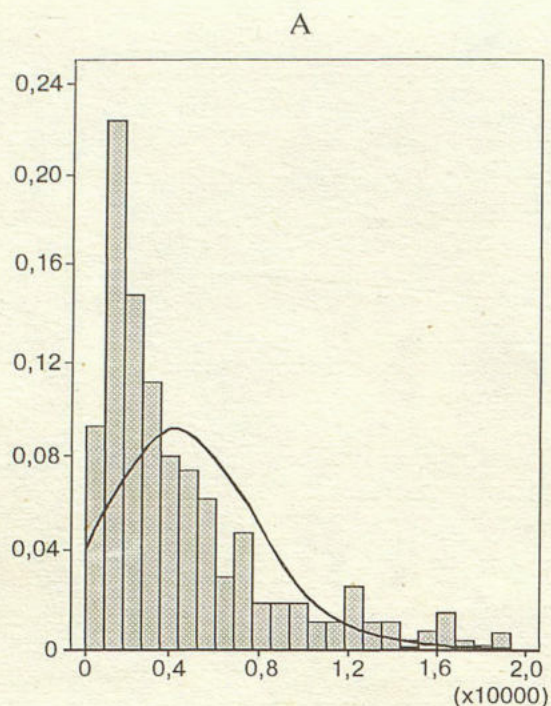


Рис.1. Распределение гладких миоцитов бронхов по объему клетки с выравнивающей кривой нормального распределения. По оси абсцисс — объем миоцитов в куб. мкм; по оси ординат — количество клеток в относительных единицах.

А — вся популяция; Б — группа малых миоцитов; В — группа средних миоцитов; Г — группа больших миоцитов.

выделить три группы клеток с учетом коэффициента вариации, асимметрии и эксцесса в каждой группе (табл.2), значения которых соответствуют параметрам нормального распределения (рис.1). Ошибка репрезентативности в каждой группе не превышала 5%, что свидетельствует о представительности выборок. Процентное соотношение групп миоцитов в популяции в соответствии с выбранными критериями представлено на рис.2.

Анализ оптической плотности ядер (рис.4) свидетельствует о том, что 87,5% клеток относится к диплоидному классу, 5,6% тетраплоидных и у 6,9% количество ДНК соответствует $3n$, что говорит о их нахождении в митотическом цикле. Наибольший процент ДНК-синтезирующих клеток наблюдается в группе малых миоцитов (см. рис.4). Анализ структуры популяции в динамике формирования функциональной гипертрофии

Таблица 2

Объемные показатели в различных группах миоцитов

Группа	Объем миоцита, $\text{мкм}^3 \bar{X} \pm Sx$	G	A	E	V%	d%
Малые	913,14 $\pm$ 40,74	302,12	-0,14	-0,68	33,1	4,5
Средние	3143,4 $\pm$ 114,39	1226,67	0,41	-1,03	39,0	3,6
Большие	9829,82 $\pm$ 486,6	3300,3	0,9	-0,07	33,6	4,9

легкого представлен в табл.3 и свидетельствует о разнонаправленности реакции клеток различных групп. Наиболее выраженные изменения наблюдались среди малых и больших миоцитов. В эксперименте динамика содержания клеток в этих группах характеризовалась выраженной обратной коррелятивной связью (коэффициент корреляции равен $-0,81$, $p < 0,05$). В процессе развития функциональной гипертрофии легкого в целом наблюдалась активация синтеза ДНК в популяции мышечных клеток на 1-е сутки эксперимента до 17%, постепенное снижение до 3% на 14-е сутки и подъем до 10,7% к концу опыта. Доля активно синтезирующих ДНК клеток в каждой группе приведена в табл.4. Представительство групп миоцитов среди клеток, находящихся в митотическом цикле, в эксперименте существенно менялось (рис.3). Анализ полученных результатов согласуется с данными литературы [3,12], полученными при визуальной оценке структуры гладких миоцитов и свидетельствующими о их гетероморфизме.

Известно, что степень гетероморфности может служить критерием отклонения тканей от исходного состояния, а также мерой нормализации его после нарушений [6].

Таким образом, структурализация популяции гладких миоцитов бронхов, проведенная в настоящей работе, позволила дифференцировать оценку реакции клеточных элементов мускулатуры бронхов на повышенную функциональную нагрузку. В интактной ткани наибольшее количество миоцитов, включающихся в

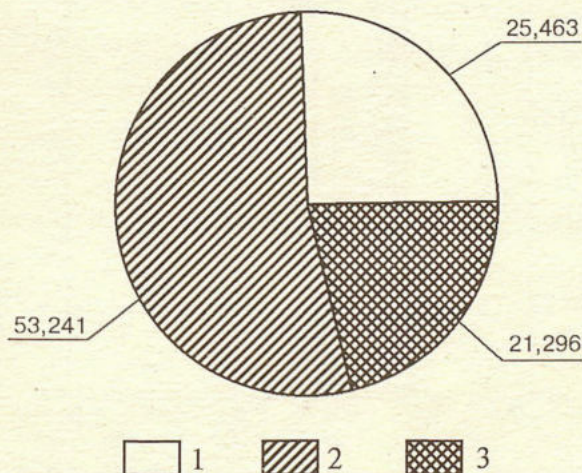


Рис.2. Структура популяции гладких миоцитов бронхов (%).

1 — группа малых клеток; 2 — группа средних клеток; 3 — группа больших клеток.

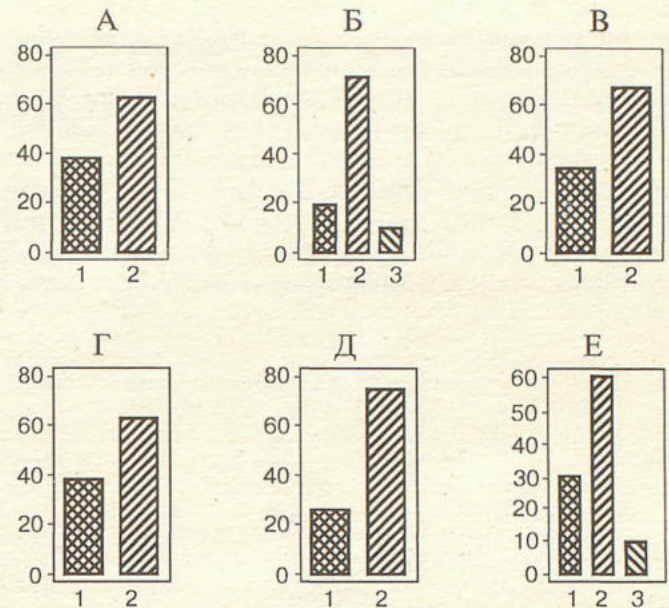


Рис.3. Удельный вес групп среди ДНК-синтезирующих гладких миоцитов бронхов в процессе формирования функциональной гипертрофии легких. По оси абсцисс — группы миоцитов: 1 — малые, 2 — средние, 3 — большие; по оси ординат — удельный вес групп среди ДНК-синтезирующих миоцитов в %. А — контроль; эксперимент: Б — 1 сутки; В — 4 сутки; Г — 7 суток; Д — 14 суток; Е — 28 суток.

синтез ДНК, относится к субпопуляции мелких клеток (10,9%). В группе средних и крупных миоцитов этот показатель составляет соответственно 7,8% и 0%. Процесс активации синтеза ДНК при нагрузке имеет однонаправленный характер, но доля клеток разных групп, вовлеченных в него, существенно различается на протяжении эксперимента.

Наибольшая реактивность отмечается в субпопуляциях мелких и крупных миоцитах. Динамика изменения синтеза ДНК в группе мелких миоцитов согласуется с результатами, полученными при анализе пролиферативной активности клеток межальвеолярных перегородок единственного легкого после пульмонэктомии у крыс [7]. В первые сутки эксперимента среди клеток, имеющих цитотометрические показатели соответствующие $3n$, доля больших клеток составляет 14,3%, а мелких снижается с 40 до 14,3%. Это сопровождается изменением структуры популяции: уменьшением доли

Таблица 3

Структура популяции мышечных клеток бронхов в динамике формирования функциональной гипертрофии легкого

Срок эксперимента	Доля клеток в популяции, %		
	Малые	Средние	Большие
Контроль	25,5	53,2	21,3
1-е сутки	22,0	63,4	14,6
4-е сутки	20,0	58,3	21,7
7-е сутки	29,8	62,8	7,4
14-е сутки	47,8	47,8	4,4
28-е сутки	36,0	52,0	12,0

больших и малых миоцитов — см. табл.3. После 4 суток уменьшается ДНК-синтезирующая активность миоцитов, минимальное значение которой зафиксировано на 14-е сутки. Это сопровождается значительным увеличением представительства малых клеток и уменьшением доли средних и больших. Данный факт можно объяснить задержкой клеток в G2 периоде и соответствующим возрастанием длительности митотического цикла [4] в результате влияния нейрогуморальных факторов, активированных в динамике развития

адаптационного процесса. К 28-м суткам эксперимента уровень ядерного синтеза в малых и средних миоцитах приближается к контрольным показателям, и в цикл вступают большие миоциты. Структура популяции также проявляет тенденцию к возвращению к нормальным показателям — см. табл.3. Полученные результаты соответствуют имеющимся представлениям о возможном существовании в гладкой мышечной ткани субпопуляции миоцитов, различающихся по уровню пролиферативной потенции [4,14].

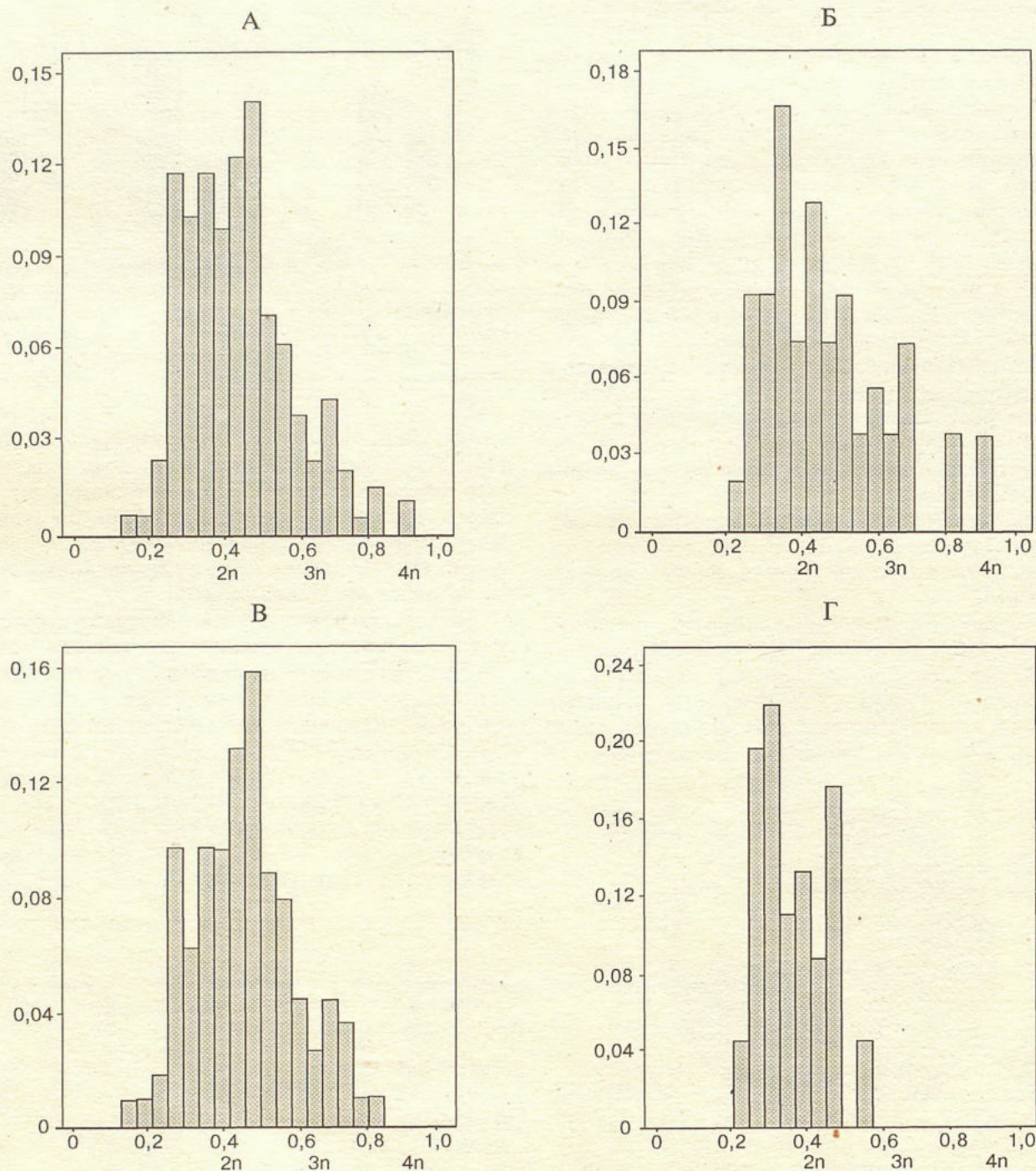


Рис.4. Распределение гладких миоцитов бронхов по плоидности ядер. По оси абсцисс — количество ДНК в единицах плотности; по оси ординат — количество клеток в относительных единицах.

