

ISSN 0869-0189

ТУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'93

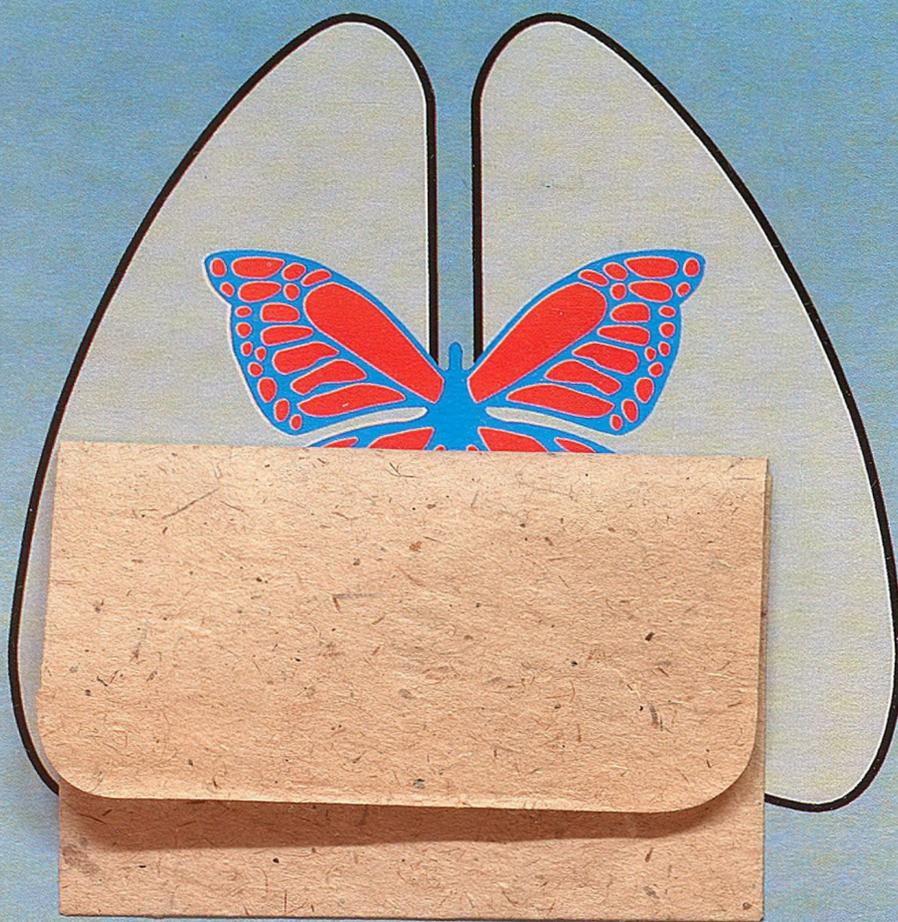
2
1748395



Ингакорт®

ФЛУНИЗОЛИД

Высокоэффективный кортикостероид для местной ингаляционной терапии обструктивных заболеваний дыхательных путей



Ингакорт® – хорошая эффективность

- подавляет воспаление слизистой бронхов
- снижает гиперреактивность
- облегчает течение астмы
- значительно снижает частоту приступов

**Boehringer
Ingelheim**



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

Телефон: 941 11 16, 94
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимс

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'93

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

Экстракорпоральные методы лечения

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А.Г.Чучалин — главный редактор
Б.Т.Величковский, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин, И.Г.Даниляк,
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора,
М.Н.Зубков, С.Ю.Каганов, Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов,
П.М.Котляров, В.Е.Ноников, А.А.Овчинников, С.Н.Орлов,
М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак,
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь,
П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев,
В.С.Щелкунов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» (Австрия)

Адрес редакции:

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

Зав. редакцией *Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ*

34
с-20

Госуд. Центр. Медицинская
Библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1748395



СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Хадарцев А.А. Медико-технологическая политика промышленных регионов 6

Оригинальные исследования

- Лесков В.П., Гуцин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия 10
- Степанян И.Э., Озерова Л.В., Шмелев Е.И. Результаты комплексного лечения больных альвеолитами с использованием гемафереза (по данным отдаленных наблюдений) 15
- Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Захаржевская Т.В. Некоторые аспекты патогенетической терапии аспириновой астмы 20
- Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А., Петраков Д.Ф., Воробьев П.А. Влияние плазмы больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких на фагоцитарную активность аутологичных нейтрофилов. (К вопросу обоснования применения плазмафереза при ХНЗЛ) 22
- Шмелев Е.И., Починова Е.Х., Сигаев А.Т., Серебряная Б.А. Легочная микроциркуляция у больных экзогенными аллергическими альвеолитами и возможности ее коррекции 25
- Алиева К.М., Татарский А.Р., Арсеньева Е.Н., Быкова Л.П., Круглый Б.И., Пинелис В.Г., Чучалин А.Г. Содержание фактора активации тромбоцитов в плазме крови больных бронхиальной астмой. Влияние тромбоцитафереза 29
- Татарский А.Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В., Алиева К.М. Изучение функционального статуса тромбоцитов у больных различными формами бронхиальной астмы 31
- Черняев А.Л., Воронина Л.М., Татарский А.Р., Алиева К.М. Электронно-микроскопическая характеристика тромбоцитов крови больных бронхиальной астмой при тромбоцитаферезе 38
- Балаболкин И.И., Белоусов Ю.Б., Ширяева И.С., Китарова Г.С., Холодов Л.Е. Терапевтическая эффективность и фармакокинетика теопека у детей с бронхиальной астмой 47
- Масуев К.А., Сиротин Е.А., Лимаренко Е.А. Двойное слепое исследование эффективности фосфолипидных липосом в лечении бронхообструктивного синдрома 51
- Юхимец В.А., Когосова Л.С. Клинико-иммунологические аспекты применения липина у больных неспецифическими заболеваниями легких 56
- Воронина Л.М., Черняев А.Л. Цитобактериоскопическая оценка воспаления в легких при хроническом бронхите 60
- Ландышев С.Ю. Микровязкость мембран эритроцитов у больных остroteкущей и затяжной пневмонией и ее коррекция фосфолипосомами 66
- Третяков А.В., Чучалин А.Г., Годяев М.Я., Татарский А.Р. Результаты применения вспомогательной высокочастотной вентиляции легких в комплексной терапии легочно-сердечной недостаточности у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких 70

Заметки из практики

- Ивашкин В.Т., Синопальников А.И., Будко А.А., Тартаковский И.С., Дмитриев Ю.К., Лыцарь Б.Н. «Изолированный плеврит» рецидивирующего течения как самостоятельный клинический вариант легионеллезной инфекции 73
- Мухарлямов Ф.Ю., Карнаушкина М.А., Гейне Д.В., Майнцева Е.В. Инфарктная пневмония как проявление сепсиса на фоне бактериального эндокардита трехстворчатого клапана 75

CONTENTS

Editorial column

Editorial

Khadartsev A.A. Medical technological policy in industrial regions 6

Original Studies

- Leskov V.P., Gushin I.S. Extracorporeal immune pharmacotherapy 10
- Stepanian I.E., Ozerova L.V., Shmelev E.I. Results of complex treatment in patients with alveolitis with hemapheresis use (the posterior observation data review) 15
- Didkovsky N.A., Treskunov V.K., Zakhardjevskiy T.V. Some aspects of pathogenic therapy of aspirinic asthma 20
- Dvoretzky L.I., Didkovsky N.A., Petrakov D.F., Vorobiev P.A. Influence of serum of patients with chronic nonspecific pulmonary diseases on the phagocytic activity of autologic neutrophils (Notes to the question of plasmapheresis use in CNPD) 22
- Shmelev E.I., Pochinova E.H., Sigaev A.T., Serebrianaya B.A. Influence of plasmapheresis on pulmonary microcirculation in patients with fibrosing alveolitis 25
- Alieva K.M., Tatarsky A.R., Arsenieva E.N., Bykova L.P., Kruglyi B.I., Pinelis V.G., Chuchalin A.G. The content of the trombocyte activation factor in serum of patients with bronchial asthma. The trombocytapheresis influence 29
- Tatarsky A.R., Emirova A.S., Bobkov E.V., Alieva K.M. The study of the functional status of trombocytes in patients with various forms of bronchial asthma 31
- Cherniajev A.L., Voronina L.M., Tatarsky A.R., Alieva K.M. The electronic microscopic characteristics of trombocytes in blood of patients with bronchial asthma during plasmapheresis 38
- Balabolkin I.I., Belousov Y.B., Shiriaeva I.S., Kitarova G.S., Kholodov L.E. The therapeutic efficacy and pharmacokinetics of theopeec in children with bronchial asthma 47
- Masujev K.A., Sirotnin E.A., Limarenko E.A. The double-blind study of the phospholipid liposome's effectivity in treatment of bronchoobstructive syndrome 51
- Yukhimetz V.A., Kogosova L.S. Clinical immunological aspects of lipine use in patients with nonspecific lung diseases 56
- Voronina L.M., Cherniajev A.L. Cytobacterioscopic estimation of inflammation in the lung during chronic bronchitis 60
- Landyshev S.Y. The microviscosity of erythrocyte membranes in patients with acute and prolonged pneumonia and its correction with phospholiposomes 66
- Tretjakov A.V., Chuchalin A.G., Godiajev M.J., Tatarsky A.R. Results of use of the sustained high-frequency ventilation of lungs during complex therapy of cardio-pulmonary insufficiency in patients with chronic nonspecific pulmonary diseases 70

Clinical notes

- Ivashkin V.T., Sinopalnikov A.I., Budko A.A., Tartakovsky I.S., Dmitriev Y.K., Lytsar B.N. «Isolated pleuritis» of the recidival currence as the original clinical variant of legionell infection 73
- Mukharliamov F.Y., Karnauzhkina M.A., Heine D.V., Maiantseva E.V. Infarctional pneumonia as the sepsis revelation on the background of bacterial endocarditis of the tricuspidal valve 75

Обзоры	79	Reviews
<i>Фарзтдинов К.М., Зарудий Ф.С.</i> Теофиллин и его производные		<i>Farztdinov K.M., Zarudiy F.S.</i> Theophylline and its derivatives
Лекции	86	Lectures
<i>Соловьева И.П.</i> Классификация туберкулеза и типовые признаки его основных клинико-анатомических форм		<i>Solovieva I.P.</i> The tuberculosis classification and typical signs of its clinicoanatomical forms
Юбилейные даты	93	Anniversaries
К 70 летию профессора В.П.Сильвестрова		Silvestrov V.P. The 70-th anniversary of birth
Новое о лекарственных препаратах — фирма «ФАЙСОНС»	94	New data of pharmacological products. FISONS firm.

НА ОБЛОЖКЕ

ЧУДО ГЕОРГИЯ О ЗМИЕ

Начало XV века. Новгородская школа.

Доска, яичная темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской Галереи.

ГЕОРГИЙ ПОБЕДОНОСЕЦ — христианский святой, великомученик. Согласно христианскому преданию, уроженец Каппадокии, принадлежавший к местной знати и дослужившийся до высокого военного чина. Замучен в 303 году, во время гонения на христиан при императоре Диоклетиане. Культ св. Георгия включает в себя также ряд фольклорных мотивов, в частности, мотив змеборчества. Описание чуда Георгия о змие встречается уже в ранневизантийской житейной литературе.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

В последние 15 лет в клинической практике широкое применение получили экстракорпоральные методы лечения, спектр которых сегодня внушительный: плазмаферез, лимфоцитаферез, эритроцитаферез, тромбоцитаферез, гемосорбция, лимфосорбция, иммуносорбция.

Эти методы способны качественно изменять течение ряда гематологических заболеваний, болезней, в основе которых лежат иммунопатологические процессы, такие как системные заболевания соединительной ткани, нефрологические болезни.

Перечисленные экстракорпоральные методы нашли также свое место в лечении заболеваний органов дыхания. Так, плазмаферез применяется в лечении респираторного дистресс-синдрома, тяжелой деструктивной пневмонии. Особенно эффективен плазмаферез в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулинов, свежезамороженной донорской плазмы.

Перспективным направлением является дифференцированное применение экстракорпоральных методов в лечебных программах бронхиальной астмы. Плазмаферез и гемосорбция оказывают активное лечебное воздействие на астму тяжелого течения и позволяют значительно повышать чувствительность больных к лекарственным препаратам, снижать объем проводимой лекарственной терапии (симпатомиметики, глюкокортикоидные гормоны, ксантины). Чрезвычайно перспективным оказалось сочетанное применение гемосорбции и плазмафереза с терапией ударными, сверхбольшими дозами глюкокортикоидных гормонов — пульс-терапия метилпреднизолоном, позволяющее быстро выводить больных из острой дыхательной недостаточности, нивелировать воздействие глюкокортикоидных гормонов на состояние гипоталамо-надпочечниковой системы, количество глюкокортикоидных рецепторов, контролировать ресинтез циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов класса Е.