А — вся популяция; Б — группа малых миоцитов; В — группа средних миоцитов; Г — группа больших миоцитов.

Таблица 4

Доля синтезирующих ДНК клеток в группе миоцитов при формировании функциональной гипертрофии

Срок эксперимента	Группы миоцитов, %		
	Малые	Средние	Большие
Контроль	10,9	7,8	—
1-е сутки	11,1	19,2	16,7
4-е сутки	16,7	11,4	—
7-е сутки	7,1	6,75	—
14-е сутки	3,1	3,1	—
28-е сутки	7,4	12,8	11,1

В соответствии с полученными нами данными, группа малых клеток не однородна и сформирована растущими миоцитами, а также камбиальными клетками, имеющими значительный генетивный потенциал. Средняя группа наиболее представительна и стабильна. Она образует основу популяции. Крупные миоциты являются самыми малочисленными, в них не отмечается выраженной полиплоидизации. Эти клетки характеризуются высокой чувствительностью к повреждающим факторам, сохраняют способность к однократному делению и представляют собой терминальное звено в цепи данного миобластического дифферона. Изложенные факты позволяют рассматривать гладкую мышечную ткань бронхов как единый дифферон, в состав которого включены клетки различной специализации. Тесная интеграция миоцитов и динамичность популяции обуславливает высокую пластичность всей системы.

Использованный методический подход и полученные результаты позволяют расширить имеющиеся представления о механизме реактивности гладкой мышечной ткани бронхов. Дальнейшая разработка этого вопроса представляется существенной для расшифровки механизмов и выработки адекватной медикаментозной

коррекции состояний гиперреактивности бронхов в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г., Невзоров В.П., Невзорова О.Ф. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток. — Кишинев: Штиинца, 1984.
2. Адо А.Д., Алексеев В.Г. Проблемы бронхиальной астмы // Клини.мед. — 1986. — № 12. — С.4—8.
3. Бабаев В.Р., Бобрышев Ю.В., Степина Щ.В., Тарарак З.М. Фенотипические варианты ГМК в атеросклеротической бляшке аорты человека // Арх.пат. — 1990. — № 5. — С.16—21.
4. Заварзин А.А. Синтез ДНК и кинетика клеточных популяций в онтогенезе млекопитающих. — Л.: Наука, 1967.
5. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких. — Новосибирск: Наука, 1979.
6. Катинас Г.С., Рахметов А.С. Размер кардиомиоцитов в разных отделах сердца крысы // Арх. анат. — 1991. — № 10. — С.48—54.
7. Романова Л.К. Особенности структурного обеспечения адаптации и компенсации нарушенных функций. Дыхательная система // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под ред. Д.С. Саркисова. — М.: Медицина, 1987. — С.263—284.
8. Фултон А. Цитоскелет. Архитектура и хореография клетки. — М.: Наука, 1987.
9. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Медицина, 1985.
10. Campbell J.H., Uehara I., Kocher O., Gabbiani G. Cell biology of smooth muscle in culture. Implication of atherogenesis // Int. Angiol. — 1987. — Vol.6, № 1. — P.73—79.
11. Fuimoto T., Ogawa K. Smooth muscle cells of the chick aortic arch differ from those in the gizzard and the femoral artery in the distribution of F actin, actinin and filamin // Histochemistry. — 1988. — Vol.88, № 3. — P.525—532.
12. Nagy Z., Karenyi T., Voss V., Herrenproth B. Different phenotypes of smooth muscle cells in human arteries // Pathol. Res. Pract. — 1987. — Vol.182, № 4. — P.532—544.
13. Mita M., Uchida M.K. All-or-none response of isolated smooth cells to acetylcholine // J. Pharmacobio-Dyn. — 1987. — Vol.10, № 5. — P.321—334.
14. Thomas W.A., Reiner J.M., Florentin R.A. Population dynamics of arterial smooth muscle cell. Cell proliferation and cell death during initial 3 month in atherosclerotic lesions induced in swine by hypercholesteremic diet and intimal trauma // Exp. Molec. Pathol. — 1976. — Vol.24. — P.360—374.

Поступила 29.04.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.37-003.4-053.1-06:[616-008.831:577.152.344]-008.64

А.Г.Чучалин, Л.А.Кренина, Л.М.Воронина, Е.И.Самильчук

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ МУКОВИСЦИДОЗА С ДЕФИЦИТОМ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) — это тяжелое наследственное заболевание, вызываемое мутацией гена, расположенного на длинном плече 7 хромосомы в области q 31—q 32 и проявляющееся системным поражением экзокринных желез [3—6,9]. В литературе описано около 300 мутаций гена МВ, из которых на современном научном этапе идентифицируются около 20 [1,7]. МВ является хроническим заболеванием, требующим лечения в течение всей жизни больного, а также решения ряда вопросов социальной и профессиональной адаптации [2]. МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Несмотря на улучшение диагностики и лечения МВ, включая бронхоскопические методы, прогноз заболевания остается серьезным. Не менее тяжелым заболеванием является наследственный дефицит альфа-1-ингибитора протеаз, в частности, дефицит альфа-1-антихимотрипсина. Это заболевание

представляет собой врожденную ферментопатию, характеризующуюся преимущественным поражением респираторного отдела легочной ткани [4,8]. Показано, что при недостаточности альфа-1-ингибитора протеаз в легких и других тканях повышается концентрация эластазы и коллагеназы, секретируемых нейтрофильными лейкоцитами и макрофагами [8,10]. Считают, что основную роль в разрушении соединительнотканых структур легкого играет нейтрофильная эластаза [4,8]. Случаи сочетания МВ и дефицита альфа-1-ингибитора протеаз крайне редки. Приводим собственное клиническое наблюдение.

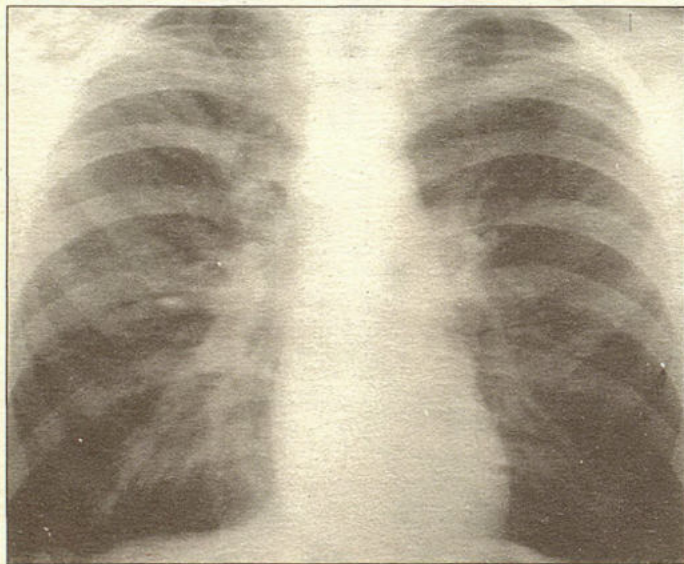


Рис.1. Прямая рентгенограмма органов грудной клетки больного Л., выполненная в 1987 г.

Усиление и деформация легочного рисунка по мелкопетлистому типу, очаговые и пятнистые тени в верхних и нижних отделах.

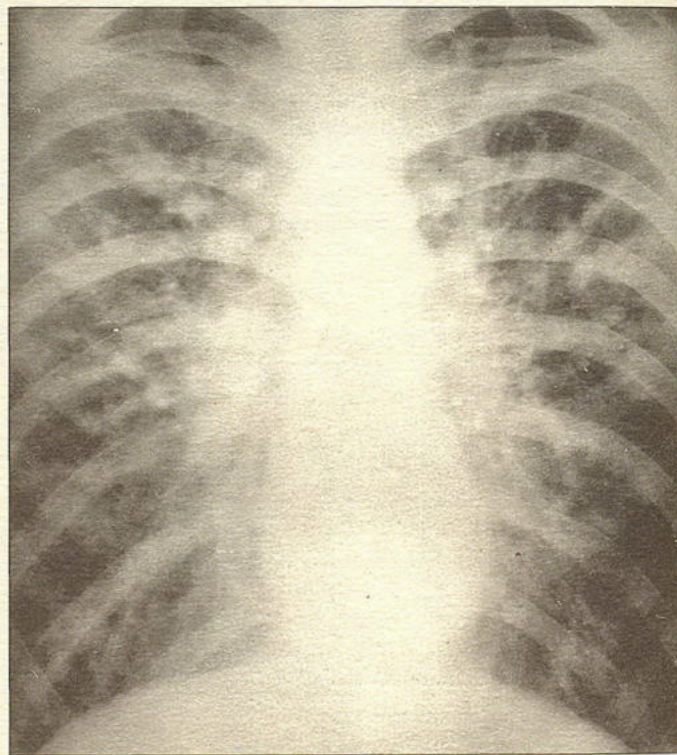


Рис.2. Прямая рентгенограмма того же больного, выполненная в 1993 г.

Отрицательная динамика: усиление диссеминации, увеличение количества очаговых теней.

Показатели	До RX			После RX		% Изм.
	Должное	Лучшее	% Должн.	Лучшее	% Должн.	
СПИРОМЕТРИЯ (ВТРС)						
FVC, л	4,80	3,69*	77**	3,71*	77**	1
FEV ₁ , л	4,10	2,28*	56**	2,30*	56**	1
FEV ₁ /FVC, %	83	62*		62*		
FEF _{25—75} %, л/сек	4,93	0,96*	19**	1,10*	22**	15
FEF ₂₅ %, л/сек	8,10	4,52*	56**	3,76*	46**	-17
FEF ₅₀ %, л/сек	5,33	1,46*	27**	1,56*	29**	7
FEF ₇₅ %, л/сек	2,45	0,24*	10**	0,32*	13**	33
PEF, л/сек	9,54	4,60*	48**	3,86*	40**	-16
Е Код		00010		00000		
ОБЪЕМЫ ЛЕГКИХ (ВТРС)						
Vtg, л		4,07		3,92		-4
VC, л	5,03	3,94*	78**	4,13	82	5
TLC, л	6,52	6,68	102	6,69	103	0
RV, л	1,55	2,74*	177**	2,56*	165**	-7
RV/TLC, %	24	41*		38*		
ДИФФУЗИЯ						
DLCO, мл/мин/мм Hg	33,6	25,1*	75**			
DLCO/VA, л/мин/мм Hg	6,45	5,30	82			
СОПРОТИВЛЕНИЕ						
Raw Общее, см H ₂ O/л/сек	<3,06	4,80		4,50		-6
Raw Вдох, см H ₂ O/л/сек		3,26		3,17		-3
Raw Выд, см H ₂ O/л/сек		3,83		3,53		-8
Raw, см H ₂ O/л/сек	<2,24	3,89		3,68		-5
sGaw, л/см H ₂ O/сек	>0,083	0,067		0,072		7

Примечание. * — вне 95% доверительного интервала; ** — вне пределов нормы.
КАЛИБРОВКА: ДОЛЖ: 3,41, РЕАЛЬН: ВЫД 3,41, ВДОХ 3,40. IPS-RL10-04Evр IPS-RH10-04Evр N-2402-5

Больной Л., 1975 года рождения, родился от первой беременности в срок с массой тела 2800 г и длиной тела 49 см. Родители здоровы. Находился на грудном вскармливании до шести месяцев, психомоторное развитие соответствовало возрасту. В двухмесячном возрасте перенес правостороннюю плевронеумонию. Часто болел острыми респираторными вирусными инфекциями. С двух лет страдает хроническим бронхитом. В тринадцать лет при очередном обострении хронического бронхита рентгенологически выявились изменения, характерные для туберкулезного бронхоаденита, по поводу которого больной обследовался в Центральном НИИ туберкулеза, где туберкулез был исключен. На основании клинико-рентгенологических данных и повышения хлоридов пота до 58 ммоль/л был выявлен МВ, подтвержденный затем в научно-клиническом отделе муковисцидоза МГНЦ РАМН. Генетическое исследование было выполнено в НИИ пульмонологии МЗ РФ в 1993 г., где больной наблюдается с 1991 г. Кроме гетерозиготного носительства дельта-F508 гена МВ у больного выявлено гетерозиготное носительство дефицитного аллеля Z-гена альфа-1-антитрипсина. В настоящее время больной ежегодно имеет три госпитализации, последняя — в марте 1993 г. Настоящая госпитализация в НИИ пульмонологии МЗ РФ с 03.12.93 по 24.12.93. Поступил в состоянии средней тяжести с жалобами на кашель со слизисто-гнойной мокротой, одышку, слабость, субфебрильную температуру, неоформленный замазкообразный стул. При осмотре больной среднего роста, правильного телосложения, пониженного питания, грудная клетка бочкообразной формы, симметрично участвует в акте дыхания, ЧДД 20.

При аускультации в легких выслушивается большое количество сухих разнотональных хрипов и единичные влажные крупнопузырчатые. Тоны сердца приглушенные, ритм правильный, ЧСС 110 в мин., АД 120/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, стул 1 раз в день, оформленный только на фоне приема панзинорма. При исследовании общего клинического анализа мочи патологических изменений не выявлено. Анализы крови: при поступлении — Hb 146 г/л; л. $6,5 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: п. 8%, с. 73%, э. 1%, лимф. 10%, м. 8%, СОЭ 13 мм/час. При выписке — Hb 146 г/л, л. $5,4 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: п. 3%, с. 63%, э. 2%, лимф. 25%, м. 7%, СОЭ 15 мм/час. Фибриноген 7,1 г/л, амилаза крови 56 ед., диастаза мочи 4 ед., общий белок 88 г/л, альбумины 38,6 г/л, глобулины: α_1 8,1%, α_2 13,6%, β 9,1%, γ 30,5%. При определении изменений гуморального и клеточного иммунитета выявлено IgG 49,5 усл.ед. (норма до 23 усл.ед.), IgA 1,6 усл.ед. (норма), IgE 145,7 усл.ед. (норма до 130 усл.ед.). Циркулирующие иммунные комплексы — 80 (норма). Титр антител к аспергиллам составил 6,5 (норма до 16), к кандидам — 21 (норма до 22). Т-клеточный иммунитет: Т-клетки 66% (норма), В-клетки 11% (норма), Т-хелперы 33% (норма 35—55%), Т-супрессоры 32% (норма 15—30%), отношение Т-хелперов к Т-супрессорам = 1,03 (норма 1,5—2,5). ЭКГ-исследование выявило синусовую тахикардию, вертикальное положение электрической оси сердца, ЧСС 115 в мин. При исследовании мокроты определялось значительное количество сегментоядерных нейтрофилов, покрывающих все поле зрения. Микробиологическое исследование мокроты выявило сине-

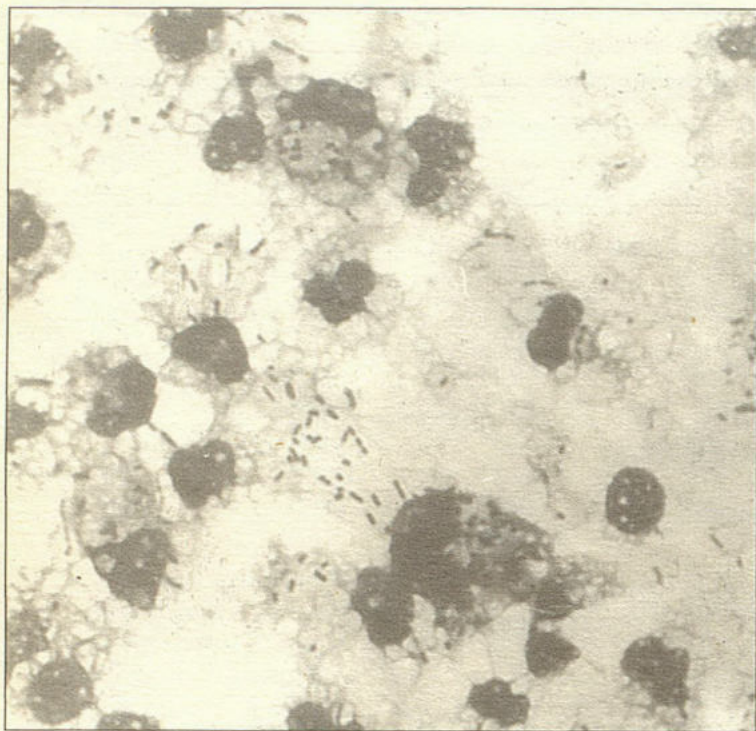


Рис.3. Мазок бронхоальвеолярного смыва. Среди клеточных элементов преобладают нейтрофильные лейкоциты. Значительное количество микроорганизмов, располагающихся как в виде свободных колоний, так и внутри нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Окраска по Романовскому—Гимзе. $\times 1000$. Масляная иммерсия.

гноиную палочку, золотистый стафилококк, чувствительные к аминогликозидам, цефалоспорином. Рентгенологическое исследование выявило отрицательную динамику по сравнению с 1987 г. (рис.1,2). Отмечалось усиление и деформация легочного рисунка по мелкопетлистому типу, очаговые пятнистые тени в верхних и нижних отделах. Корни легких расширены, малоструктурны, синусы свободные. Сердце и аорты без особенностей. При осмотре оториноларингологом выявлен хронический тонзиллит, хронический двусторонний гнойный гайморит вне обострения, полипоз носа. При выполнении бодиплетизмографии выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу: обструкция с преобладанием дистального компонента, рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких, увеличением остаточного объема, снижением диффузной способности легких. Проба с беротеком была отрицательной (протокол исследования 1). При бронхоскопическом исследовании отмечалась проходимость бронхов до сегментарных отделов, выявлялась значительная гиперемия слизистой оболочки бронхов, большое количество вязкого гнойного секрета, определялась повышенная кровоточивость слизистой оболочки. Был выполнен бронхоальвеолярный лаваж с последующим введением клафорана. Цитологическое исследование бронхоальвеолярного смыва (БАС) выявило высокую степень активности воспалительного процесса. Отмечалось увеличение цитоза до 4×10^6 в 1 мл, жизнеспособность клеток была низкой и составила 54%. Цитограмма БАС: эпителий 0,5%, альвеолярные макрофаги 4%, нейтрофилы 92,5%, лимфоциты 2%, эозинофилы 1%. Цитобактериоскопически выявлялось большое количество микроорганизмов, представленных грамположительными диплококками и грамотрицательными палочками (рис.3). Абсолютное число микроорганизмов на 100 клеток БАС составило 450. При эхокардиографии признаков хронического легочного сердца не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружены признаки хронического холецистита. Было назначено лечение антибиотиками (гарамицином, максаквином), муколитическими, ферментативными, витаминными препаратами, физиотерапия, ультразвуковые ингаляции, массаж грудной клетки, лечебная физкультура. Состояние больного улучшилось: нормализовалась температура, в легких уменьшилось количество хрипов, мокрота приобрела слизистый характер. Больной

был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить муколитическую, ферментативную терапию, постуральный дренаж, ЛФК.

Клинический диагноз. Муковисцидоз, смешанная легочно-кишечная форма с преимущественным поражением легких, средней тяжести течение, обострение. Дефицит альфа-1-ингибитора протеаз (гетерозиготное носительство). Хронический гнойно-обструктивный бронхит. Эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. ДН II. Хронический тонзиллит, ремиссия. Хронический двусторонний гнойный гайморит, ремиссия. Полипоз носа. Хронический холецистит, ремиссия.

Таким образом, описанное наблюдение представляет, на наш взгляд, интерес в связи с улучшением в последнее время диагностики наследственных поражений легких. Случаи сочетания МВ и дефицита альфа-1-ингибитора протеаз являются крайне редкими. Больной Л., 19 лет, является компаундом по МВ, то есть мутация дельта F508 в одной хромосоме сочетается с пока не определенной мутацией в другой хромосоме, более "мягкой", чем дельта F508, что и объясняет относительно благоприятное течение заболевания. Неоднозначной представляется роль гетерозиготного носительства гена дефицита альфа-1-ингибитора протеаз, в частности альфа-1-антитрипсина. Большинство исследователей считает, что гетерозиготное носительство гена дефицита альфа-1-ингибитора протеаз представляет собой лишь фактор риска, на фоне которого в большей степени проявляется патогенное действие экзогенных и эндогенных факторов. Другие полагают, что гетерозиготное носительство само по себе может быть причиной первичной эмфиземы легких [7, 8]. В нашем наблюдении относительно благоприятное течение заболевания объясняется отсутствием у больного "терминальных" или "жестких" мутаций. За такими больными необходимо наблюдение и лечение в течение всей их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова Т.В. Взаимосвязь мутации $\Delta F508$ с особенностями иммунореактивности у больных муковисцидозом // Пульмонология.— 1993.— № 2.— С.56—61.
2. Гембицкая Т.Е., Куприна Е.А., Желенина Л.А. Организация помощи больным муковисцидозом: результаты длительного диспансерного наблюдения // Там же.— С.52—55.
3. Капранов Н.И. и др. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза // Вестн. Рос. АМН.— 1992.— № 4.— С.34—39.
4. Путов Н.В., Гембицкая Т.Е. Поражение легких при наследственных заболеваниях // Болезни органов дыхания.— М., Медицина, 1990.— С.190—196.
5. Чучалин А.Г., Самильчук Е.И. Муковисцидоз — состояние проблемы // Тер. арх.— 1993.— № 3.— С.3—9.
6. Boat F.T., Welsh J.M., Beaudet L.A. // The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6-th Ed.— New York, 1989.— P.2649—2679.
7. Collins F.S. Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implication // Science.— 1992.— Vol.256.— P.774—779.
8. Crystal R.G. et al. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations clinical consequence and strategies for therapy // Chest.— 1989.— Vol.95.— P.196—208.
9. Hodson M.Q. Managing adults with Cystic Fibrosis (Chest medicine's success story) // Br. Med. J.— 1989.— Vol.298, № 6672.— P.741—742.
10. Rosenfeld M., Siegfried W., Joshimura K. et al. Adenovirus-mediated transfer of a recombinant alpha-1-antitrypsin gene to the lung epithelium in vivo // Science.— 1991.— Vol.252.— P.431—434.

Поступила 26.04.94.