Тромбоцит- и лимфоцитаферез способны восстанавливать функциональные и морфологические характеристики циркулирующих иммунных пулов, активно участвующих в патогенезе некоторых вариантов бронхиальной астмы. Тромбоцитаферез нашел применение в лечении аспириновой формы. Хорошо известно, что эта форма астмы крайне трудно поддается традиционным методам лечения. Значительно повышается частота успешно проведенных в постпроцедурном периоде курсов десенситизации аспирином, повышается чувствительность к мембранстабилизирующим препаратам.

В настоящий момент в клинической практике активно изучаются возможности применения специфической моноклональной анти-IgE- плазмоиммуносорбции — метода, позволяющего активно извлекать из кровяного русла циркулирующий специфический иммуноглобулин класса Е. Полученные результаты позволяют считать этот метод высокоэффективным в лечении бронхиальной астмы на этапе, когда решающее значение в ее патогенезе принадлежит аллергоспецифическому иммуноглобулину Е.

Таким образом, широкое применение различных по патогенетической направленности экстракорпоральных методов лечения значительно расширило возможности повышения эффективности помощи больным, страдающим тяжелыми формами бронхиальной астмы.

В этом номере журнала Вы сумеете ознакомиться с опытом клинического применения экстракорпоральных методов лечения в пульмонологической практике.

Главный редактор журнала
Академик РАМН профессор

А.Г. Чучалин

Доцент РГМУ к.м.н.

А.Р. Татарский

А.А.Хадарцев

МЕДИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПОЛИТИКА ПРОМЫШЛЕННЫХ РЕГИОНОВ

Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий
Минздрава Российской Федерации, г.Тула

При анализе концепции научно-технологической политики, составной частью которой является медико-технологическая политика (МТП), в нынешней России можно констатировать утрату ведущих позиций в некоторых направлениях фундаментальной и прикладной науки, снижение эффективности научных исследований, качества подготовки научных кадров и их утечку, падение изобретательской активности и престижности науки.

Это связано с отсутствием законодательного обеспечения, с экономическим кризисом и хаотичной реорганизацией административных структур. Остается низкой мобильность научного потенциала, замедлена реакция на потребности науки и общества, высок уровень монополизации, имеющей ведомственную поддержку. Почти 50% научных работников заняты в области технических наук, в основном по оборонной тематике, имея в своем распоряжении материально-финансовые и трудовые ресурсы, которые в последние годы резко сократились. Территории государственных, в том числе оборонных НИИ и КБ, поглощаются частными коммерческими торгово-посредническими структурами, сворачиваются научные исследования, опытные научные работники переквалифицируются на материально выгодные специальности.

Если в 1990 году информационное обеспечение отечественных ученых было в 100 раз ниже, чем в США, то в текущем году, согласно прогнозам, оно может оказаться ниже в 1000 раз. Фондовооруженность специалистов промышленности России в 2,5 раза больше, чем научных работников, а в США же, наоборот, в науке она выше в 1,7 раза, чем в промышленности. К тому же потребность наших ученых в научных приборах удовлетворяется лишь на 10—20% [2].

Уменьшаются государственные затраты на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР), снижается государственный спрос на высокотехнологичную продукцию. Распад отечественной науки может приобрести обвальный характер и ее непоправимое отставание станет реальным фактом.

Однако в настоящее время намечается (пока, правда, теоретически) переход к государственному стимулированию научных и технологических инноваций по приоритетным направлениям, которые ориентируются на конечные социальные цели. В области медицины — программы повышения продолжитель-

ности и качества жизни с разработкой соответствующих медицинских технологий, технологий изготовления лекарственных веществ, приборов и устройств, программы информатизации, фундаментальных исследований, экологические программы.

В понятие медицинской технологии вкладывается весь комплекс технических устройств (приборов, машин, аппаратов), реализующих задачи оптимизации процессов управления здравоохранением, диагностикой, лечением, реабилитацией и предупреждением заболеваний на основе системы знаний, навыков и искусства. Это — и сопутствующие технические, кадровые, информационные ресурсы, и система социально-экономических последствий, включая экологические, поскольку технологии реализуются в определенной природной и социальной среде.

Медицинские технологии относятся к наукоемким, поскольку объектом изучения и воздействия является крайне сложная и малоизученная биологическая система — человек, взаимодействие с которой должно опираться на революционные достижения фундаментальной науки.

МТП, особенно в промышленных регионах, должна, по нашему мнению, формироваться по следующим принципам:

1. Анализ медико-экологической обстановки,
2. Изучение возможностей научно-промышленного комплекса применительно к потребностям медицины,
3. Создание инфраструктуры медико-промышленного комплекса,
4. Развитие и планирование медицинской науки с формированием программ новых медицинских технологий и конкретных медико-технических разработок,
5. Реализация программ, их внедрение, обучение специалистов,
6. Изучение эффективности с принятием управленческих решений.

При анализе медико-экологической ситуации в Тульской области обращает внимание критический уровень влияния антропогенной нагрузки на окружающую среду за счет сочетанного воздействия техногенных загрязнений и последствий аварии на ЧАЭС. Так, водоемы за год аккумулируют около 600 тысяч тонн вредных веществ, а в атмосферу их выбрасывается за счет автотранспорта и деятельности промышленных предприятий примерно 1 млн. тонн в год. Загрязнение подземных вод промышленными отхода-

ми, ядохимикатами, минеральными удобрениями привело к тому, что в 1991 г. по химическим показателям питьевая вода в 17% контрольных проб не соответствовала нормативам. В 3,4% проб продуктов питания выявлены остаточные количества ядохимикатов, в продукции растениеводства — в 10%. Пестицидная нагрузка превышает 1—1,2 кг/га по ряду районов. Только на 30% выбрасываемых вредных веществ имеются предельно допустимые концентрации. Последствия аварии на ЧАЭС воздействуют на 50% населения, поскольку 18 из 3 районов области подверглись радиоактивному загрязнению. В городах области 60% обследованных улиц по шуму не соответствуют нормативным требованиям. Дополнительное воздействие на человека оказывают также электромагнитное излучение и вибрация.

Такое положение отразилось на демографической ситуации в области. Смертность за последние годы выросла с 11,2 до 15,7 на 1 тыс. населения (в России — 11,4), снизилась рождаемость с 12,4 до 8,2 на 1 тыс., являясь самой низкой в России. Естественный прирост с $\pm 1,2$ на 1 тыс. населения упал до $\pm 7,5$ на 1 тыс., причем естественная убыль населения за последние годы приняла устойчивую отрицательную тенденцию. В области самая высокая в России онкологическая заболеваемость, в частности раком трахеи, бронхов, легких. Растет как общая, так и по отдельным группам болезней заболеваемость: хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, язвенной и желчнокаменной болезнью. Ухудшается здоровье женщин, новорожденных, детей всех возрастных групп. За последние 3 года выросло число анемий у беременных на 43%, токсокозов на 28,5%, врожденные аномалии у детей выросли с 17,3 до 25,6 на 1 тыс. Процент нормальных родов снизился с 42,7 до 32,5. Обеспеченность акушерских стационаров аппаратурой для выхаживания недоношенных детей составляет 19,2% от потребности, а недоношенными рождается 6,3%. При этом смертность среди доношенных составляет 5,1 на 1 тыс., а среди недоношенных 132 на 1 тыс. Следствием снижения иммунитета является рост числа инфекционных заболеваний. Увеличиваются потери по временной нетрудоспособности в случаях и днях в ряде отраслей промышленности.

Являясь составной частью МТП, развитие и планирование медицинской науки зависят от постоянного дефицита информации о предстоящих изменениях экономики страны в целом, от воздействия многих случайных факторов. Тем самым закономерности развития этой проблемы, как объекта управления, носят вероятностный стохастический характер. Поэтому при формировании МТП необходимо использование компьютерных экспертных технологий (КЭТ), позволяющих интегрировать мнения экспертов и на их основе определять критерии оценки актуальности тех или иных научных исследований, их соответствие зарубежным аналогам, приоритетность конкурирующих исследований [3].

Использование КЭТ является важным и при реализации программ, изучении их эффективности, даче краткосрочных и долгосрочных прогнозов.

Поскольку создание КЭТ является самостоятельной научной разработкой, требующей времени и средств, в условиях их дефицита при формировании

МТП Тульской области были определены следующие приоритеты:

1. Медицинские технологии, способствующие повышению уровня предупредительных мероприятий, диагностики, лечения и реабилитации детей и взрослых, проживающих на контролируемых после аварии на ЧАЭС территориях, включая КЭТ, приборы и устройства массового назначения,

2. Отдельные направления фундаментальных научных исследований.

Согласно приоритетам были выделены направления:

1.1 ИНФОРМАТИЗАЦИЯ [1]

1.1.1 Разработка блоков КЭТ

1.1.2 Создание единой компьютерной сети здравоохранения области на базе интеграции и расширения локальных сетей для управления здравоохранением, экомониторинга, действий в чрезвычайных ситуациях.

1.1.3 Разработка многофункциональной оперативной информационной системы для компьютерного мониторинга по радиоканалу.

1.1.4 Исследование методами многомерной статистики демографической ситуации в контролируемых зонах с созданием метода интегрированной с медицинскими данными динамической информации.

1.1.5 Разработка программ прогнозирования медицинских последствий при авариях, катастрофах, особо опасных заболеваниях и мерах по их ликвидации в сочетании с блоками обучения и тест-контроля.

1.2 ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

1.2.1 Разработка диагностического метода дистанционного сканирования организма на основе эффекта индуцированного фазового перехода.

1.2.2 Технология комплексной стимуляции иммунитета в условиях повышенного техногенного загрязнения окружающей среды совместным действием приборно-программно-регулируемого воздействия электромагнитного в миллиметровом диапазоне (ЭМИ мм) и лазерного излучения.

1.2.3 Разработка метода направленного дистантного воздействия на химические реакции в организме при введении лекарственных веществ.

1.2.4 Создание устройства и обоснование способа сканирования внутренних сред организма одновременным воздействием ЭМИ мм диапазона и ультразвука с компьютерным синтезом и анализом изображения.

1.2.5 Технология лечения рака легких воздействием высокоэнергетического ЭМИ мм диапазона на Fe-содержащие альбумины и другие вводимые извне среды с хирургическим обеспечением необходимого теплообмена в легких.

1.2.6 Разработка способа формирования искусственных стабильных функциональных связей для противоневротической терапии лиц контролируемых территорий.

1.2.7 Создание видеопроцессора для УЗ-диагностики с системой распознавания образов.

1.2.8 Разработка технологии получения препаратов с заданными свойствами для внутрикостной имплантации и лечения парадонтоза.

1.2.9 Создание диагностических средств тотального анализа социально-психологических процессов сре-

ди контингента, проживающего в контролируемых зонах.

1.3 ТЕХНОЛОГИИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

1.3.1 Компьютерное конструирование новых лекарственных веществ с заданными свойствами.

1.3.2 Разработка транскутанного введения лекарственных веществ на основе пленочных технологий.

1.4 СРЕДСТВА МАССОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1.4.1 Устройства и способ для экологически чистого распыления лекарственных веществ, иммуномодуляторов, бактериофагов и др.

1.4.2 Способ и устройства для контролируемой тренировки дыхательной мускулатуры.

1.4.3 Создание портативного прибора для диагностики нарушения функции внешнего дыхания по пяти параметрам.

1.4.4 Создание передвижного лечебно-диагностического комплекса, адаптированного к любым видам транспорта.

1.5 МОНИТОРИНГ

1.5.1 Создание автоматизированных средств контроля загрязнения окружающей среды на базе единой компьютерной сети здравоохранения.

1.5.2 Адаптация системы холтеровского мониторинга к компьютерной сети здравоохранения.

Анализ состояния научно-промышленного комплекса позволил выявить возможность использования потенциала незанятых тематическими разработками отраслевых НИИ и КБ, обладающих определенной материально-технической базой и инженерными кадрами, загруженными всего на 14%. Определена группа заводов с незагруженными производственными площадями, на которых без особой переоснастки можно начать производство медицинской аппаратуры.