А.Л.Черняев, Л.М.Воронина

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
МУКОВИСЦИДОЗА ВЗРОСЛОГО

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В последние годы отмечается повышенный интерес к муковисцидозу (МВ) — тяжелому системному заболеванию, относящемуся к генетически детерминированным комбинированным порокам экзокринной железистой ткани и характеризующемуся резким нарушением реологических свойств слизи [7]. Частота встречаемости МВ среди новорожденных составляет 0,05% [8]. У 50% из них МВ определяет делеция дельта F508 [1]. В связи с возможностями ранней диагностики и лечения МВ увеличился средний возраст больных, составляющий в настоящее время 25 лет [4]. У взрослых чаще диагностируется смешанная форма МВ [5,6]. МВ взрослых имеет некоторые особенности, заключающиеся в ослаблении остроты симптомов с окончанием пубертатного развития, хотя сам процесс полового созревания задерживается [2,3,9]. Приводим собственное аутопсийное наблюдение смешанной формы МВ.

Больной К., 34 лет, поступил в больницу 03.04.93 в крайне тяжелом состоянии, со спутанным сознанием, не позволившем вступить с ним в контакт. Пациент высокого роста, астенического телосложения, в области мечевидного отростка грудины выявлялось воронкообразное вдавление грудной клетки диаметром 7 см. Кожные покровы бледные, с выраженной желтушностью, на верхних и нижних конечностях определялись мелкоточечные кровоизлияния, выявлялась выраженная пастозность голеней. Отмечались выраженная вялость и адинамия. Температура тела 36,9°C. Артериальное давление 130/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 60 ударов в мин. Ритм правильный, тоны сердца глухие. Над легкими — коробочный перкуторный звук. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, во всех отделах — рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах — влажные мелкопузырчатые хрипы. При кашле больной отхаркивал незначительное количество вязкой слизистогнойной мокроты. Живот увеличен в объеме, мягкий, в полости располагалась свободная жидкость, по поводу чего был произведен парацентез и выделено семь литров желтоватой опалесцирующей жидкости. Печень пропальпировать не удалось, перкуторно край ее располагался на уровне реберной дуги. Анализ крови (приводятся минимальные и максимальные показатели за время пребывания в стационаре): эритроциты $2,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 89,0 г/л, цветовой показатель 1,1, лейкоциты $3,6-8,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилы сегментоядерные 55,0—73,0%, палочкоядерные 4,0—7,0%, лимфоциты 18,0—34,0%, моноциты 2,0—7,0%, СОЭ 4—7 мм/ч; время свертываемости крови 3,1—4,3 с, сахар крови 4,2—8,2 ммоль/л, холестерин общий 1,7 ммоль/л, общий белок 42,0—55,5 г/л; билирубин общий 219,8—330,6, прямой 166,5—211,0, не прямой 42,3—119,0 г/л, мочевины 1,7 ммоль/л; электролиты: К 2,92—3,47, Na 138—139,4, Со 0,98—1,04, хлориды 106 ммоль/л; АСТ 700,0 ммоль/л, АЛТ 574,0 ммоль/л, амилаза крови 28,0—32,0; протромбин — ниже 23%. Анализ мочи: реакция кислая, относительная плотность 1000, белок 0,6 г %, лейкоциты единичные в поле зрения, эритроцитов нет. Электрокардиографически выявлялись синусовая тахикардия и признаки снижения питания левого желудочка сердца. При ультразвуковом исследовании брюшной полости определялось большое количество свободной жидкости, а также диффузное уплотнение ткани печени. При рентгенологическом исследовании грудной клетки выявлен правосторонний пневмоторакс,

хронический бронхит, пневмосклероз. На основании выявленных клинически патологических изменений больному был выставлен диагноз активного декомпенсированного цирроза печени и назначена комплексная терапия, включающая патогенетические и симптоматические средства. Состояние больного на фоне проводимого лечения не улучшалось. В больнице было проведено генетическое обследование больного и выявлено гетерозиготное носительство дельта F 508 гена МВ. Смерть наступила на 30-е сутки пребывания в стационаре при явлениях печеночно-почечной недостаточности и интоксикации. Труп больного К., 34 лет, был направлен в патологоанатомическое отделение с диагнозом: Муковисцидоз, смешанная форма (гетерозиготное носительство). Смешанный декомпенсированный цирроз печени. Хроническая печеночная недостаточность. Желтуха. Асцит. Застойная пневмония. Пневмоторакс. Пролезни крестцовой области. Интоксикация.

При наружном осмотре трупа обращали на себя внимание выраженное истощение, вдавление в грудной клетке диаметром 7 см, пролежень в области крестца размером 4,5х5,0 см темно-красного цвета, желтушный цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек. В полостях тела обнаружено значительное количество прозрачной желтоватой жидкости (в плевральных полостях по 200 мл, в брюшной полости — 1500 мл). Серозные оболочки полостей желтушны. Основные патологические изменения были обнаружены в органах дыхания, пищеварения и сердечно-сосудистой системе. Правое легкое было поджато к корню. На висцеральной плевре обнаружены зеленоватые фибриновые наложения. Водяная проба на присутствие воздуха в плевральных полостях положительная справа. Подплеврально в обоих легких определялись полости диаметром 0,9—1,2 см с ровными желтоватыми краями, в дне которых определялись перемычки. В 9-м сегменте правого легкого в висцеральной плевре выявлено отверстие диаметром 0,6 см с гладкими ровными серыми краями и наложениями фибрина по периферии. Слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов влажная, блестящая, на всем протяжении желтушного цвета. Легкие темноватой консистенции, левое легкое в верхних отделах имело участки повышенной воздушности. Поверхности их желтоватого цвета, на разрезе определялся сетчатый рисунок, при надавливании с поверхности стекала желтоватая пенящаяся жидкость. Бронхи выступают над поверхностью разреза, просвет их свободен. Сердце размером 10х10х6 см, под эпикардом определяется большое количество желтой жировой ткани, в интима венечных артерий выявляются сегментарные кальцинированные бляшки, суживающие просвет сосудов на 30%. Эндокард гладкий, блестящий, створки клапанов тонкие, желтоватого цвета. Мышца сердца дряблой консистенции, на разрезе желто-коричневого цвета. В межжелудочковой перегородке определялся плотный западающий участок серо-белесоватого цвета. Толщина миокарда правого желудочка 0,3 см, левого 1,5 см. В интима аорты умеренное число фиброзных бляшек. Слизистая оболочка пищевода, желудка и кишечника серо-желтоватого цвета, складчатость сглажена. В просвете желудка выявлено 500 мл желто-коричневой жидкости, в просвете кишечника — содержимое слизистой консистенции зеленовато-серого цвета. Обращало на себя внимание резкое вздутие левой половины толстой кишки. Желчные пути свободно проходимы, желчный пузырь нормального вида и размера. Печень с мелкобугристой поверхностью, дрябловатой консистенции, на разрезе зеленовато-бурого цвета. Поджелудочная железа плотной консистенции, на разрезе серо-белого цвета, напоминает мясо рыбы, рисунок строения ее сглажен, определяются лишь мелкие участки дольчатого строения. Протоки поджелудочной железы расширены до 1,0 см в диаметре, практически тотально заполнены белыми плотными камнями. В отдельных участках выявлялись кистозные полости до 1,2 см в диаметре. Вокруг поджелудочной железы большое коли-

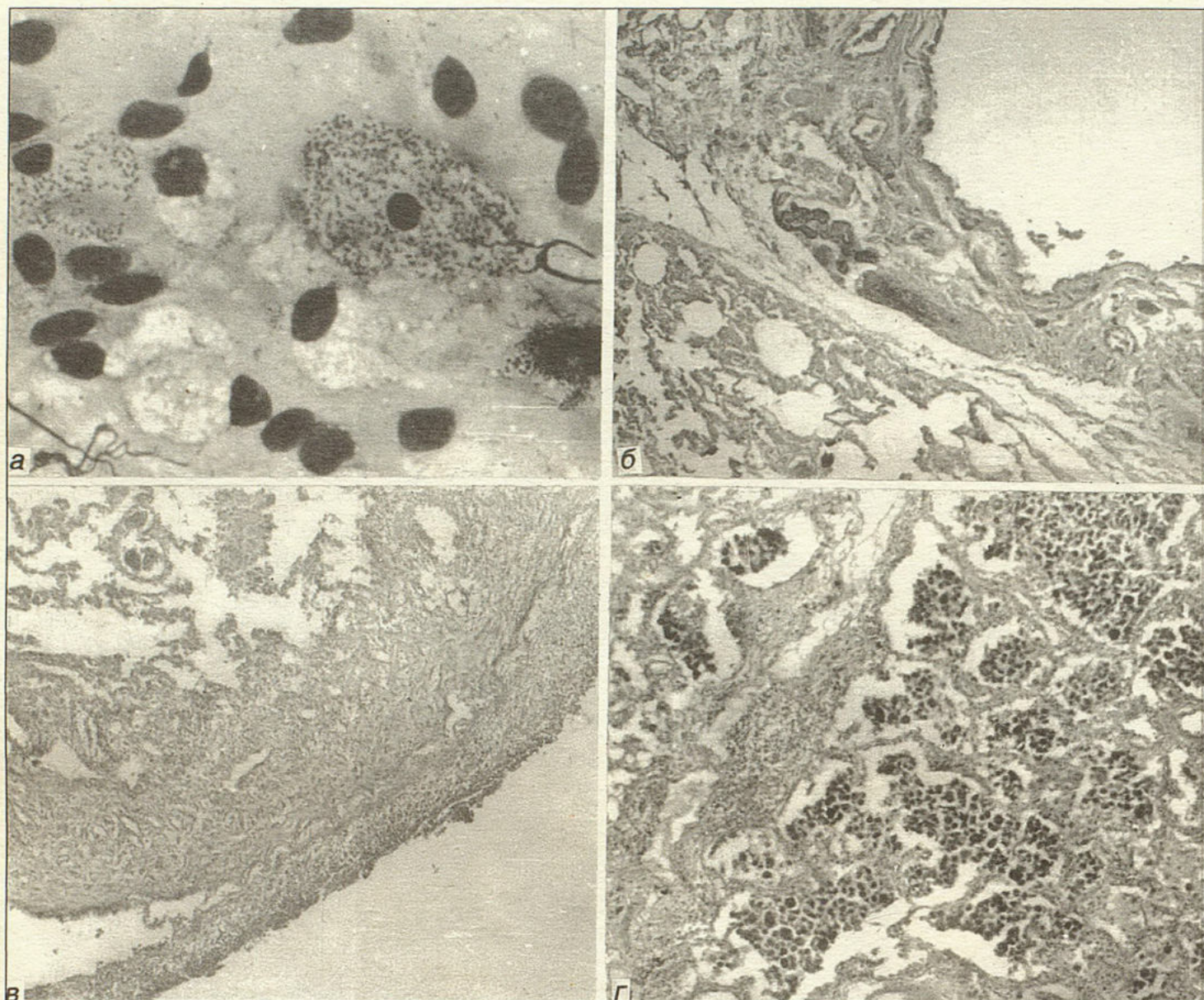


Рис.1. Морфологические изменения в легких.

а — полиморфная микрофлора, представленная грамположительными бактериями и обрывками мицелия гриба. Мазок — отпечаток с поверхности очага воспаления. Окраска по Граму. $\times 1000$. Масляная иммерсия. б — фрагмент бронхоэктаза: атрофия и слущивание бронхиального эпителия, истончение стенки, атрофия мышечной оболочки. Дистелектаз. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. в — край разрыва бронхиолоэктаза, фибриновый плеврит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. г — очаговая пневмония по периферии разрыва бронхиолоэктаза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$.