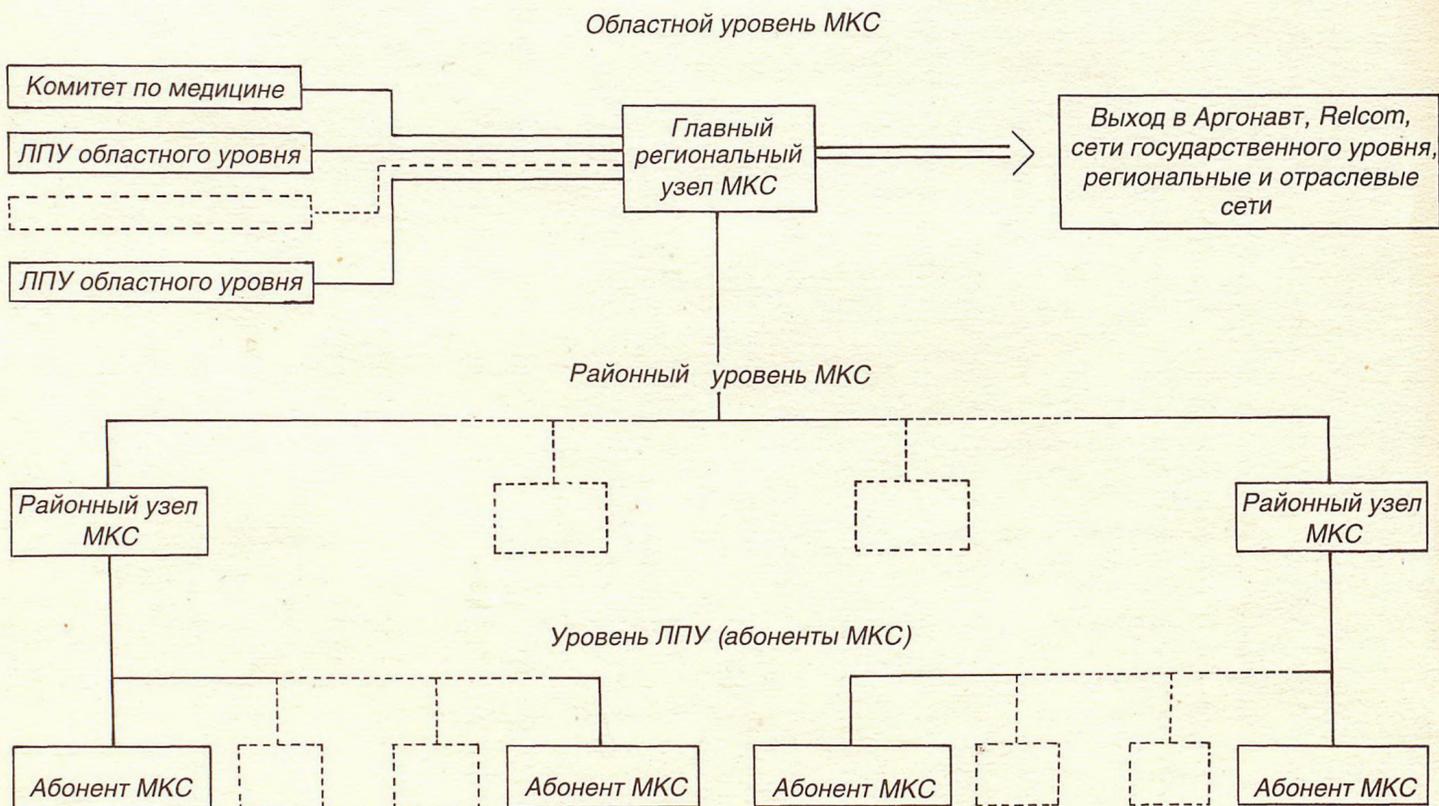
Образован медико-технический Совет области, включающий представителей Комитета по медицине, Департамента промышленности, ученых Тульского технического университета, представителей медицинской науки, с целью координации научных исследований и разработки МТП. Этим Советом с участием ВНИИ медицинской техники составлена соответствующая программа, в которой определены разработки, сроки их выполнения, вопросы финансирования, предприятия, готовые к выпуску малых и больших серий приборов и устройств медицинского назначения.

Первоочередная задача — это организация единого информационного пространства достаточного объема, в котором будут реализовываться все основные направления МТП.

Разработана идеология и частично подготовлена материально-техническая база единой медицинской компьютерной сети области.

Для обеспечения специалистами в области медицинских технологий в 1992 г. на базе Тульского технического университета открыта подготовка по специальности 19.05 — биотехнические и медицинс-

Иерархическая структура медицинской компьютерной сети Тульской области



кие аппараты и системы, начата перепрофилизация по этой специальности студентов 5-го курса с целью скорейшего формирования медико-технических конструкторских групп.

Через вновь организованный Институт новых медицинских технологий МЗ РФ в реализации программы медико-технических исследований примут участие: НИИ биологической и медицинской химии, НИИ пульмонологии МЗ РФ, НИИ трансплантологии и искусственных органов РАМН, Московская медицинская академия, Московский медицинский университет.

В Туле — это государственные учреждения: компьютерный центр здравоохранения Тульской области, Тульский государственный технический университет, ВНИПИМ, НПО «Точность», ЦКБА, ОКБА, ПО «Сплав», «Арсенал», ПО «Тульский патронный завод», КРЭМЗ, БЗТХИ, областная больница, диагностический центр.

Активно вовлекаются малые предприятия и акционерные общества: АО «Лидар», МП «Пульмотех», АО «Тульский центр электронной техники», ОКБ «Химволокно», фирмы «Стрела—Римпет», «Коммерсант», «Простор», МП «Альфа—прибор», АО «Мал», АО «Синтест», АО «Медтест», МП «Тульская индустрия LTD», МП «Медприбор», ТОО предприятие «Ливада», АО «Фармбытхим», АО «Асга», АО «Эликон».

Таким образом, определена 3-уровневая система организации базы осуществления МПТ: фундаментальные исследования сосредоточатся в основном в крупных государственных НИИ и ВУЗах,

прикладные разработки осуществляются на уровне предприятий мелкого и среднего бизнеса, но обладающих достаточным научно-практическим потенциалом, а реализация опытных образцов, малосерийного и серийного производства — на предприятиях оборонной промышленности, КБ которых при возможности смогут принять участие в научных разработках любого уровня.

НИИ новых медицинских технологий МЗ РФ, кроме работ по основной тематике, должен будет обеспечить определенные льготы и сервисное обслуживание предприятий мелкого и среднего бизнеса, принимающих участие в медико-технических разработках (налоговые льготы, патентную проработку и пр.), что будет способствовать формированию устойчивых творческих коллективов. В то же время привлечение к научной деятельности в области медицинских технологий широких врачебных масс позволит обеспечить практическое внедрение и совершенствование этих технологий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Концепция информатизации здравоохранения России. — МЗ РФ. М. — 1992. — 32 С.
2. Концепция научно-технологической политики Российской Федерации (проект). — Радикал. 1992. — № 12.
3. *Остапюк С. Ф., Мартынов В. Л., Потапова К. П.* Компьютерные экспертные технологии в планировании и управлении здравоохранением. — Здравоохранение Российской Федерации. — 1992. № 10. — С. 7 — 9.

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК [615.37+615.2].032

В.П.Лесков, И.С.Гущин

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Институт иммунологии Минздрава РФ

EXTRACORPORAL IMMUNE PHARMACOTHERAPY

V.P.Leskov, I.S.Gushin

Summary

Extracorporeal immunopharmacotherapy is a cellular engineer immunocorrection mode allowing to use pharmacologically activated ex corpora cells-regulators of the immune system and corticodistant mediators produces. This way is carried out technically by following manner: leucocytes are extracted from blood with the fractionator and are incubated in the drug solution during some hours, then are washed and reinfused to a patient. This method allows to evacuate a part of lymphocytes from the action media of suppressor factors and after their activation with drugs to use for the functional activity reparation of the patient immunity. This way provides the sharp reparation of the decreased parameters of the immunity activity up to normal values. In the study, the experimental basing and results of its clinical trials on models of heavy atopic syndrome, Liell's syndrome, and atopic bronchial asthma treatment.

Резюме

Экстракорпоральная иммунофармакотерапия представляет собой клеточно-инженерный способ иммунокоррекции, позволяющий использовать с целью лечения активированные вне организма (экстракорпорально) фармакологическими препаратами клетки-регуляторы иммунной системы, продуценты кортикодистантных медиаторов. Технически этот прием выполняется следующим образом: с помощью фракционатора клеток крови получают лейкоциты, обрабатывают их лекарственным препаратом (несколько часов), отмывают и реинфузируют пациенту. Метод позволяет вывести часть лимфоцитов из-под действия эндогенных супрессорных факторов и после их активации лекарственными препаратами использовать для восстановления функциональной активности иммунной системы больного. Этот прием обеспечивает быстрое (в течение 1—3 суток) восстановление до нормы значительно сниженных показателей активности иммунитета. В работе приведено экспериментальное обоснование метода и результаты его клинических испытаний на примере лечения тяжелого атопического синдрома, синдрома Лайела, атопической бронхиальной астмы.

Ожоги, обширные травмы сопровождаются развитием иммунодефицита в результате угнетающего действия на иммунную систему всасывающихся из очага воспаления продуктов распада тканей и микроорганизмов [38,43,47,54]. Существенный вклад эндоинтоксикация вносит и в развитие иммунодефицитов при обширных пневмониях затяжного течения, вялотекущих обострениях хронического бронхита, вялотекущем перитоните, сепсисе, флегмонах и т.д. [5,12,14,34,35,40,42]. Иммуносупрессия может быть обусловлена накоплением в сыворотке липопротеинов низкой и очень низкой плотности, белков острой фазы воспаления, иммунных комплексов, антипротеаз, С-реактивного белка и т.д. [44,46,47,49,52]. Угнетают иммунную систему и продукты метаболизма антибиотиков, противовоспалительные препараты [13,34]. Эндогенные супрессорные факторы, обуславливающие недостаточность иммунной системы, могут послужить

причиной затяжного течения болезней, снизить эффективность проводимой терапии, повысить чувствительность к другим инфекционным агентам [34,40]. Поэтому мероприятия, направленные на восстановление функциональной полноценности иммунитета, являются важной составной частью лечения многих заболеваний, сопровождающихся развитием обширного воспаления.

Механизмы развития иммунодефицита при обширных воспалениях побуждают ко все более широкому использованию экстракорпоральных методов, направленных на снижение концентрации иммуносупрессорных субстанций в сыворотке. К таким методам относятся гемо-, плазмасорбция, плазмаферез. Использование этих методов зачастую приводит к увеличению иммунокомпетентности [27,28,41]. Сочетание экстракорпоральных методов очистки крови с иммуномодуляторами способно восстановить иммунокомпе-

тентность и привести к существенному улучшению клинического состояния. Однако очевидно, что для достижения значительного и постоянного снижения уровня иммуносупрессивных веществ в сыворотке необходимо проведение нескольких процедур, что значительно отодвигает наступление стабильного эффекта. Кроме того, при указанных клинических ситуациях сохраняется необходимость поддерживать высокую концентрацию антибиотиков, противовоспалительных препаратов, препятствующих активации иммунокомпетентных клеток. Полностью вывести иммуноциты из-под действия супрессорных факторов и значительно сократить время наступления эффекта иммунокоррекции позволяет метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ). Суть метода заключается в следующем. С помощью приемов цитафереза часть лейкоцитов, обогащенную лимфоцитами, выводят из кровотока и в условиях *in vitro* обрабатывают лекарственным препаратом, активирующим клетки — регуляторы иммунной системы, отмывают и реинфузируют пациенту [6].

Из приведенного описания видно, что в основе метода лежит известный прием адаптивного переноса, который в лечебной практике применялся для адаптивной иммунотерапии опухолей (АИТ) [1,2,55]. Основанием для использования АИТ в терапии онкологических заболеваний послужили эксперименты, в которых показано, что стимуляция лимфоидных клеток митогенами или интерлейкином-2 (ИЛ-2) в течение 2—7 суток приводит к накоплению в культуре клеток-киллеров, лизирующих опухолевые клетки [45,55]. Введение таких клеток человеку в некоторых случаях приводило к рассасыванию опухолей [2,55].

Основанием для ЭИФТ послужили эксперименты, в которых было показано, что иммуностимулятор диуцифон [3,4] вызывает накопление клеток-регуляторов продуцентов ИЛ-2 [7,20,22] — одного из центральных медиаторов иммунной системы, выделяемого Т-клетками [30]. ИЛ-2 участвует в регуляции иммунного ответа, стимулируя пролиферацию Т-хелперов и Т-супрессоров, поддерживает размножение и способствует дифференцировке Т-киллеров, усиливает активность ЕК-клеток, способен непосредственно поддерживать рост и дифференцировку В-лимфоцитов [30].