чество жировой ткани. Слюнные и околоушные железы обычных размеров, серого цвета, дольчатого строения. Микроскопическое исследование подтвердило выявленную макроскопически патологию. Основные патологические изменения были выявлены в легких, поджелудочной железе, печени. В бронхах выявлялась гистологическая картина хронического катарально-склеротического бронхита. Определялась резкая гиперплазия бронхиальных желез, содержащих значительное количество вязкого, резко ШИК-положительного секрета. Выявлялась резкая деформация бронхиального дерева с образованием бронхо- и бронхиолоэктазов (рис.1, б). В паренхиме легких обнаружено чередование участков эмфиземы и ателектаза с участками, где в просвете альвеол выявлялось скопление лейкоцитов с примесью эритроцитов и фибрина. Местами альвеолярные перегородки были разрушены воспалительным инфильтратом с образованием абсцессов. В мазках — отпечатках с поверхности очагов воспаления определялось значительное количество грамположительных микроорганизмов, обрывки септированного мицелия гриба (рис.1, а). Отмечалось резкое расширение и полнокровие сосудов. На плевре выявлялись

наложения фибрина с примесью лейкоцитов, в местах разрывов — выраженные очаговые лейкоцитарные инфильтраты (рис.1, в, г). Обнаружен фиброз висцеральной плевры. Ткань поджелудочной железы атрофирована, субтотально замещена фиброзной и жировой тканью. Островковый аппарат сохранен в виде отдельных мелких очагов. По периферии их в фиброзной ткани выявлялись резко расширенные протоки, заполненные густым резко ШИК-положительным секретом и кальцинатами (рис.2, а, б). Определялись очаговые некрозы. Строма очагово инфильтрирована лимфоцитами и гистиоцитами. В ткани печени выявлено значительное разрастание соединительной ткани, диффузно и очагово инфильтрированной лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами. В местах деструкций желчных протоков выявлялись единичные саркоидоподобные гранулемы из лимфоцитов и эпителиоидных клеток. Отмечались выраженная пролиферация и рубцевание желчных протоков, сопровождающиеся склерозом перипортальных полей и гибелью гепатоцитов периферии долек, образование септ и ложных долек (рис.2, в). После макро- и микроскопического

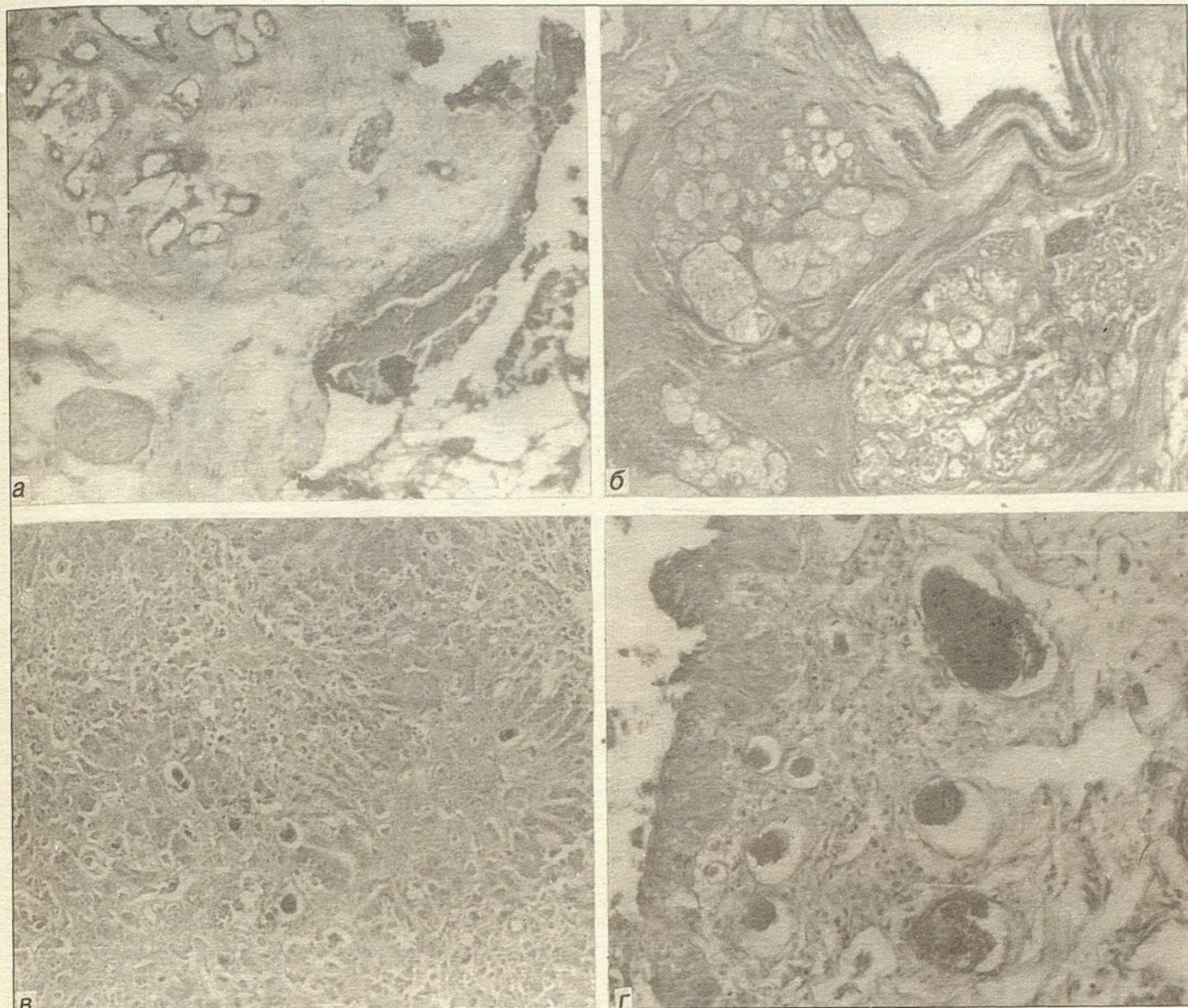


Рис.2. Морфологические изменения поджелудочной железы, печени и пищевода.

а — кистозное расширение протока поджелудочной железы со скоплением в нем кальцинированного секрета, склероз стромы. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$. б — кистозно расширенные протоки поджелудочной железы, переполненные секретом. Разрастание фиброзной ткани. Окраска по Ван-Гизону. $\times 100$. в — билиарный цирроз печени: ложная долька окружена соединительной тканью, в протоках определяются желчные тромбы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$. г — варикозное расширение и полнокровие вен подслизистого слоя пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 250$.

исследования был сформулирован следующий патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание. Муковисцидоз, смешанная форма (гетерозиготное носительство): массивный фиброз и кистозное расширение протоков поджелудочной железы со сгущением секрета и образованием конкрементов, билиарный цирроз печени, умеренное ослизнение содержимого тонкой и толстой кишки, вздутие левой половины толстой кишки, хронический диффузный бронхит, диффузный сетчатый пневмосклероз, эмфизема легких, очаговые преимущественно подплевральные бронхо- и бронхиолэкстазы в нижних долях обоих легких.

Осложнения. Кахексия. Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен нижней трети пищевода. Гиперплазия селезенки (масса 350 г). Асцит (1500 мл). Паренхиматозная желтуха (общий билирубин 330,6 ммоль/л, прямой 211 ммоль/л, свободный 119 ммоль/л). Гипопротеинемия (общий белок 42 г/л). Гипохолестеринемия

(холестерин 1,7 г/л). Двусторонняя очаговая абсцедирующая пневмония. Анемия (гемоглобин крови 89 г/л). Разрыв бронхиолэкстаза в 9-м сегменте правого легкого. Отек левого легкого. Правосторонний гидропневмоторакс (200 мл). Фибринозный правосторонний плеврит. Ателектаз правого легкого. Пролежень в области крестца.

Сопутствующая патология. Умеренно выраженный атеросклероз аорты, венечных артерий сердца. Постинфарктный интрамуральный кардиосклероз межжелудочковой перегородки. Вдавление части грудины в переднезаднем направлении.

Таким образом, интерес описанного наблюдения заключается в необычном для данной патологии бессимптомном течении заболевания, которое может быть

обусловлено "мягкими" мутациями или гетерозиготным носительством гена МВ [1]. У данного пациента была выявлена делеция дельта F 508 в гетерозиготном состоянии, что и обусловило относительно позднюю манифестацию МВ, в клинической картине которого преобладали симптомы поражения пищеварительной и дыхательной системы. Тяжесть состояния больного и отсутствие анамнестических данных затруднили диагностику МВ, которая, тем не менее, была прижизненной благодаря генетическим методам исследования. Летальный исход был обусловлен выраженными патологическими изменениями печени, которые выявляются, по данным S.Ciofu et al., в 10% случаев смешанной формы МВ взрослых [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В., Горбунова В., Ивашенко Т. и др. Молекулярный анализ гена и пренатальная диагностика муковисцидоза (МВ) // Пульмонология. — 1992. — Приложение 4. — № 842.
2. Беленко Л.В., Шилко В.И. Клинические аспекты муковисцидоза взрослых // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Материалы. — Челябинск, 1991. — № 780.

3. Блинова Т.В., Гембицкая Т.Е., Желенина Л.А., Шкирмонта И.В. Специфические факторы резистентности у больных муковисцидозом разных возрастных групп // Там же. — № 782.
4. Гембицкая Т.Е., Баранов В.С. Информация о работе IV Североамериканской конференции по муковисцидозу // Пульмонология. — 1991. — № 2. — С.59—63.
5. Губаревич А.Я. Хронические болезни поджелудочной железы. — Киев: Здоровье, 1984.
6. Лянной К.В., Гейхенберг Б.А., Коваленко В.Л. и др. Диагностическое и прогностическое значение клинико-морфологических тестов поражения легких при муковисцидозе у детей // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Материалы. — Челябинск, 1991. — № 794.
7. Скул Н.А. Заболевания поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1986.
8. Чучалин А.Г., Самильчук Е.И. Муковисцидоз — состояние проблемы // Тер. арх. — 1993. — № 3. — С.3—9.
9. Anderson Ch.M. Pancreatic Disease in Childhood // The Exocrine Pancreas / Ed. H. Howat, H. Sarles. — London: Saunders, 1979. — P.313—339.
10. Ciofu C., Popescu-Miclosanu S. et al. Clinical and histopathologic polymorphism in cystic fibrosis // Rev. Pediatr. Obstet. Ginecol. Pediatr. — 1989. — Vol.38, № 1. — P.61—74.

Поступила 12.05.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 617.577-007.61-008.6-06:616.25-003.219

Л.И.Дворецкий, А.Т.Агеев, З.Н.Аксюк

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА МАРФАНА

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, больница № 2 г.Воскресенска, 7-я городская клиническая больница г.Москвы

Почти 100 лет тому назад французский педиатр А.Марфан представил описание 5-летней девочки с необычно удлинёнными дистальными отделами конечностей, обозначив данный синдром как долихостеномелию (удлинение конечностей). В последующих многочисленных описаниях клиническая картина синдрома была дополнена изменениями со стороны глаз в виде миопии с подвывихом хрусталика, патологией сердечно-сосудистой системы (расслаивающая аневризма аорты, врожденные пороки, пролапс митрального клапана и др.). По современным представлениям, синдром Марфана является результатом наследственного дефекта в структуре соединительной ткани на уровне поражения структурных или регуляторных генов. Структурные дефекты соединительной ткани приводят к утрате ею одной из важных функций — опорно-механической (каркасной), обеспечивающейся в норме многими элементами. Так, каркасные свойства обеспечиваются коллагеном, эластином, гликопротеинами, фибронектином; прочность — коллагеном, гликопротеинами; эластичность — эластином. Проведенные за последние годы исследования показали, что у больных

с синдромом Марфана нарушен или отсутствует синтез в культуре фибробластов кожи основного гликопротеина микрофибрилл соединительной ткани, названного фибриллин [7]. Вышеуказанные дефекты соединительной ткани приводят к развитию различных клинических манифестаций со стороны многих органов и систем (опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система, бронхолегочная ткань и др.), что и обуславливает клиническую гетерогенность синдрома Марфана.