Ключевая роль ИЛ-2 в регуляции иммунного ответа, широкий спектр его биологического действия свидетельствовали о перспективности применения этого медиатора для иммунокоррекции. Однако ИЛ-2 является медиатором короткодистантного типа действия, период его полувыведения у человека составляет 7 минут [53] и для поддержания постоянной действенной концентрации в организме требуется введение больших количеств этого препарата. Введение же высоких доз ИЛ-2 приводит к таким осложнениям, как повышение температуры, артралгии, миалгии, головная боль, развитие угрожающих жизни отеков, повреждение сосудистого эндотелия [53]. Поэтому непосредственное введение ИЛ-2 нашло применение в основном в практике лечения тяжелых онкологических заболеваний [53]. Использование клеток-регуляторов, продуцирующих ИЛ-2, позволяло надеяться, что при введении активированных диуцифоном клеток *in vivo* в местах их скопления будет создаваться высокая и постоянная локальная концентрация медиатора и это окажет существенное влияние на активность иммунной системы. Это предположение подра-

зумевало, что принципиальным для дальнейшего использования клеток, стимулированных диуцифоном, в методе ЭИФТ будет вопрос о возможности активации ими иммунной системы при введении *in vivo*. Для решения этого вопроса клетки селезенки мышей, обработанные диуцифоном в концентрации 10—100 мкг/мл при 37°C в течение трех часов, т.е. в условиях, вызывающих индукцию клеток-регуляторов продуцентов ИЛ-2, вводили в относительно небольшом количестве (5×10^6) внутривенно сингенным мышам и оценивали величину иммунного ответа на эритроциты барана [21]. В параллельных опытах вводили клетки, обработанные традиционным индуктором клеток-продуцентов ИЛ-2 конканавалином А, ничем не обработанные клетки, клетки, обработанные фитогемагглютинином, левамизолом. Обработку последними препаратами проводили в условиях, не способствующих накоплению клеток-продуцентов ИЛ-2. Показали, что клетки селезенки, обработанные диуцифоном, увеличивали иммунный ответ в 5—10 раз по сравнению с контролем и в 3—5 раз по сравнению с ответом при введении клеток селезенки, инкубированных без препаратов. Введение клеток селезенки, обработанных конканавалином А, также вызывало существенное усиление иммунного ответа. Введение клеток, обработанных ФГА или левамизолом, не вызывало повышения иммунного ответа по сравнению с ответом, полученным при введении инкубированных без препаратов клеток селезенки [21]. Было также показано, что клетки селезенки, обработанные диуцифоном в течение интервала времени, недостаточного для продукции ИЛ-2 этими клетками, не вызывают существенного повышения иммунного ответа (неопубликованные материалы; получены совместно с В.М.Писаревым). Таким образом, увеличение иммунного ответа вызывают клетки, обработанные диуцифоном или конканавалином А в условиях, приводящих к продукции ИЛ-2. Поэтому в дальнейших экспериментах по исследованию влияния клеток-регуляторов на пролиферацию мононуклеарных клеток (МНК) человека *in vitro* использовали клетки-усилители (продуценты ИЛ-2), индуцированные этими препаратами. Показали, что активированные конканавалином А клетки способны вовлекать в пролиферацию интактные свежесделанные лимфоциты [25]. Обработанные диуцифоном лимфоциты не вовлекают в пролиферацию интактные лимфоциты, но так же как и клетки, обработанные конканавалином А, усиливают пролиферацию тест-культуры в ответ на ФГА. Эти данные свидетельствовали о том, что клетки, активированные митогеном или другими агентами, вызывающими пролиферацию, способны вызвать размножение не вовлеченных в иммунный ответ клеток, т.е. действие их менее прицельно и существует опасность того, что они могут вызвать неуправляемую пролиферацию иммуноцитов, стимулировать размножение запрещенных клонов, приведя тем самым к аутоиммунным реакциям.

В последние годы установлено, что существует не только растворимая, но и мембранассоциированная форма ИЛ-2. Клетки, несущие этот медиатор, усиливают пролиферативный ответ [51]. С помощью ряда экспериментальных приемов удалось показать, что активность стимулированных диуцифоном клеток обусловлена в значительной степени этой формой медиатора, а не только растворимым ИЛ-2 [32]. Более того,

стимулированные *in vitro* клетки-усилители иммуногенеза, несущие ИЛ-2 на мембране и фиксированные глютаральдегидом, подавляющим высвобождение медиаторов, усиливали иммунный ответ при введении их *in vivo* [29]. Можно полагать, что усиление иммунного ответа связано с короткодистантными взаимодействиями клеток-регуляторов с клетками акцепторами [26].

Таким образом, было показано, что введение *in vivo* клеток-регуляторов продуцентов ИЛ-2 приводит к усилению иммунного ответа. Активированные диуцифоном иммуноциты не вовлекают в пролиферацию интактные лимфоциты.

Во всех описанных выше экспериментах клетки-регуляторы вводили нормальным здоровым животным. Поэтому оставалось неясным, сохраняют ли клетки-регуляторы свою активность в организме, насыщенном противовоспалительными препаратами с иммуносупрессивным действием, в условиях эндоинтоксикации. Мы исследовали активность обработанных диуцифоном лимфоцитов при добавлении их в культуру, содержащую преднизолон в концентрации, обладающей иммуносупрессивным действием. Показали, что преднизолон в концентрации от 0,5 до 2,5 мкг/мл существенно подавляет пролиферацию тест-культуры лимфоцитов человека в ответ на ФГА. Добавление к тест-культуре 10% клеток, стимулированных диуцифоном, значительно снижало супрессивное действие преднизолона. (Неопубликованные данные. Получены совместно с Н.С.Прозоровским). Действие клеток-регуляторов, активированных диуцифоном в условиях эндоинтоксикации *in vivo*, было оценено на модели иммунодефицита, в развитии которого эндоинтоксикация играет одну из ведущих ролей — моделей ожоговой болезни. Клетки селезенки, обработанные диуцифоном, инъецировали внутривенно сингенным мышам с ожогом 30% поверхности кожи, инфицированной синегнойной палочкой. Показали, что введение таких клеток увеличивало выживаемость мышей с 69 до 94% и приводило к повышению пролиферативного ответа клеток селезенки на субоптимальные дозы митогена и ИЛ-2. Срок заживления раны сокращался в 1,5 раза. Не обработанные диуцифоном клетки не обладали подобным действием [33]. Таким образом, клетки-регуляторы, активированные диуцифоном, сохраняют свою активность и в условиях иммунодепрессивного действия преднизолона, и в условиях эндоинтоксикации.

Были подобраны оптимальные условия индукции диуцифоном клеток-регуляторов: температура, длительность инкубации, концентрация препарата [31], и метод ЭИФТ предложен для клинических испытаний [8,9,23,24].

При подборе групп больных для клинических испытаний мы исходили из следующих соображений: наличие иммунодефицита, обусловленного эндоинтоксикацией или усугубляющегося необходимостью введения препаратов с иммунодепрессивным действием, в первую очередь, преднизолона; возможность эффективного контроля за течением болезни, а также неэффективность традиционных терапевтических приемов. Этим требованиям в нашей клинике удовлетворяли тяжелый атопический синдром (ТАС) и синдром Лайелла.

ТАС представляет собой сочетание распространенного атопического дерматита тяжелого течения, атопической бронхиальной астмы или иных проявлений атопии и рецидивирующей пиодермии. Сочетание

атопического дерматита и пиодермии крайне затрудняет лечение больных ТАС. Это связано с тем, что распространенность дерматита, тяжесть заболевания требуют применения глюкокортикостероидов, которые обостряют течение пиодермии. В свою очередь пиодермия и применяемая антибактериальная терапия зачастую вызывают обострение дерматита, что требует применения глюкокортикостероидов. Клиническое течение ТАС с частыми рецидивами пиодермии и очагами хронической инфекции позволяет предположить, что у этих больных имеется сочетание иммунодефицита и аллергии. Это подтверждается и снижением у больных числа СД-3⁺ положительных Т-клеток.

Была отобрана группа из 15 больных в возрасте 18—29 лет с ТАС, у которых болезнь характеризуется обострением кожного процесса с проявлением экзематизации, инфильтрации, лихенизации, с диффузными высыпаниями папулезно-везикулезного характера, сопровождающегося пиодермией, резистентной к антибактериальной терапии. Для больных было характерно тяжелое течение пиодермии, распространение процесса на большую поверхность кожи, лихорадка, увеличение региональных лимфатических узлов. Пиодермия носила поверхностный характер, редко у больных встречался фурункулез или абсцессы на коже. При аллергологическом обследовании выявили повышенную чувствительность к бытовым, эпидермальным, пылевым и пищевым аллергенам. У всех больных отмечался высокий уровень IgE — от 2000 до 18 000 КЕ/л. Последнее позволяло предположить, что у больных существенно нарушено соотношение ТН1- и ТН2-клеток.

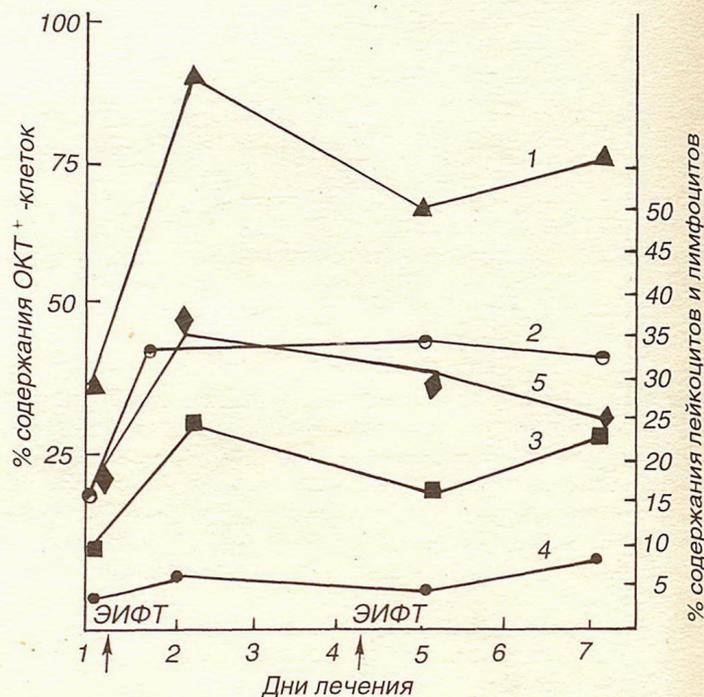


Рис. 1. Динамика изменения содержания в периферической крови больного с синдромом Лайелла Т4, Т8, Т11-клеток после проведения ЭИФТ с диуцифоном.

По оси абсцисс — сутки после начала наблюдения. Стрелками отмечены дни проведения ЭИФТ.
По оси ординат — процентное содержание Т4, Т8, Т11-клеток среди лимфоцитов периферической крови. 1 — ОКТ11⁺-клеток, 2 — ОКТ4⁺-клеток, 3 — ОКТ8⁺-клеток, 4 — лейкоциты, 5 — лимфоциты.

Процедуры проводили на аппарате ИВМ—2997. Выделенные лейкоциты обрабатывали диуцифоном в концентрации 25—100 мкг/мл и инкубировали три часа при 37°C, трижды отмывали и реинфузировали пациенту в количестве $1,5-5 \cdot 10^9$ клеток. Каждому больному проводили 1—3 процедуры. Эффективность ЭИФТ на течение пиодермии, атопического дерматита и респираторных проявлений оценивали по 4-балльной шкале. Эффективность процедуры у больных в отношении пиодермии составила в среднем $3,7 \pm 0,3$ балла, в отношении атопического дерматита $2,6 \pm 0,4$ и в отношении респираторных проявлений $1,3 \pm 0,4$ балла. Ни у одного больного не было зарегистрировано негативного действия ЭИФТ на какие-либо из указанных проявлений заболевания. Длительность ремиссии у большинства больных составила 3—5 лет (срок наблюдения). Через 7—10 дней после ЭИФТ увеличивалось процентное содержание лимфоцитов, ЕАС-РОК. Отмечена тенденция к увеличению Е-РОК. Через 1—3 месяца после проведения процедур отмечено достоверное снижение уровня общего IgE [10,36,37].

Синдром Лайелла представляет собой самый тяжелый вариант течения лекарственной аллергии и характеризуется прежде всего распространенным эпидермальным некролизом с образованием множественных сливных булл с серозно-геморрагическим содержимым, язвенно-некротическим поражением слизистых оболочек. Тяжесть заболевания и, прежде всего, присоединения гнойной инфекции, ведущей к гибели больного (смертность достигает 70%), обусловлена развитием иммунодефицита на фоне интоксикации и применения массивной терапии глюкокортикостероидами. (См. рис. 1). В этих условиях наиболее приемлемым способом иммуномодуляции представлялась ЭИФТ, исключая влияние на процессы активации клеток-регуляторов эндотоксинов и преднизолона. ЭИФТ клетками, обработанными диуцифоном, была проведена 6 больным с синдромом Лайелла. Количество процедур было индивидуальным и колебалось от 1 до 3 в зависимости от клинической картины заболевания. У 5 из 6 больных проведение процедур позволило полностью купировать развитие гнойного процесса, а у двух из них дальнейшее лечение проходило даже без антибактериальной терапии. На фоне ЭИФТ у больных в течение суток нормализовались сниженные ранее в 2—4 раза показатели количества Т-клеток [17,18,19].

Таким образом, ЭИФТ клетками-регуляторами, активированными диуцифоном, не вызывает заметных осложнений, быстро и эффективно стимулирует иммунную систему, обладает выраженной клинической эффективностью при заболеваниях, существенную роль в патогенезе которых играет иммунодефицит, обусловленный эндосупрессорными факторами различного происхождения.

К преимуществам этого метода относятся:

возможность полного выведения клеток из-под действия эндогенных супрессорных факторов, препятствующих активации клеток *in vivo*;

возможность использования лекарственных препаратов в супервысоких концентрациях;

быстрота развития эффекта, что позволяет использовать этот метод для экстренной иммунокоррекции.

Экстракорпоральное применение лекарственных препаратов открывает новые перспективы по их использованию. Это связано с возможностью создания сверхвысоких концентраций лекарств при обработке

клеток вне организма, возможностью использования препаратов, введение которых в организм данного больного нежелательно, разнообразием и контролируемостью условий активации, возможностью использования самых разнообразных сочетаний лекарственных препаратов. С нашей точки зрения, наиболее перспективными среди лекарственных препаратов являются соединения, способные активировать в клетках гены, ответственные за синтез биологически активных веществ. Иммунокомпетентные клетки, помимо разнообразных медиаторов иммунной системы, способны синтезировать АКГГ, эндорфины, энкефалины и другие биологически активные вещества [56]. Мы попытались использовать способность преднизолона активировать в клетках ген, ответственный за синтез липокортин — вещества, обладающего, в частности, противовоспалительным действием [50]. В экспериментах было показано, что внутривенное введение крысам за 3 и 5 суток до постановки реакции пассивной кожной анафилаксии 50 ± 10^6 клеток селезенки, обработанных преднизолоном и витамином В₁₂, в три—пять раз снижает интенсивность пассивной кожной анафилаксии, оцениваемой по экстракции синьки Эванса из очага воспаления (Неопубликованные результаты. Получены совместно с А.Н.Поповым). Показано также, что при обострении атопических заболеваний (атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма, поллиноз) лимфоциты больных приобретают способность вызывать высвобождение гистамина из аутологичных базофилов [11,39]. Установлено также, что гистаминвысвобождающее действие лимфоцитов может быть подавлено лимфоидными клетками, обработанными *in vitro* преднизолоном и витамином В₁₂. Были подобраны оптимальные условия обработки клеток этими препаратами. Эти данные

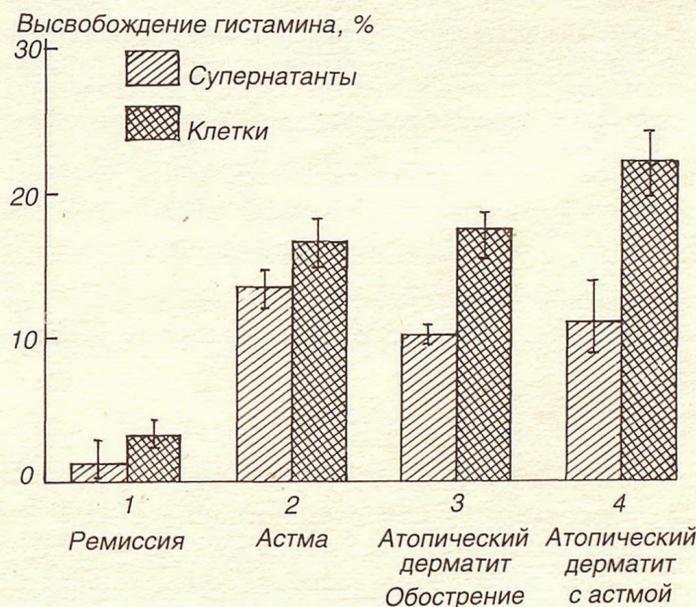


Рис. 2. Гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток и их супернатантов у больных аллергическими заболеваниями.

По оси ординат — уровень высвобождения гистамина в процентах. Темные столбики — гистаминвысвобождающая активность супернатантов. Заштрихованные — гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток. 1 — гистаминвысвобождающая активность клеток больных аллергическими заболеваниями в период ремиссии, 2 — больных бронхиальной астмой в период обострения, 3 — больных атопическим дерматитом в период обострения, 4 — больных атопическим дерматитом и бронхиальной астмой в период обострения.

позволили предположить, что ЭИФТ клетками, модифицированными указанными препаратами, может быть эффективным методом лечения глюкокортикоидзависимых вариантов атопической бронхиальной астмы, когда, с одной стороны, снижена глюкокортикоидная функция коры надпочечников, а с другой — в условиях *in vivo* поддерживается угнетающее действие сывороточных факторов на регуляторные клетки и рецепцию клетками глюкокортикостероидов (ГКС) (см. рис. 2).

В связи со сказанным предпринято изучение клинической эффективности ЭИФТ аутологичными мононуклеарными клетками, модифицированными преднизолоном и витамином В₁₂, у больных атопической бронхиальной астмой, нуждающихся в постоянном применении системных ГКС. При этом были изучены возможные механизмы действия такого лечебного приема, для чего исследована гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток, уровень IgE, функция внешнего дыхания, ГКС — функция коры надпочечников до и после проведения лечебных процедур. Показали, что на фоне проведения ЭИФТ у больных достоверно снизилось число приступов удушья, стала возможной полная отмена ГКС системного действия, достоверно улучшились показатели внешнего дыхания, снизилась потребность в ингаляциях симпатомиметиков, эуфиллина. Статистически достоверно снижалась гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток больных. Отмечено достоверное снижение кожной чувствительности к гистамину и снижение чувствительности бронхов к ацетилхолину на два порядка. Помимо этого у всех больных отмечено резкое снижение уровня общего IgE [15,16] (см. рис. 3).

Особое внимание привлекает тот факт, что ЭИФТ мононуклеарными клетками, обработанными преднизолоном и В₁₂, вызвала существенное повышение уровня кортизола в сыворотке у больных со сниженными цифрами данного показателя. Механизм явления не совсем понятен, однако однозначно объяснить его повышением уровня кортизола, наступающего при отмене ГКС-препаратов у больных с сохраненной функ-

цией надпочечников невозможно, так как изменения наступали раньше, чем у больных, не получавших ЭИФТ. Кроме того, имеются данные о возможности синтеза лимфоцитами АКТГ-подобных веществ [56]. Данные о повышении уровня эндогенного кортизола свидетельствуют о потенциальной возможности модуляции функциональной активности гормональной системы посредством модифицированных мононуклеарных клеток. Поскольку лимфоциты способны синтезировать эндорфины и энкефалины, можно предположить, что активированные в методе ЭИФТ лимфоциты можно использовать и для контроля активности нервной системы. Эта область мало изучена и может представлять интерес для поиска нетрадиционных способов контроля эндокринной и нервной систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев Г.И., Вядро М.М., Кадегидзе З.С. Иммуноterapia опухолей // Итоги науки и техники. Онкология. — М., 1985. — Т.14. — С.224.
2. Говалло В.И. Иммуниетет к трансплантатам и опухолям. — Киев, 1977. — С.384.
3. Голощапов Н.М., Костюк Л.Е., Харламова Л.А., Чередыев А.Н., Насонова В.А., Поверенный А.М., Саенко А.С. А.с.938442 СССР.
4. Goloschapor N.M., Kostyuk L.E., Leskov V.P., Sharapova G.Ja. // Licensintorg Panorama. — 1982. — N8. — P.26.
5. Горлина Н.К., Чередыев А.Н., Ермаков Е.В., Коломоец Н.М. // Эtiология и патогенез инфекционного процесса при острых и хронических заболеваниях легких. — Л., 1982. — С.26—28.
6. Гуцин И.С., Лесков В.П., Порошина Ю.А., Прозоровский Н.С., Феденко Е.С., Прокопенко В.Д., Лусс Л.В., Латышева Т.В. А.с.1311738 СССР.
7. Гуцин И.С., Мажаров М.К., Лесков В.П., Кухарькова Т.В. // Иммунология. — 1983. — N3. — С.66—69.
8. Гуцин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Писарев В.М. // Моноклональные антитела в микробиологии и вирусологии. — М., 1985. — С.136—149.
9. Гуцин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Писарев В.М. // Актуальные вопросы иммунофармакологии. — М., 1987. — С.71—76.
10. Guschin I.S., Poroshina Ju.A., Fedenko E.S., Leskov V.P., Prozorovsky N.S., Luss L.V. // The Role of Bacteria in Asthma Bronchial and other Allergic Diseases. — Zakopane, 1987. — P.73.
11. Гуцин И.С., Читаева В.Г., Игнатова Е.М., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Порошина Ю.А. // Иммунология. — 1993. — N2. — С.25—28.
12. Ермаков Е.В., Коломоец Н.М., Горлина Н.К., Лесков В.П., Новоженев В.Г., Кирилов В.А., Гольденберг Б.И. // Тер. арх. — 1982. — N4. — С.12—17.
13. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Никитин А.В. // Пульмонология. — 1992. — N2. — С.75—83.
14. Зубков В.А., Жегулевцева А.П., Алиханов Х.А., Емельянич Э.К., Соколова Е.М. // Иммунодефицитные состояния и методы их коррекции. — М., 1981. — С.34—40.
15. Курбачева О.М., Порошина Ю.А., Гуцин И.С., Лесков В.П., Читаева В.Г., Прозоровский Н.С. // Тер. арх. — 1992. — N8. — С.73—76.
16. Курбачева О.М., Порошина Ю.А., Гуцин И.С., Лесков В.П., Читаева В.Г., Прозоровский Н.С. // Пульмонология. — 1992. — N2. — С.53—57.
17. Латышева Т.В., Гуцин И.С., Порошина Ю.А., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Феденко Е.С. // Тер. арх. — 1988. — N10. — С.82—87.
18. Латышева Т.В., Порошина Ю.А., Гуцин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Феденко Е.С., Полуэктов С.Н. Острые токсико-аллергические реакции на медикаменты (клиника, лечение, профилактика): Метод рекомендации. — М., 1988.
19. Латышева Т.В. Острые токсико-аллергические реакции на медикаменты: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. — М., 1990.
20. Лесков В.П., Костюк Л.Е., Горлина Н.К., Коломоец Н.М., Новоженев В.Г., Голощапов Н.М., Ермаков Е.В. // Иммунология. — 1982. — N5. — С.34—36.
21. Лесков В.П., Писарев В.М., Аршинова С.С. // Бюл.экспер.биол. — 1984. — N10. — С.474—476.
22. Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Гуцин И.С., Розин М.Н. // Там же. — 1985. — N12. — С.738—740.

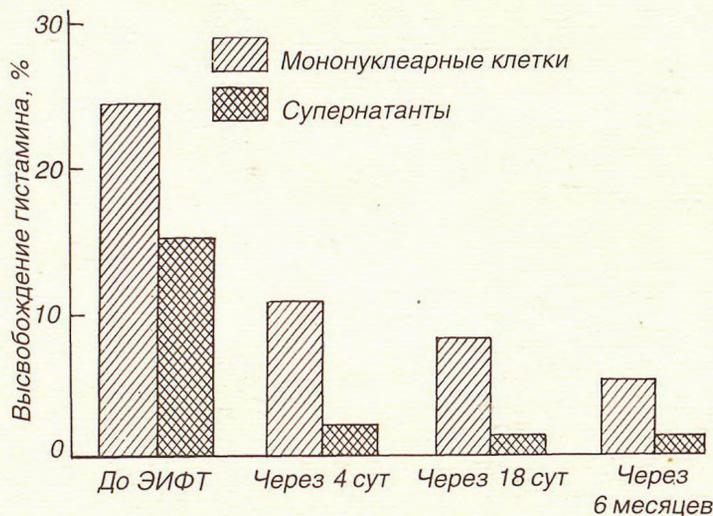


Рис. 3. Гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток и их супернатантов до и после курса ЭИФТ.

По оси абсцисс — время после проведения ЭИФТ. По оси ординат — уровень высвобождения гистамина в процентах. Темные столбики — гистаминвысвобождающая активность мононуклеарных клеток, заштрихованные — супернатантов.