На патологию легких при синдроме Марфана было впервые обращено внимание в 1926 году при обнаружении у больного с вышеуказанным синдромом эмфиземы правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого (цит. по [4]). Поражение легких при данном заболевании отмечается приблизительно в 10% случаев и проявляется главным образом врожденными пороками развития легкого (недоразвитие одной из долей), диффузной или буллезной эмфиземой, поликистозом, двусторонними бронхоэктазами, спонтанным пневмотораксом [1,2]. Поражение легких при синдроме Марфана связано с генетически обусловленными дефектами соединительной ткани, в частности с нарушением

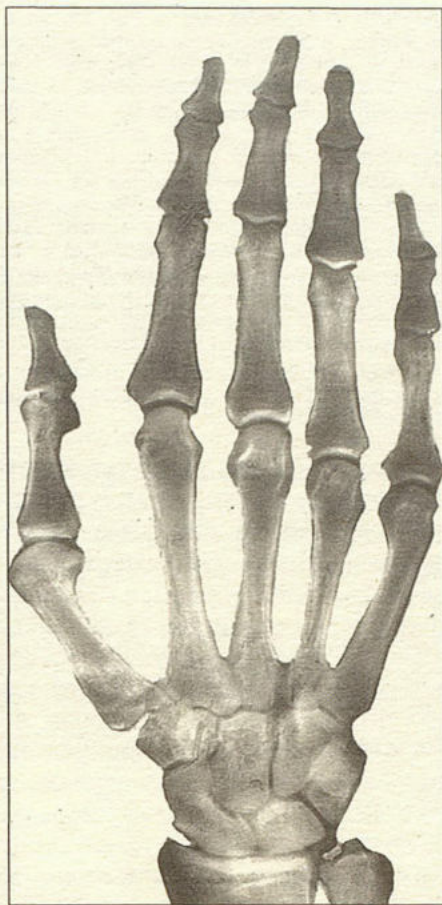


Рис.1. Рентгенограмма кисти больного с синдромом Марфана.

эластической ткани легкого. Известно, что закладка эластического каркаса легкого происходит на 4—5-м месяце эмбриогенеза, формируется в дальнейшем после рождения и заканчивается в юности. При синдроме Марфана эластические волокна в альвеолярных перегородках появляются раньше, в связи с чем легкие 10-месячного ребенка с синдромом Марфана соответствуют 8-летнему возрасту [2]. Одним из патогенетических механизмов эмфиземы легких при синдроме Марфана является деформация грудной клетки, в частности изменения со стороны хрящей верхних ребер, увеличивающих верхнюю апертуру грудной клетки. Среди респираторных проявлений при синдроме Марфана отмечена высокая частота ночного апноэ [3], что может объясняться, по-видимому, податливостью тканей глотки, способствующей обструкции верхних дыхательных путей, высоким небом, ретрогнатией (укорочение и недоразвитие челюсти).

Одним из легочных проявлений синдрома Марфана, представляющим непосредственную угрозу и требующим в связи с этим своевременной диагностики и неотложных лечебных мероприятий, является спонтанный пневмоторакс [4—6,8]. Основными причинами спонтанного пневмоторакса у данной категории пациентов являются легочные кисты и эмфизематозные буллы. Последние могут быть больших размеров и легко

выявляться при рентгенологическом исследовании или иметь более мелкие размеры и обнаруживаться лишь при компьютерной томографии. Среди других причин спонтанного пневмоторакса при синдроме Марфана следует указать на аномалии стенок терминальных бронхиол, что может предрасполагать к экспираторному бронхиоларному коллапсу, задержке воздуха в терминальных респираторных отделах с формированием эмфизематозных булл. Частота спонтанного пневмоторакса у больных с синдромом Марфана составляет около 4% [6]. Описаны семейные случаи спонтанного пневмоторакса у отца и двух сыновей с синдромом Марфана [9].

Приводим историю болезни больного с синдромом Марфана, у которого одним из клинических проявлений явился рецидивирующий спонтанный пневмоторакс.

Больной С., 24 лет, поступил в хирургическое отделение больницы № 2 г.Воскресенска 14.12.93 г. с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при физической нагрузке. По данным анамнеза, за неделю до поступления в стационар стал отмечать одышку при нагрузке, ранее не вызывавшей затруднения дыхания. В связи с нарастанием одышки, ограничивающей физическую активность, больной обратился в поликлинику, откуда был направлен в стационар. Анамнез жизни без существенных особенностей. Рос и развивался нормально. С детства страдает близорукостью высокой степени. Курит с 16 лет. Служил в армии. Работает водителем грузового автотранспорта. Физические нагрузки до заболевания переносил хорошо. Наследственность не отягощена. При поступлении состояние больного средней тяжести, положение активное. Рост 198 см, вес 85 кг. Пальцы рук и ног имеют удлиненную форму (рис.1). Грудная клетка деформирована: имеется кифосколиоз грудного отдела позвоночника, воронкообразное вдавление в области грудины ("грудь сапожника"). Число дыханий 30 в мин. Правая половина грудной клетки несколько отстаёт в акте дыхания. При сравнительной перкуссии справа легочный звук с тимпаническим оттенком, а при аускультации — резкое ослабление дыхания. Тоны сердца ритмичные, систолический шум по левому краю грудины. ЧСС 96 в мин, АД 120/80 мм рт.ст. на правой руке и 100/60 мм рт.ст. на

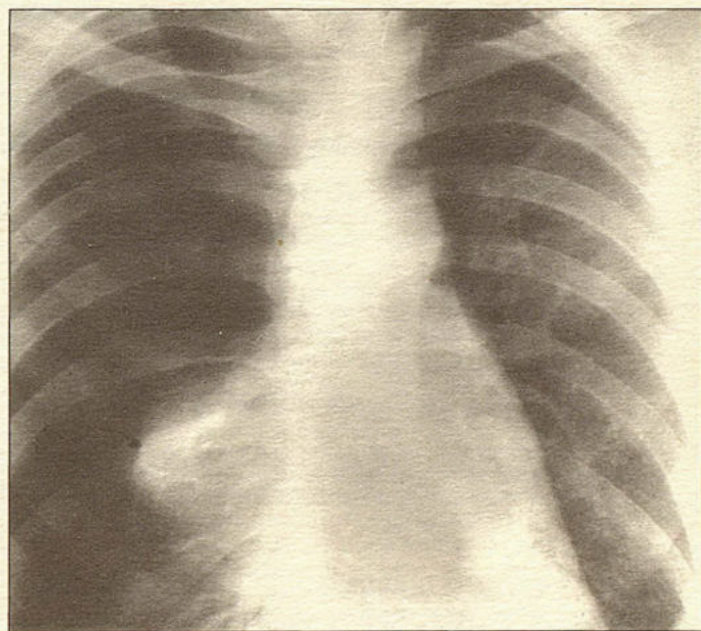


Рис.2. Рентгенограмма органов грудной клетки больного С.

Газовый пузырь в правом гемитораксе. Коллапсированное правое легкое. Смещение органов средостения влево.

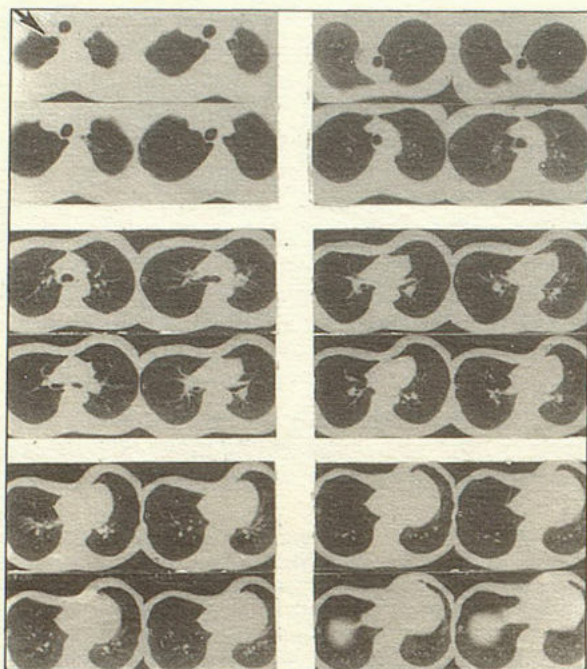


Рис.3. Компьютерная томография органов грудной клетки больного С. Ограниченные скопления воздуха, преимущественно в области верхушек легкого (указано стрелкой).

левой руке. Пульс на левой лучевой артерии имеет более слабое наполнение. Со стороны органов пищеварения и мочеотделения патологии при осмотре не обнаружено. АН. крови: Нб 130 г/л, л. 6×10^9 /л, п. 6%, с. 70%, лимф. 20%, м. 4%, СОЭ 20 мм/час. АН. мочи: удельный вес 1020, белок отсутствует, в осадке умеренное количество слизи. При рентгенологическом исследовании грудной клетки выявлено наличие свободного воздуха в правой плевральной полости, коллапсирование легкого с умеренно выраженным смещением органов средостения (рис.2). С целью эвакуации воздуха была дренирована плевральная полость с положительным эффектом в виде полного расправления правого легкого. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии, однако через неделю в связи с появившейся одышкой вновь поступает в стационар. При рентгенологическом исследовании грудной клетки выявлено наличие свободного воздуха в левой плевральной полости с уменьшением объема левого легкого. После дренирования левой плевральной полости и эвакуации воздуха отмечено полное расправление легкого. Для дальнейшего обследования больной был переведен в 7-ю больницу г. Москвы.

При поступлении в 7 КГБ состояние больного удовлетворительное. По данным осмотра выявлены те же изменения, что были представлены выше. Рентгенологически выявлено повышение прозрачности обоих легочных полей, выбухание 3-й дуги сердца, что косвенно указывало на увеличение левого предсердия. Эхокардиография от 2.02.92.: размеры полостей сердца в норме, значительное удлинение и расширение аорты (4,10 см), пролабирование створок митрального (7 мм) и трикуспидального клапанов с наличием регургитации I степени. ФВД: дыхательная недостаточность I ст. по смешанному типу. УЗИ органов брюшной полости: размеры печени не увеличены, желчный пузырь вытянутой формы, нефроптоз справа до 3 см. Осмотр окулиста: высокая степень миопии, подвывих хрусталика. Общий анализ крови и мочи без отклонений от нормы. С учетом асимметрии пульса и АД была проведена ультразвуковая доплерография с оценкой кровотока в сосудах брахиоцефального ствола. Выявлена умеренная асимметрия кровенаполнения подключичных артерий без выраженных нарушений кровотока, что было расценено как результат изменений скелета. С целью исключения наличия крупных субплевральных эмфизематозных булл, которые могли бы быть источником рецидивирующего спонтанного пневмоторакса больному проведена компьютерная томография легких. Результаты компьютерной томографии легких (от 10.02.94 г.): в верхних отделах плевральных полостей с обеих сторон видны ограниченные спайками скопления воздуха размерами от $3 \times 5 \times 10$ мм до $5 \times 5 \times 20$ мм, преимущественно в области верхушек легких и по

медиальной поверхности с обеих сторон, протяженностью до бифуркации аорты. Кроме того, вокруг перикарда определяются узкие полоски воздуха шириной до 1—2 см. Легочные поля в верхних и средних отделах повышенной прозрачности, легочный рисунок умеренно разрежен, в базальных отделах — обогащен. Грудная клетка деформирована, левая ее часть увеличена в переднезаднем размере по сравнению с правой. Позвоночник искривлен вправо с максимальным изгибом на уровне D₆. (рис.3). Заключение: ограниченный пневмоторакс с обеих сторон. Множественные плевральные спайки. Умеренная эмфизема легких. Правосторонний сколиоз.

С учетом проведенного обследования больному был выставлен следующий клинический диагноз: синдром Марфана с поражением скелета (долихостеномелия, кифосколиоз), органов зрения (миопия высокой степени, подвывих хрусталика), сердечно-сосудистой системы (расширение и удлинение аорты, пролапс митрального и трикуспидального клапанов), легких (диффузная эмфизема, рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, множественные плевральные спайки), правосторонний нефроптоз.