23. Лесков В.П., Писарев В.М., Прозоровский Н.С., Гуцци И.С. // Профилактика, диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов.— Новосибирск, 1985.— С.85—86.
24. Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Гуцци И.С., Писарев В.М. // Механизмы иммуностимуляции.— Киев, 1985.— С.122—123.
25. Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Гуцци И.С. // Иммунология.— 1986.— N3.— С.29—31.
26. Лесков В.П., Писарев В.М. // Вестн. АМН СССР.— 1989.— N4.— С.83—89.
27. Лопухин Ю.М., Кулаев Д.В. // Клин.мед.— 1986.— N3.— С.11—17.
28. Лопухин Ю.М., Кулаев Д.В. // Тер.арх.— 1985.— N10.— С.67—70.
29. Писарев В.М., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Георгиев Б.П., Гуцци И.С., Певницкий Л.А. // Вестн. АМН СССР.— 1989.— N2.— С.58—68.
30. Прозоровский Н.С. // Мед.реф.журн. XXI.— 1986.— N5.— С.14—22.
31. Прозоровский Н.С., Лесков В.П., Гуцци И.С. // Иммунология.— 1990.— N6.— С.19—23.
32. Прозоровский Н.С., Лесков В.П., Гуцци И.С. // Бюл.экспер.биол.— 1991.— N8.— С.174—176.
33. Прозоровский Н.С., Радкевич С.А., Радченков В.А., Мороз А.Ф., Лесков В.П., Гуцци И.С. // Журн.микробиол.— 1991.— N1.— С.67—69.
34. Сильвестров В.П. // Пульмонология.— 1991.— N4.— С.6—11.
35. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Прозоровская К.Н., Салаханов А.С. // Клиническая иммунология в хирургии.— Ташкент: Медицина, 1987.— С.247.
36. Феденко Е.С. Клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита и изучение эффективности экстракорпоральных методов терапии: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.— М., 1987.
37. Fedenko E.S., Poroshina Ju.A., Guschin I.S., Leskov V.P., Prozorovsky N.S., Lebedin Ju.A. // Europ. Respir. J.— 1988.— N2.— 5.— P.339.
38. Федоров Н.А., Мовшев Б.Е., Недошвина Р.В., Корякина И.К. Ожоговая интоксикация.— М.: Медицина, 1985.— С.256.
39. Читаева В.Г., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Феденко Н.С., Порошина Ю.А., Гуцци И.С., Лусс Л.В. // Всесоюзный симпозиум «Имунодефициты и аллергия»: Тезисы.— М., 1986.— С.283.
40. Чучалин А.Г. / Ред. / Иммунокоррекция в пульмонологии.— М., 1989.
41. Шмелев Е.И. // Пульмонология.— 1991.— N2.— С.34—38.
42. Beeck E., Schmidt P. // Arzt.— 1986.— Bd 59.— S.434—444.
43. Bender B.S., Winchurch R.A., Thupari Y.N. et al. // Clin.Exp.Immunol.— 1988.— Vol.71.— P.120—125.
44. Cheng Y.J., Florentini E., Bird J. et al. // Agents Action.— 1984.— Vol.14.— P.694—698.
45. Chu E.N.J., Stjerward J., Clifford P. et al. // J.Nat.Cancer Inst.— 1967.— Vol.39.— P.595—598.
46. Curties L.K., Edginton T.S. // J.Clin.Invest.— 1979.— Vol.63.— P.193—201.
47. Curtis L.K., Edginton T.S. // J.Immunol.— 1981.— Vol.126.— P.1382—1386.
48. Deitch E., Landry K., McDonald I. // Am.Surg.— 1985.— Vol.201.— P.793—800.
49. Descombes P., Oliver I.P., Vischer Th. // Agents Action.— 1982.— Vol.12.— P.499—502.
50. Hanson J.M., Morley J. // Glucocorticosteroids, Inflammation, and Bronchial Hyperreactivity.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.11—20.
51. Kaplan D.R., Bergman C.A., Could D. et al. // J.Immunol.— 1988.— Vol.140.— P.819—826.
52. Lachsy S., Fruet S. // Immunol.Invest.— 1987.— Vol.16.— P.333—343.
53. Lotze M.T., Matory Y.L., Ettinghanson S.E. et al. // J.Immunol.— 1985.— Vol.135.— P.2865—2875.
54. Ninneman J.L., Picher I.G., Wachet T.L. // Ibid.— 1979.— Vol.122.— 1736—1741.
55. Rosenberg S.A. // Am.Surg.— 1988.— Vol.208.— P.121—135.
56. Smith E.M., Morril A.C., Meyer W.J., Blalock J.E. // Nature.— 1986.— Vol.821, N6073.— P.881—882.

Поступила 09.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993
УДК 616.235-002-085.38

И.Э.Степанян, Л.В.Озерова, Е.И.Шмелев

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АЛЬВЕОЛИТАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕМАФЕРЕЗА (ПО ДАНЫМ ОТДАЛЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ)

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

RESULTS OF COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH ALVEOLITIS WITH
HEMAPHERESIS USE (THE POSTERIOR OBSERVATION DATA REVIEW).

Stepanian I.E., Ozerova L.V., Shmelev E.I.

S u m m a r y

Investigation data of the 2—10 year duration in 147 patients with idiopathic lung fibrosis are presented. 52 of the patients obtained corticosteroid therapy and 5 of the ones were treated with corticosteroids and plasmapheresis and/or lymphocytapheresis. Complex treatment application with hemapheresis allowed to reach the stable remission more frequently than during the pharmacotherapy in patients with exogenous allergic alveolitis, and to decrease markedly the number of protracted disease. The supplement of hemapheresis in patients with this form of the disease despite of medication treatment significantly increased the efficacy of the therapy and in 2/3 of cases allowed to achieve the stabilization. The corticosteroid dose decrease as a result of hemapheresis allowed to diminish or remove completely side effects of the steroid therapy in 2/3 of cases.

Р е з ю м е

Приведены результаты наблюдений в течение 2—10 лет 147 больных с идиопатическим фиброзирующим и экзогенным аллергическим альвеолитами, 52 из которых длительно получали кортикостероидную терапию, а 95 — комплексное лечение кортикостероидами и плазмаферезом

и/или лимфоцитаферезом. Проведение комплексного лечения с использованием гемафереза позволяло достоверно чаще по сравнению с фармакотерапией достигать стойкой ремиссии у больных экзогенными аллергическими альвеолитами и заметно сокращать число случаев прогрессирующего течения заболеваний. Присоединение гемафереза к лечению больных с прогрессирующим несмотря на фармакотерапию течением альвеолита достоверно повышало эффективность лечения и в 2/3 случаев позволяло достигать стабилизации. Снижение дозы кортикостероидов за счет проведения гемафереза позволило в 2/3 случаев уменьшить или полностью устранить побочные действия кортикостероидной терапии.

Проблема лечения больных альвеолитами по сей день остается нерешенной. Широко используемая у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) монотерапия кортикостероидами далеко не всегда эффективна, и более половины больных погибают в течение 7—8 лет от начала заболевания вследствие прогрессирования дыхательной недостаточности [1,6]. Комбинированное использование кортикостероидов и цитостатиков повышает эффективность лечения, но наряду с этим значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений [3]. У больных экзогенными аллергическими альвеолитами (ЭАА) показания к назначению кортикостероидов возникают редко, кортикостероидная терапия ускоряет достижение ремиссии в остром периоде, но не влияет на отдаленные результаты. В то же время показано, что иногда у больных ЭАА птицеводов заболевание может прогрессировать спустя длительное время после прекращения антигенного воздействия, что вызывает необходимость длительного использования кортикостероидов [8]. В последние годы получены данные о возможности эффективного использования гемафереза (плазмафереза и лимфоцитафереза) у больных альвеолитами как при сочетанном использовании их с кортикостероидами и цитостатиками, так и изолированно — у больных ЭАА [2,4,5,7]. Во всех приведенных источниках сообщалось о непосредственном положительном влиянии курса гемафереза на эффективность лечения, но отсутствовали сведения об отдаленных результатах использования гемафереза.

В настоящем исследовании проведен анализ результатов лечения 147 больных альвеолитами, наблюдавшихся в Центральном НИИ туберкулеза РАМН в период с 1983 по 1992 гг. Среди обследованных было 55 мужчин и 92 женщины в возрасте 16—70 лет (в среднем 44 года); у 50 был диагностирован ИФА, у 97 ЭАА (птицеводов, табаководов, хлопкопереработчиков, деревообработчиков, вызванный шерстью животных, искусственным мехом, медикаментами, неорганическими веществами). Диагноз был установлен на основании результатов комплексного клинического, рентгенологического, лабораторного и функционального обследования. Верификацию этиологии ЭАА осуществляли путем обнаружения в крови больных антител к подозреваемым антигенам постановкой реакций преципитации, пассивной гемагглютинации и с помощью иммуноферментного анализа. 57 больным ЭАА и 19 ИФА была произведена бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией легочной ткани и бронхоальвеолярным лаважем, которые дали материал для гистологической и цитологической верификации диагноза. У одной больной ЭАА и одного больного ИФА диагноз был подтвержден после открытой биопсии легкого. Во всех случаях, когда невозможным было иммунологическое подтверждение

диагноза ЭАА, вызванного, например, неорганическими веществами или красителями, диагноз был верифицирован на цитогистологическом уровне.

У всех пациентов заболевание характеризовалось хроническим течением, и длительность его у больных ЭАА составляла в среднем 4,6 года, у больных ИФА — 3,4 года. Лабораторные признаки воспалительной активности заболевания: ускорение СОЭ, палочко-ядерный сдвиг, диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией, появление в крови С-реактивного белка, повышение церулоплазмينا, гаптоглобина — в тех или иных сочетаниях выявлялись у всех больных. У 82% в крови было повышено содержание циркулирующих иммунных комплексов. 77 больным уже до поступления в клинику была начата кортикостероидная терапия (15—30 мг эквивалента преднизолона в сутки), длительность непрерывного проведения которой составляла от 1 месяца до 6 лет. У 52% пациентов имелись признаки побочного действия кортикостероидов: гастрит, вплоть до эрозивного, артериальная гипертензия, гипергликемия, кушингоид, ожирение, стероидный кожный васкулит.

52 пациентам проводили только фармакотерапию с использованием у 41 из них кортикостероидов, у 80 фармакотерапию сочетали с плазмаферезом (ПА), у 15 с лимфоцитаферезом (ЛА). Основным показанием для использования методов гемафереза являлась недостаточная эффективность фармакотерапии. ЛА проводили при содержании в крови лимфоцитов более $2,5 \cdot 10^9$ /л. ПА проводили дискретным методом в контейнерах «Гемакон» или «Компопласт» на центрифуге. Удаленную плазму (в среднем 780 мл за 1 ПА) замещали равным объемом изотонического солевого раствора. ПА повторяли 3—4 раза с интервалом 5—7 дней. ЛА осуществляли на отечественном фракционаторе крови ФК 3,5 или «Fenwall CS-3000» (США). За 1 ЛА удаляли в среднем $4,8 \cdot 10^9$ лимфоцитов, операцию повторяли до 3 раз еженедельно. Повторные курсы гемафереза (от 2 до 5) проводили 33 пациентам через 6—12 месяцев.

Для объективизации оценки результатов лечения рассчитывали интегральный индекс эффективности, учитывавший динамику 12 основных клинических, лабораторных, рентгенологических и функциональных параметров. Характер течения альвеолита при длительном наблюдении оценивали как:

стойкую ремиссию — при отсутствии симптомов заболевания в течение года без использования поддерживающей терапии;

стабилизацию — при отсутствии нарастания симптомов в течение года при проведении поддерживающей терапии;

прогрессирование — при нарастании проявлений заболевания несмотря на проведение поддерживающей терапии и ее интенсификацию, потребовавшей повторной госпитализации через 3—6 месяцев после

первой, а также приведшем к смерти от основного заболевания в стационаре или после выписки.

Непосредственные результаты комплексного лечения больных альвеолитами с использованием гемафереза публиковались ранее [4]. По данным наблюдения за 147 больными альвеолитами в течение 2—10 лет, в целом благоприятное течение заболевания имело место у 2/3 из них. У больных ИФА, независимо от характера проводившегося лечения, ни в одном случае не удалось добиться стойкой ремиссии, что, впрочем, и теоретически было малореально. Стойкая ремиссия в течение года и более достигалась только у больных ЭАА и наступала достоверно чаще после комбинированного лечения с использованием гемафереза, чем после фармакотерапии (26 и 9% случаев соответственно, $p < 0,05$).

У большинства пациентов в результате однократного или повторных курсов лечения достигали стабилизации течения заболевания, которая наблюдалась несколько чаще при проведении комбинированного лечения с использованием гемафереза (57,9%), чем после курса фармакотерапии (48,1%), хотя различие было невелико (табл. 1). Прогрессирование заболевания чаще наблюдалось среди пациентов, получавших фармакотерапию, чем после комбинированного лечения. При этом частота случаев прогрессирования у больных ИФА при различных режимах лечения существенно не различалась, в то время как у больных ЭАА прогрессирование наблюдалось достоверно реже ($p < 0,01$) после использования методов гемафереза.