В приведенном наблюдении рецидивирующий спонтанный пневмоторакс явился одним из первых основных клинических проявлений синдрома Марфана, диагностированного впервые в связи с обращением больного по поводу легочной симптоматики. Обращало на себя внимание отсутствие внезапности появления симптоматики, характерной для большинства случаев спонтанного пневмоторакса и постепенное развитие дыхательной недостаточности. Спонтанный пневмоторакс при синдроме Марфана может протекать по крайней мере в виде двух крайних вариантов. Первый вариант клинически характеризуется острым началом, нередко болевым синдромом, быстрым развитием дыхательной недостаточности, нарушениями гемодинамики, признаками перегрузки правых отделов сердца на ЭКГ. Этот вариант связан обычно с разрывом больших субплеврально расположенных эмфизематозных булл и поступлением большого количества свободного воздуха в плевральную полость. При втором варианте проникновение воздуха в плевральную полость происходит при разрыве одной или нескольких мелких эмфизематозных булл, что сопровождается относительно скудной клинической симптоматикой и нередко выявляется лишь при рентгенологическом исследовании. Между этими вариантами имеется целый ряд переходных форм с разнообразными клиническими проявлениями, их выраженностью, течением. Выраженность клинических проявлений при этом определяется главным образом скоростью проникновения воздуха в плевральную полость и объемом образовавшегося в ней воздушного пузыря. Последний может обнаруживаться рентгенологически на протяжении нескольких месяцев, что зависит от многих факторов (количество воздуха, состояние плевры и др.). В приведенном наблюдении ограниченные скопления воздуха в плевральной полости были выявлены спустя два месяца после развития спонтанного пневмоторакса. Нельзя, однако, полностью исключить, что небольшое количество свободного воздуха в плевральной полости может свидетельствовать о перманентно происходящих надрывах мелких булл с последующей быстрой резорбцией воздуха и отсутствием в связи с этим клинической симптоматики.

Диагностика определенного варианта спонтанного пневмоторакса при синдроме Марфана имеет важное практическое значение как для своевременного лечения

(дренирование плевральной полости), так и в целях предупреждения рецидивов при наличии больших эмфизематозных булл (торакоскопическая электрокоагуляция). При отсутствии типичных клинических проявлений необходим тщательный клинический анализ и правильная клиническая оценка таких симптомов, как появившаяся без видимых причин одышка, немотивированная тахикардия, непродуктивный кашель у пациентов, подозрительных на наличие синдрома Марфана. Появление подобных признаков требует более частого и своевременного рентгенологического исследования, в том числе и компьютерной томографии. С другой стороны, наличие признаков эмфиземы и возникновение спонтанного пневмоторакса у лиц молодого возраста астенического телосложения без указаний на хронические обструктивные заболевания легких требует включения в круг диагностического поиска синдрома Марфана. Рекомендации больным с синдромом Марфана, осложнившимся спонтанным пневмотораксом, должны сводиться к ограничению чрезмерных физических нагрузок, купированию непродуктивного кашля, бронхолегочных инфекций, рациональному трудоустройству.

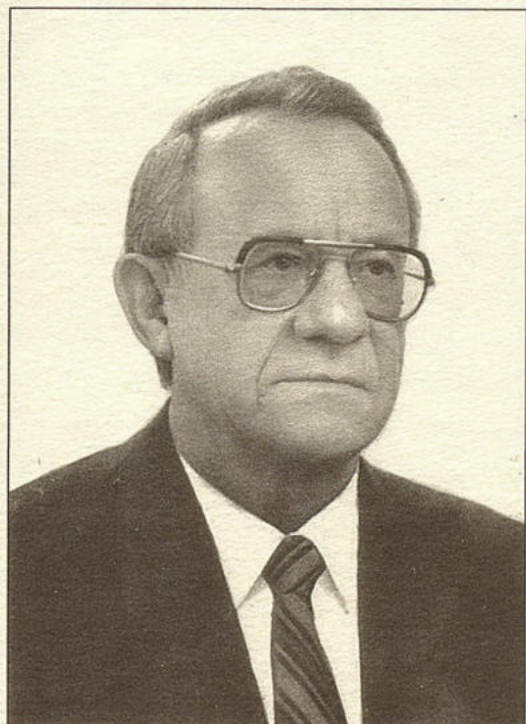
ЛИТЕРАТУРА

1. Лисиченко О.В. Синдром Марфана. — Новосибирск, 1986.
2. Boland R.P., Tucker A.S. Cardiorespiratory lesions in Marfan's syndrome // *Pediatrics*. — 1964. — Vol.33, № 3. — P.356—366.
3. Cistulli P.A., Sullivan C.E. Sleep disordered breathing in Marfan syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — Vol.147, № 3. — P.645.
4. Dwyer E.M., Troncall F. Spontaneous pneumothorax and pulmonary disease in the Marfan syndrome. Report of two cases and review of literature // *Ann. Intern. Med.* — 1965. — Vol.62, № 6. — P.1285—1292.
5. Gawkrödger D.J. Marfan's syndrome presenting as bilateral spontaneous pneumothorax // *Postgrad. med. J.* — 1981. — Vol.57. — P.240—241.
6. Hall J.R., Pyeritz R.E., Dudgeon D.L., Haller J.A. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy // *Ann. Thorac. Surg.* — 1984. — Vol.37. — P.500—504.
7. Hollister D.W., Godfrey M., Sakai L.Y., Pyeritz R.E. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar fiber system in the Marfan syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol.323. — P.152—159.
8. Sensening D.H., La Marche P. Marfan syndrome and spontaneous pneumothorax // *Am. J. Surg.* — 1980. — Vol.138. — P.602—604.
9. Yellin A., Shiner R.J., Lieberman Y. Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome // *Chest*. — 1991. — Vol.100, № 2. — P.577—578.

Поступила 05.05.94.

Юбилейные даты

ЮРИЙ МИХАЙЛОВИЧ ЛОПУХИН (к 70-летию со дня рождения)



В 1994 году исполняется 70 лет со дня рождения Юрия Михайловича Лопухина — известного русского ученого-медика и педагога, крупного организатора высшего медицинского образования, общественного деятеля, академика РАМН, Заслуженного деятеля науки РСФСР, Лауреата Государственных премий СССР и РСФСР.

Ю.М. Лопухин родился 28 октября 1924 г. в селе Большое Владимирское Семипалатинской области в семье русских учителей, в 1946 г. окончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова, в 1949 г. — аспирантуру по кафедре оперативной хирургии. С 1950 г. работал ассистентом, доцентом и профессором кафедры оперативной хирургии, а затем ректором 2 МОЛГМИ. В настоящее время директор НИИ физико-химической медицины.

Основной вклад Ю.М. Лопухина в науку связан с такими важнейшими направлениями медицинской науки и практического здравоохранения, как трансплантология, гемосорбция и атеросклероз. За разработку и внедрение в практику метода трансплантации почек Ю.М. Лопухин вместе с группой ученых в 1971 г. удостоен Государственной премии СССР.

Ю.М. Лопухину принадлежит приоритет в разработке и внедрении в практику нового эффективного метода детоксикации — гемосорбции (Государственная премия СССР, 1979 г.).

За крупный вклад в теоретические и практические разработки проблемы атеросклероза Ю.М. Лопухин удостоен Государственной премии России в 1989 г.

Ю.М. Лопухиным опубликовано около 500 научных работ. Фундаментальные монографии "Гемосорбция" (1978, 1985), "Холестериноз" (1983 г.), "Экспериментальная хирургия" (1971), "Эфферентные методы в медицине" (1989), "Кожа и атеросклероз" (1992) опубликованы одновременно в России, США, Англии, Японии.

Как ученый, организатор и педагог Ю.М. Лопухин внес большой вклад в подготовку медицинских кадров, которые работают сегодня во многих странах СНГ и дальнего зарубежья. Почти 20 лет (с 1965 по 1984 гг.) он был ректором 2-го Московского медицинского института и создал крупную школу выдающихся ученых-медиков (В.С. Савельев, Н.А. Лопаткин, А.Г. Чучалин и др.). Под его организационным руководством построены новый современный комплекс учебных и научных зданий в Тропарево, общежитие на 4 тыс. мест, спортивно-оздоровительный лагерь на Волге.

Ю.М. Лопухин написал ряд учебников и учебных пособий: "Хирургия" (1978); "Атлас грудной хирургии" (1971); "Оперативная хирургия с топографической анатомией детского возраста" (1977, 1989); "Практикум по оперативной хирургии" (1967) и др., подготовил 9 докторов и 51 кандидата наук.

Ю.М. Лопухину принадлежит особая роль в развитии иммунологии в нашей стране. В 1971 г. он организует во 2-м Московском медицинском институте первый курс иммунологии, преобразованный в 1974 г. в самостоятельную кафедру, которую возглавил академик Р.В.Петров. Программы преподавания иммунологии во 2-м Московском медицинском институте, учебник Р.В.Петрова, ряд общесоюзных конференций в Харькове, Ташкенте и других городах по проблеме иммунологии сыграли заметную роль в создании и становлении аналогичных кафедр в медицинских институтах разных городов, привлекли внимание отечественных ученых к проблемам иммунологии.

Ю.М. Лопухин впервые в стране начал исследования первичных иммунодефицитов. Оригинальным стал новый

подход к лечению атаксии—телеангиэктазии путем аллотрансплантации неонатального комплекса тимус—грудина. Впоследствии успешный клинический опыт трансплантации тимуса послужил основой разработки активного фактора вилочковой железы — Т-активина (В.Я.Арион), который получил широкое клиническое применение. Первая классификация первичных иммунодефицитов на основе иммуногенетического анализа предложена Р.В.Петровым и Ю.М.Лопухиным.

В течение 10 лет (с 1984 г. по настоящее время) Ю.М. Лопухин возглавляет НИИ физико-химической медицины Минздравмедпрома России. Под руководством Ю.М.Лопухина ученые и сотрудники института активно разрабатывают проблемы атеросклероза, иммунодефицитов и детоксикации. Внедрены в практику созданные в институте иммунокорректирующие препараты (тактивин), методы экспресс-диагностики атеросклероза (анализаторы липопротеидов аппараты "Зонд—1,4", тест 3 капель), новые способы детоксикации (аппараты электрохимического окисления ЭДО—1,4), новые гемо- и энтеросорбенты. Значительное внимание уделяется разработке проблем патогенеза атеросклероза (роль окисленных липопротеидов и др.), лечения атеросклероза, иммунодефицитов и псориаза (применение методов эфферентной медицины, эмбриональных белков, иммуномодуляторов), морфоденситометрии, неинвазивным методам биохимической диагностики.

Ю.М.Лопухин является членом бюро ученого совета Минздравмедпрома РФ, президентом Российской ассоциации специалистов по физико-химическим и эфферентным методам лечения, президентом секции атеросклероза Российского общества кардиологов. Много лет Ю.М.Лопухин плодотворно участвует в просветительской и миротворческой деятельности, будучи председателем научно-методического совета и членом Президиума общества "Знание" Российской Федерации, активистом ССОДа, в настоящее время — заместителем председателя консультативного совета Международной ассоциации Фондов мира.

Редколлегия журнала "Пульмонология", друзья, коллеги, ученики и сотрудники Юрия Михайловича Лопухина, поздравляют его со славным юбилеем и желают доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

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

Продолжаем публикацию ситуационных задач, предназначенных для усовершенствования навыков
и умений для повышения специальной и общеклинической подготовки врача—пульмонолога. Публикация
данной рубрики начата в журнале "Пульмонология" № 2 1994 г.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ 9

В лечении больного двусторонней стафилококковой
пневмонией с множественными очагами деструкции,
наряду с адекватной антибактериальной терапией,
важное патогенетическое значение имеют все методы,
кроме:

- А. Трансфузий свежесмороженной плазмы
- Б. Парентерального введения глюкокортикоидов
- В. Внутривенного вливания препаратов иммуноглобулинов
- Г. Инфузий гепарина
- Д. Плазмафереза

№ 10

С целью уменьшения легочной гипертензии у больного,
длительно страдающего инфекционно-зависимой
бронхиальной астмой, могут использоваться все препара-
ты, кроме:

- А. Изосорбида динитрата
- Б. Нифедипина
- В. Пропранолаола
- Г. Каптоприла
- Д. Эуфиллина

№ 11

Наиболее частым возбудителем госпитальной пнев-
монии у пожилых больных является:

- А. Клебсиелла
- Б. Хламидия
- В. Микоплазма
- Г. Пневмококк
- Д. Вирус простого герпеса

№ 12

У 52-летнего больного хроническим гнойно-обструк-
тивным бронхитом в фазе обострения, с эмфиземой
легких, хронической дыхательной недостаточностью

после соответствующего обследования врач назначает
лечение

- А. Антибиотики цефалоспоринового ряда в/м
- Б. Ингаляции трипсина
- В. Препарат полимикробной вакцины — Бронхомунал внутрь
- Г. Ацетилцистеин внутрь
- Д. Ингаляции контрикала

Назначение какого из препаратов нежелательно
ввиду возможности прогрессирования эмфиземы и
дыхательной недостаточности?

№ 13

В какой из ситуаций наиболее вероятно этиологичес-
кая роль анаэробной инфекции в развитии пневмонии.

- А. Острое нарушение мозгового кровообращения со
стволовыми расстройствами
- Б. Медикаментозный агранулоцитоз после приема амидопирин
- В. ВИЧ-инфекция с развитием СПИДа
- Г. Хронический пиелонефрит у больного с эпицистостомой
на фоне сахарного диабета
- Д. Хронический гнойно-обструктивный бронхит у больного
муковисцидозом

№ 14

У 42-летнего больного внезапно появились боли в
грудной клетке при дыхании, влажный кашель, лихо-
радка до 39,0С, озноб. Рентгенологически выявлена
пневмоническая инфильтрация нижней доли правого
легкого. При микроскопии окрашенных по Граму маз-
ков мокроты выявлено преобладание клеток плоского
многослойного эпителия и незначительное количество
грамположительных кокков и грамотрицательных
палочек. Какое решение является оптимальным.

- А. Назначить пенициллин
- Б. Назначить эритромицин
- В. Назначить антибиотик в соответствии с данными микро-
скопии новой порции мокроты
- Г. Воздержаться от лечения до получения результатов посева
мокроты на микрофлору с определением ее чувствительности
к антибиотикам

Д. Назначить комбинацию антибиотиков, перекрывающих грамположительную и грамотрицательную флору

№ 15

57-летний больной, курильщик, обратился с жалобами на кашель, кровохарканье, осиплость голоса. Объективно: утолщение концевых фаланг в виде "барабанных палочек", увеличение шейных лимфоузлов справа. Рентгенологически ателектаз верхней доли правого легкого. При бронхоскопии выявлена опухоль (гистологически — овсяноклеточный рак легкого). Какой из имеющихся признаков можно расценить как паранеопластический?

- А. Кровохарканье
- Б. Дисфония

- В. Ателектаз верхней доли
- Г. Утолщение концевых фаланг пальцев
- Д. Увеличение шейных лимфоузлов

№ 16

Наиболее надежным из нижеперечисленных признаков увеличения (гипертрофии) правого желудочка у больных хроническим обструктивным бронхитом и эмфиземой легкого является:

- А. Увеличение правой границы сердца при перкуссии
- Б. Пульсация в эпигастральной области
- В. Пульсация в третьем межреберье слева
- Г. Набухание шейных вен на выдохе
- Д. Глубокий зубец S во II и III стандартных отведениях

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

№ 9

- Б. Применение глюкокортикоидов у больных с нагноительными заболеваниями легких, в частности, стафилококковой деструкцией нецелесообразно ввиду риска прогрессирования процесса вследствие иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов. Обязательным является введение в комплексную терапию этих больных иммунокорригирующих методов (свежезамороженная плазма, препараты иммуноглобулинов). С учетом облигатного развития ДВС-синдрома у данной категории пациентов показано применение гепарина в сочетании с трансфузиями плазмы и плазмаферезом.

№ 10

- В. Применение пропранолола, относящегося к неселективным блокаторам β -адренергических рецепторов, у больных бронхиальной астмой противопоказано. Остальные препараты, снижающие давление в легочной артерии, не оказывают влияния на бронхиальную проходимость.

№ 11.

- А. Среди приведенных возбудителей госпитальной пневмонии, особенно у больных пожилого возраста, наиболее частым является клебсиелла (палочка Фридендлера). Факторами риска развития заболевания являются сахарный диабет, хронический алкоголизм, хронические заболевания печени и др.

№ 12

- Б. Основным патогенетическим механизмом развития и прогрессирования эмфиземы при хроническом бронхите является нарушение соотношения в системе протеазы—антипротеазы в пользу преобладания протеаз. Последние усиленно высвобождаются из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов при обострении хронического воспалительного процесса в респираторном тракте. В связи с этим применение

протеолитических ферментов, в частности трипсина, может усилить процесс протеолиза эластических структур легкого, особенно при одновременном снижении антипротеазной защиты (инфекция, поллютанты, наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина и др.).

В целях предупреждения прогрессирования эмфиземы легких необходимо своевременное купирование обострений хронического бронхита с использованием адекватных антибиотиков, муколитических препаратов (например, ацетилцистеин) и иммуностимулирующих средств (бронхомунал). В то же время для подавления активности протеаз патогенетически обосновано включение в комплексную терапию ингибиторов протеолитических ферментов (контрикал и др.).

№ 13

- А. Развитие пневмонии, вызванной анаэробной инфекцией, обычно наблюдается при аспирации анаэробной флоры ротоглотки (аспирационные пневмонии). Повышенный риск аспирации отмечается у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, особенно при развитии стволовых расстройств, поражении мышц глотки (дифтерия, полимиозит), наличии назогастрального зонда у послеоперационных больных, эпилепсии, хроническом алкоголизме и др. Пневмонии у больных с инфекциями мочевыводящих путей, медикаментозным агранулоцитозом наиболее часто вызываются грамотрицательной флорой (*Klebsiella*, *E.coli*, *Proteus*), при муковисцидозе — *Pseudomonas aeruginosae*, а при СПИДе наиболее частым возбудителем пневмонии является *Pneumovistis carinii*, цитомегаловирус.

№ 14

- В. Экспресс-метод окраски мазка мокроты по Граму с последующей микроскопией позволяет оперативно

решить вопрос выбора антибиотика. Преобладание клеток плоского эпителия в исследуемом образце при отсутствии клеточных элементов респираторного тракта (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы и др.) свидетельствует о том, что данный материал получен не из нижних отделов дыхательных путей, а в основном представляет собой содержимое ротоглотки (слюна). В связи с этим данные микроскопии не являются информативными для выбора антибиотика. Основными критериями отличия мокроты от содержимого ротоглотки являются: количество нейтрофилов более 25 на 100 клеток, количество эпителиальных клеток менее 25 на 100, преобладание какого-либо микроорганизма одного морфологического типа.

№ 15

Г. Паранеопластическими синдромами обозначаются клинико-лабораторные признаки, возникающие у больных со злокачественными опухолями и непосредственно не связанные с локальными проявлениями первичного роста или метастазами опухоли (синдром Кушинга при бронхогенном раке, мигрирующий тромбофлебит при раке поджелудочной железы и др.). Одним из характерных паранеопластических проявлений при раке легкого является гипертрофическая остеоартропатия, клинически проявляющаяся утолщением концевых фаланг пальцев кистей и стоп ("барабанные палочки"). Паранеопластическую остеоартропатию необходимо дифференцировать с синдромом "барабан-

ных палочек" у больных с гипоксией различного генеза (врожденные пороки сердца, хроническая дыхательная недостаточность). Остальные признаки у данного пациента являются локальными проявлениями первичного опухолевого очага (кровохарканье, дисфония, ателектаз) или обусловлены метастатическим процессом (увеличение шейных лимфоузлов).

№ 16

Б. Диагностика гипертрофии правого желудочка у больных ХОЗЛ нередко является трудной задачей и базируется главным образом на данных ЭКГ и эхокардиографического исследований. При гипертрофии правого желудочка происходит позиционное изменение положения сердца в грудной клетке (смещение правого желудочка вниз и впереди), в связи с чем может наблюдаться пульсация в эпигастральной области. Необходимо иметь в виду, что данный признак иногда может встречаться при эмфиземе легких без гипертрофии правого желудочка из-за низкого стояния диафрагмы. Увеличение правой границы сердца при перкуссии и пульсация в третьем межреберье слева от грудины у больных с наличием эмфиземы имеют малое диагностическое значение. Глубокий зубец S во II и III стандартных отведениях является признаком резкого отклонения электрической оси сердца влево, что обычно наблюдается при патологии левого желудочка.

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"

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 21 ИЮНЯ 1994 ГОДА

Н. И. Голуб. Состояние иммунореактивности, антипротеазной защиты и ФВД у лиц, прекративших курение

В докладе изложены результаты наблюдения, которое проводилось в течение года после прекращения курения, за 23 лицами в возрасте 25—45 лет со стажем курения более 5 лет. У курящих отмечается вторичный иммунодефицит, выражающийся в снижении иммунорегуляторного индекса, синтеза иммуноглобулинов, показателей НСТ-теста, антипротеазной защиты, бронхообструктивный синдром, повышение остаточного объема легких и иммуноглобулина Е.

После прекращения курения все измененные показатели имеют тенденцию к нормализации. Через год сохраняются сниженными показатели НСТ-теста активированного и проходимость по мелким бронхам у половины лиц, прекративших курение.

К. м. н. О. П. Кузнецова, проф. Л. И. Дворецкий, И. А. Матросова. Синдром Гудпасчера у молодого мужчины. Демонстрация случая.

Представлен случай синдрома Гудпасчера у 36-летнего мужчины. Болен в течение 1,5 года. Особенностью клиники является полиморфизм в симптоматике: острый гематурический нефрит с развитием острой почечной недостаточности, развитие двусторонней геморрагической пневмонии с формированием тонкостенной полости,

кровохарканьем, легочным кровотечением, развитием энцефалопатии вследствие церебрального васкулита.

Отмечен положительный эффект от лечения методом пульс-терапии циклофосфаном и преднизолоном с параллельным назначением этих препаратов внутрь. Одновременно использован метод плазмафереза и гемодиализа.

В настоящее время получена ремиссия в течении болезни, но терапия стероидами и цитостатиками продолжается в средних дозах.

В заключительном слове проф. Л. М. Клячкин подчеркнул большое значение полученных данных о влиянии курения на состояние иммунного статуса и антипротеазной защиты. Принципиально важными являются научные доказательства возможности обратного развития клинической симптоматики, улучшения или нормализации показателей ФВД, а также ряда иммунологических показателей.

Интересной особенностью представленного случая синдрома Гудпасчера является развитие у больного энцефалопатии, помимо обычно наблюдаемой легочной и почечной симптоматики. Большое впечатление оставляет также хороший терапевтический эффект, достигнутый авторами при проведении комплексной терапии, включающей пульс-терапию глюкокортикоидами и циклофосфаном в сочетании с плазмаферезом и гемодиализом.

Редактор И. В. Яшина
Корректор И. В. Яшина

Компьютерная верстка А. С. Василейский
Художественный редактор С. И. Седулина

Подписано в печать 29.11.94. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 8,22.
Усл. кр.-отт. 16,80. Тираж 1000. Заказ 737.

Всероссийское научное общество пульмонологов
Отпечатано АО «Рекламфильм»

Дитэк®

ФЕНОТЕРОЛ + ДНХГ

Антиастматическое средство с тройным действием

- противовоспалительное
- антиаллергическое
- бронхолитическое

Дитэк® применяется

- при аллергической астме и астме напряжения
- в молодом и среднем возрасте
- если пациент и бронхи особо чувствительны

**Берингер
Ингельхайм**



Берингер Ингельхайм Фарма Г.м.б.Х. Вена
Представительство в Москве
Земляковский проезд, 3

Телефон: 941 11 16, 941 29 98
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу

Беродуал®

ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИУМ

Функциональный синергизм
бета-симпатомиметиков и холинолитиков

Беродуал®

современный двухкомпонентный дозированный
аэрозоль для лечения:

- всех форм бронхиальной астмы
- хронического обструктивного бронхита
- эмфизематозного бронхита
- бронхолегочных заболеваний с
бронхоспастическим компонентом

**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