Прогрессирование основного заболевания явилось причиной смерти 9 больных ИФА и 1 больной ЭАА, получавших фармакотерапию, а также 8 больных ИФА, леченных с использованием гемафереза. Еще трое больных ИФА, получавших лечение с использованием гемафереза, погибли от других причин: инфаркта миокарда (2) и тромбоэмболии легочной артерии (1) в течение года после выписки из клиники.

9 больным ИФА и 10 ЭАА, у которых фармакотерапия не останавливала прогрессирования болезни, при повторных госпитализациях были проведены курсы гемафереза, в результате чего эффективность лечения возрастала достоверно, как при сравнении с предыдущей госпитализацией ($p < 0,01$), так и при сравнении с

Таблица 2

Зависимость эффективности лечения и течения альвеолита от изменения терапевтического режима при повторных госпитализациях

Характер изменения лечения	n	Индекс эффективности ($M \pm m$)		Частота случаев стабилизации течения, %
		при первой госпитализации	при повторных госпитализациях	
Присоединение гемафереза к фармакотерапии	19	5,48 ± 0,61	7,65 ± 0,52	68,4
Модификация фармакотерапии	19	5,18 ± 0,74	5,54 ± 0,59	52,6

результатами лечения пациентов, которым при повторной госпитализации проводили коррекцию фармакотерапии, обычно заключающуюся во временном увеличении дозы кортикостероидов ($p < 0,02$). Применение гемафереза при повторных госпитализациях также чаще позволяло добиться стабилизации течения альвеолита (табл. 2).

Осложнения кортикостероидной терапии имели место у 30 из 69 больных, получавших комбинированное лечение с использованием гемафереза, причем у одного пациента наблюдалось до трех видов различных побочных эффектов. Проведение курсов гемафереза, позволявшее снизить дозу кортикостероидов в среднем на 30%, уменьшало выраженность побочных действий кортикостероидов в 44% и полностью устраняло их в 24% случаев.

Повторные курсы гемафереза проводили 24 больным ЭАА и 9 ИФА. Во всех случаях причиной повторных госпитализаций явилось прогрессирование заболевания или необходимость коррекции поддерживающей терапии в связи с плохой ее переносимостью. 28 больным проводили повторные курсы ПА, 5 применяли как ЛА, так и ПА.

Таблица 1

Характер течения альвеолита при использовании различных режимов лечения

Режим лечения	n	Стойкая ремиссия	Стабилизация	Прогрессирование	Из них с летальным исходом
Фармакотерапия					
ИФА	20	—	8	12	9
ЭАА	32	3	17	12	1
Фармакотерапия+ плазмаферез					
ИФА	22	—	11	11	7
ЭАА	58	13	36	9	—
Фармакотерапия+ лимфоцитаферез					
ИФА	8	—	5	3	1
ЭАА	7	4	3	—	—
В с е г о...	147	20	80	47	18



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной ИФА до лечения.

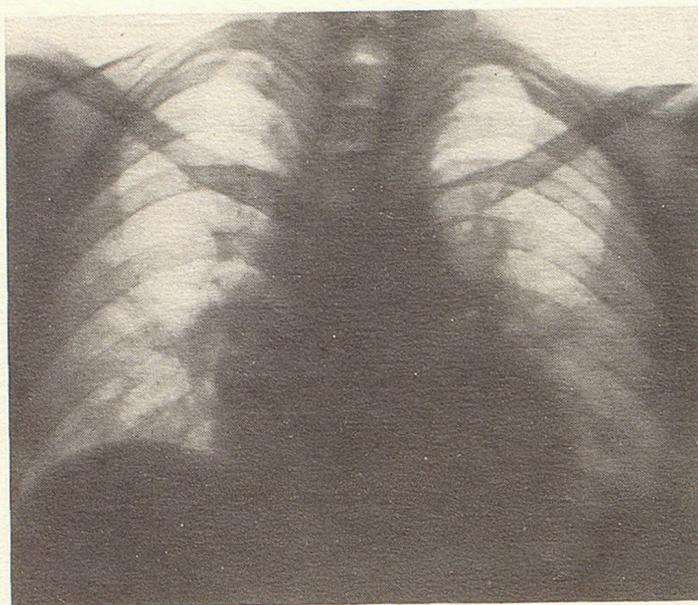


Рис. 2. То же после 2 лимфоцитаферезов и 50 дней

Непосредственный эффект лечения при проведении повторных курсов гемафереза, по сравнению с первым, существенно не изменялся (индекс эффективности $9,7 \pm 0,62$ и $8,8 \pm 0,56$; $p > 0,05$), однако стабилизация течения заболевания отмечалась у 67% больных ИФА 71% больных ЭАА.

Частота осложнений гемафереза составила 3,8%. Осложнения были представлены артериальной гипертензией при эксфузии крови, гипертонической реакцией или развитием бронхоспазма при реинфузии аутоэритроцитов, цитратной интоксикацией, кратковременной лихорадкой, крапивницей (в двух из пяти случаев применения 5% раствора альбумина для плазмозамещения) и легко устранялись с помощью фармакологической коррекции.

Больная 27 лет, домохозяйка, жительница Азербайджана, госпитализировалась в клинику четыре раза с августа 1988 по июнь 1991 г. с диагнозом: идиопатический фиброзирующий альвеолит, хроническое течение, ДН II, хроническое легочное сердце, НК I. Поступила с жалобами на одышку в покое, усиливавшуюся при ходьбе, постоянный надсадный сухой кашель, боль в груди при дыхании, слабость, похудание. Одышка появилась в конце 1985 г. вскоре после вторых родов и постепенно нарастала. Перечисленные жалобы стали особенно выражены в течение последних 6 месяцев. Ранее перенесла только детские инфекции. Лечения не получала.

При осмотре: пониженного питания (рост 156 см, масса тела 42 кг), в легких выслушивались множественные рассеянные сухие хрипы, «треск целлофана» над нижними отделами с обеих сторон. Тахикардия 96—100 в мин, АД 100/60 мм рт.ст. Рентгенологически определялась диффузная деформация легочного рисунка сетчатоячеистого типа, диффузная инфильтрация интерстиция, реакция плевры, признаки гипертензии в малом круге кровообращения, увеличение правых отделов сердца (рис. 1). В гемограмме: Нб 108 г/л, эр. $5 \cdot 10^{12}$ /л, тромб. $450 \cdot 10^9$ /л, л. $9,9 \cdot 10^9$ /л, с/я 47,5%, п/я 1,5%, лф. 35%, м. 15,5%, э. 0,5%, СОЭ 7 мм/ч. Общий белок 89,7 г/л, А/Г 0,87, γ -глобулины 24,3%, церулоплазмин 2,6 ммоль/л, С-РБ 0, РФ 0, ЦИК 0,4 г/л, IgA 3,35 г/л, IgM 1,1 г/л, IgG 12 г/л. Антитела к антигенам сыворотки и экскрементов кур, плесневых грибов, шерсти животных в крови не были обнаружены. Имелись нарушения функции дыхания преимущественно рестриктивного характера, снижение диффузионной способности легких, гипоксемия и гиперкапния (табл. 3). На ЭКГ: синусовая тахикардия, вертикальное направление электрической оси сердца, признаки гипертрофии правого желудочка.

Учитывая отсутствие выраженной воспалительной активности, по данным лабораторных исследований, и относительно высокий лимфоцитоз в крови ($3,26 \cdot 10^9$ /л), больной были проведены 2 ЛА с удалением $8,8 \cdot 10^9$ клеток и была назначена терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут, дигоксином, эуфиллином. При выписке через 2,5 месяца состояние пациентки стало заметно лучше: исчезли кашель, боль в груди, одышка сохранялась только при ходьбе. В легких выслушивались единичные непостоянные сухие хрипы, в отдельных участках — «треск целлофана». Рентгенологически отмечалось уменьшение явлений интерстициальной инфильтрации, плевральной реакции (рис. 2).

В гемограмме уменьшился лимфоцитоз — $2,38 \cdot 10^9$ /л, общий белок крови 68,8 г/л, А/Г 0,79, γ -глобулины 23,8%, церулоплазмин 2,6 ммоль/л, С-РБ 0, РФ 0, повысилось содержание ЦИК. Заметно улучшились показатели функции дыхания (табл. 3). Доза преднизолона была снижена до 20 мг/сут с рекомендацией дальнейшего постепенного ее снижения до 10 мг/сут и последующим длительным приемом поддерживающей дозы.

Больная не последовала рекомендациям и через 3 месяца после выписки полностью прекратила прием кортикостероидов, что быстро

Таблица 3

Некоторые результаты длительного комплексного лечения больной ИФА с использованием повторных курсов гемафереза

	Даты госпитализации							
	08 — 10.1988		04 — 06.1989		02 — 03.1990		05 — 06.1991	
Одышка	+++	+	++++	+++	+++	+	++	+
Кашель	++	—	++	++	±	±	+	±
Хрипы	+++	+	++	+++	+	+	+	+
ЦИК, г/л	0,4	1,4	1,3	3,2	0,7	1,3	0	0,6
ЖЕЛ, %	21	29	18	28	28	28	24	33
МОСВ ₇₅ , %	49	75	68	78	49	100	51	49
МОСВ ₅₀ , %	26	72	71	86	62	104	65	54
МОСВ ₂₅ , %	33	34	38	57	76	69	34	34
ДСО, %	43,9	45,6	—	—	34,5	36,7	44	—
PaO ₂ , мм рт. ст.	65	79	58	76	81	80	87	70
PaCO ₂ , мм рт. ст.	47	45	51	42	39	40	42	44
ГА	2 ЛА		1 ЭМО + 2 ЛА		4 ПА		2 ПА	
КС (мг преднизолона)	30	20	25	20	12,5	7,5	5 ч/д	2,5 ч/д
Осложнения кортикостероидной терапии	—	—	—	—	++	+	—	—

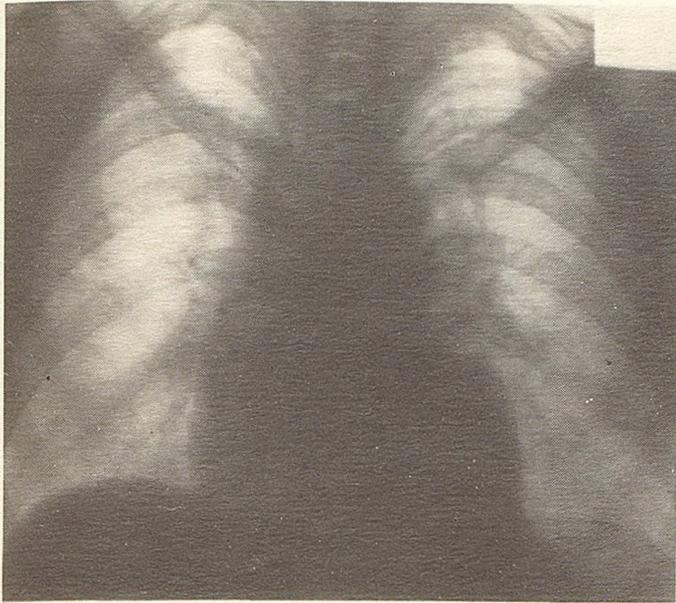


Рис. 3. То же через 3 года после 4 курсов гемафереза при проведении поддерживающей кортикостероидной терапии.

вызвало заметное ухудшение состояния, потребовавшее повторной госпитализации. При повторном поступлении состояние было тяжелым, предъявляла жалобы на одышку в покое, учащенное сердцебиение, надсадный сухой кашель, боль в груди, слабость, дальнейшее похудание (масса тела 38 кг). Были выражены цианоз слизистых и акроцианоз. ЧД 52 в мин, ЧСС 120 в мин, АД 100/60 мм рт.ст. В легких выслушивались рассеянные сухие хрипы и «треск целлофана». Рентгенологически, по сравнению с предыдущим исследованием, выросли явления диффузной интерстициальной инфильтрации в легких, плевральная реакция, появились участки затемнения сегментарной и субсегментарной протяженности, симптомы инфильтративного перигилита. В гемограмме Нб 126 г/л, эр. $5,2 \cdot 10^{12}$ /л, тромб. $386 \cdot 10^9$ /л, л. $8,7 \cdot 10^9$ /л, с/я 59%, п/я 8%, лф. 31%, м. 9%, э. 1%, СОЭ 5 мм/ч. Общий белок крови 79,2 г/л, А/Г 1,1, γ -глобулины 22,3%, церулоплазмин 2,6 ммоль/л, С-РБ 0, РФ 0. Имелось повышение ЦИК в крови, значительно выросли рестриктивные нарушения вентиляции, гипоксемия и гиперкапния (см. табл. 3). Больной была возобновлена кортикостероидная терапия 20 мг метипреда. Тяжесть состояния, обусловленная в первую очередь дыхательной недостаточностью, потребовала однократного проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации крови и назначения постоянной малопоточной оксигенотерапии. Больной были проведены 2 ПА объемом 1000 мл. Фармакотерапия включала также дигоксин, аспаркам, верошпирон, эуфиллин, анаприлин. Было достигнуто значительное улучшение состояния, уменьшились одышка, кашель, исчезли боли в груди, цианоз. Аускультативно значительно уменьшилось количество сухих хрипов. Перед выпиской ЧД 32 в мин, ЧСС 88 в мин. Рентгенологически было отмечено значительное уменьшение диффузных инфильтративных изменений в легких и реакции плевры. Улучшились показатели легочной вентиляции и газового состава крови. Клиническое улучшение сопровождалось значительным нарастанием ЦИК в крови. Доза метипреда была снижена до 16 мг ежедневно с рекомендацией ее дальнейшего уменьшения не более чем до 10 мг/сут и повторного лечения в клинике.

При следующей плановой госпитализации через 9 месяцев была отмечена стабилизация течения заболевания на фоне приема поддерживающей дозы КС. Отсутствовали признаки выраженной активности процесса. Тем не менее, отчетливо проявились осложнения кортикостероидной терапии: синдром Иценко—Кушинга с ожирением II степени (масса тела 68 кг), стероидный гастрит. Больной были проведены 4 ПА общим объемом 2760 мл, после которых отмечалась дальнейшая положительная динамика изменений в легких на рентгенограмме и вновь нарастание ЦИК в крови (см. табл. 3). Доза преднизолона была уменьшена с 12,5 до

7,5 мг/сут. Назначение диеты и антацидов позволило устранить клинические проявления гастрита. Больной было рекомендовано постепенно перейти на интермиттирующий прием 5 мг преднизолона с длительным сохранением поддерживающей кортикостероидной терапии.

При следующей плановой госпитализации через 13 месяцев состояние больной было вновь удовлетворительным. Сохранились жалобы на одышку при ходьбе, небольшой сухой кашель, учащенное сердцебиение. Акроцианоз отсутствовал, масса тела нормализовалась, не было признаков синдрома Иценко—Кушинга. В легких выслушивались единичные сухие хрипы и «треск целлофана» в нижних отделах. ЧСС 88—92 в мин, ЧД 24 в мин. Рентгенологически определялась диффузная деформация легочного рисунка за счет эмфизематозно-дистрофических изменений, умеренной диффузной интерстициальной инфильтрации, субплевральных дисковидных, дольковых и субдольковых ателектазов; отмечались явления медиастинофиброза и диффузное линейное уплотнение плевры (рис. 3). В гемограмме: Нб 123 г/л, эр. $4,6 \cdot 10^{12}$ /л, тромб. $207 \cdot 10^9$ /л, л. $10,9 \cdot 10^9$ /л, с/я 45%, п/я 1,5%, лф. 39%, м. 13%, э. 0,5%, СОЭ 16 мм/ч. Общий белок крови 71,5 г/л, А/Г 0,79, γ -глобулины 24,8%, церулоплазмин 2,8 ммоль/л, С-РБ 0. Больной были проведены 2 ПА общим объемом 1440 мл, доза преднизолона снижена до 1/2 таблетки (2,5 мг) через день. При этом достигнуто улучшение самочувствия, показателей дыхательной функции и некоторое уменьшение диффузных инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме. В течение последующего года на фоне приема минимальной поддерживающей дозы кортикостероидов состояние пациентки оставалось стабильным.

Таким образом, использование длительного комбинированного лечения с повторными курсами ГА позволило добиться стабилизации у больной с прогрессирующим течением ИФА. Проведение ГА повысило эффективность лечения и помогло устранить выраженные побочные эффекты кортикостероидной терапии.

Результаты отдаленных наблюдений больных альвеолитами свидетельствуют о возможности достижения более благоприятного течения ЭАА и даже ИФА после проведения комбинированного лечения с использованием плазмафереза и лимфоцитафереза по сравнению с фармакотерапией. Присоединение гемафереза к лечению больных с прогрессирующим, несмотря на фармакотерапию, течением альвеолита достоверно повышает эффективность лечения и в 2/3 случаев позволяет достигнуть стабилизации. Снижение дозы кортикостероидов, возможное за счет проведения гемафереза, позволяет в 2/3 случаев уменьшить или полностью устранить побочные действия кортикостероидной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Егурнов Н.И., Александров А.Л., Семенова Л.А., Веселова Е.В. // Пробл. туб.— 1987.— N7.— С.10—12.
- Пареньков Ю.Д., Воинов В.А., Долматов В.А. // Пульмонология.— 1992.— N4, приложение.— С.798.
- Путлов Н.В., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты.— Л., 1986.
- Хоменко А.Г., Шмелев Е.И., Степанян И.Э. и др. // Тер. арх.— 1991.— N3.— С.121—124.
- Чучалин А.Г., Щуркалин Б.К., Евсеев Н.Г., Масуев К.А. // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине.— Харьков, 1982.— С.182—183.
- Шаталов Н.Н., Кудрявицкий А.И., Корнев Б.М. и др. // Клин. мед.— 1989.— N8.— С.59—64.
- Matthys H. // Dtsch. Arztebl.— 1987.— Bd 84.— S.712—713.
- Rose C., Talmadge E. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1992.— Vol.145.— P.1—2.

Поступила 08.07.93.

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

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АСПИРИНОВОЙ АСТМЫ

НИИ физико-химической медицины Минздрава России, ММА им. И.М.Сеченова

SOME ASPECTS OF PATHOGENIC THERAPY OF ASPIRINIC ASTHMA

N.A.Didkovsky, V.K.Treskunov, T.V.Zakhardjevskiy

Summary

In the article, the authors offers to execute aspirin desensitization by the slow every week inclination of the acetylsalicylic acid quantity beginning from minimal doses of the drug obtained by patients in severe cases of the asthma when the sensitivity coefficient is greater or equal 2.0.

If the very high sensitivity to cyclooxygenase blockers and of the relapses of the disease present during the desensitization, hemosorbption is an effective way to prevent exacerbation or to decrease the salicylic sensitivity.

Резюме

В статье авторы предлагают осуществлять десенсиитизацию аспирином в тяжелых случаях аспириновой астмы, когда коэффициент чувствительности к аспирину больше или равен 2,0, путем медленного еженедельного наращивания количества принимаемой больными ацетилсалициловой кислоты, начиная лечение с минимальных доз препарата.

При наличии очень высокой чувствительности к блокаторам циклооксигеназы, а также в случаях рецидива заболевания во время десенсиитизации, эффективным способом купирования обострения или снижения чувствительности к салицилатам является гемосорбция.

Бронхиальная астма, сочетающаяся с непереносимостью блокаторов циклооксигеназы — аспирина, анальгина, бутадiona и др., выделяется среди других клинко-патогенетических форм заболевания упорным, рецидивирующим течением, нередко осложняющимся развитием глюкокортикозависимости и глюкокортикорезистентности. Внедрение в клинческую практику определения коэффициента чувствительности к аспирину ($KЧa$) = $\lg \%$ падения показателя бронхиальной проходимости / количество аспирина, вызвавшее это падение (γ), а также выявление его корреляции с выраженностью клинических, функциональных и иммунных нарушений позволили выделить группу больных аспириновой астмой (АА), наиболее неблагоприятную в прогностическом отношении. Как было показано [1,2], при $KЧa \geq 2,0$ заболевание характеризуется наиболее тяжелыми проявлениями. К тому же в этих случаях, как правило, не удается провести специфическую десенсиитизацию ацетилсалициловой кислотой, которая является одним из наиболее эффективных методов патогенетической терапии АА. Вследствие высокой степени чувствительности бронхоторного аппарата больного к блокаторам циклооксигеназы прием начальных доз препарата провоцирует рецидив бронхоспазма. В большинстве случаев на этом этапе десенсиитизация прекращается и к ней клинцисты больше не прибегают, ограничиваясь в дальнейшем традиционными способами лечения — назначением бронхорасширяющих и глюкокортикостероидных препаратов.

В лечении 28 больных АА с высоким $KЧa$ ($3,8 \pm 0,6$) были использованы два способа, позволяющие

значительно повысить эффективность десенсиитизации ацетилсалициловой кислотой.

Первый способ характеризовался осторожным началом терапии с применения очень малых доз препарата, вызвавших падение бронхиальной проходимости во время провокации приемом аспирина внутрь на 25 и более процентов, по данными исследования динамики показателя потока форсированного выдоха на уровне мелких бронхов (P_{25}). Как правило, начальные дозы составляли 2,5—5 мг/сутки. Дальнейшее наращивание дозы ацетилсалициловой кислоты происходило ступенчато. В течение 5—7 дней больной ежедневно принимал одну и ту же дозу аспирина утром, после завтрака. Состояние бронхиальной проходимости контролировалось по показаниям пикфлоуметра. По истечении указанного срока прием начальной дозы медикамента уже не вызывал изменения показателя пикового потока. Полная стабилизация показателей бронхиальной проходимости, развитие толерантности больного к назначенному количеству аспирина служили показанием к увеличению дозы в два раза. Аналогично, через неделю количество препарата, принимаемого больным, увеличивалось еще на 100%. После достижения толерантности к 40 мг аспирина дальнейшее наращивание дозы осуществлялось по 20 мг в неделю. Когда количество препарата достигало 125—250 мг/сутки, дальнейшее наращивание дозы аспирина прекращали и больной в течение месяца принимал это количество медикамента ежедневно. При хорошей переносимости аспирина прием поддерживающих доз продолжался до года. По этой схеме проведена десенсиитизация ацетилсалициловой кислотой 14 больным АА. У 12 больных процедура

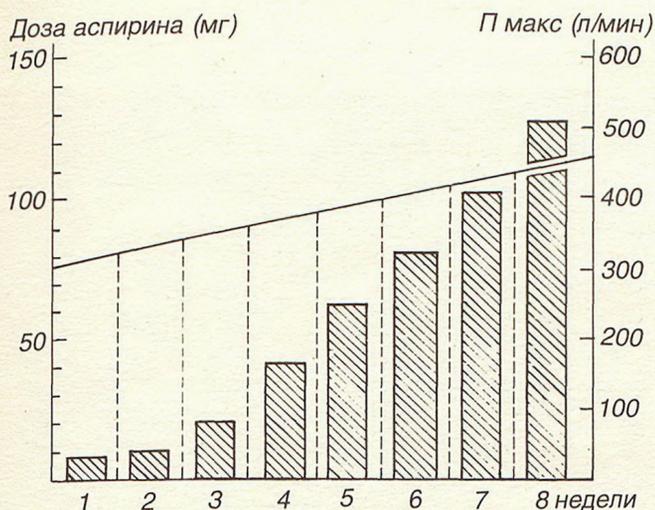


Рис. 1. Десенситизация аспирином больного К.

Здесь и на рис. 2. столбцы — доза аспирина, линия — пиковый поток форсированного выдоха.

закончилась развитием полной толерантности к приему антагонистов циклооксигеназы, что значительно улучшило течение бронхиальной астмы. У них отсутствовали тяжелые рецидивы заболевания, вдвое сократилось количество приступов удушья и потребность к базисной терапии. У 3 больных, получавших 4—8 мг триамсинолона в сутки, удалось снизить дозу глюкокортикостероидного гормона до 2 мг/сутки. Важно отметить, что 10 больных были десенситизированы в амбулаторных условиях.

Через год приема поддерживающих доз аспирина 6 больных прекратили десенситизацию из-за отсутствия рецидивов бронхиальной астмы, 1 больная — вследствие возникновения беременности, диспепсические явления и выраженная потливость способствовали отказу от приема препарата 5 больных через 5—6 месяцев после начала терапии. В двух случаях через 2—3 года после окончания десенситизации зафиксировано сохранение частичной толерантности к блокаторам циклооксигеназы.

У 2 из 14 больных, проходивших десенситизацию аспирином по описанной ранее схеме, прием 50—60 мг аспирина вызвал стойкое снижение показателей бронхиальной проходимости, поэтому данным больным десенситизацию продолжали только после использования гемосорбции. Как показали предварительные исследования [2], гемосорбция способствует снижению чувствительности больного к аспирину. Эта процедура была применена во время десенситизации 16 больных АА (сюда вошли 2 больных, которым не удалось провести лечение без гемосорбции). В данной группе $KЧa = 3,9 \pm 0,6$. Гемосорбция осуществлялась в веновенозном контуре через активированный уголь СКН—1К. За одну процедуру перфузировалось 3—4 литра крови. Нейтрализация свертывающей системы происходила при помощи введения 20—25 тыс. ЕД гепарина. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде не наблюдалось. Через неделю после процедуры $KЧa$ снижался до уровня $1,6 \pm 0,4$ ($p < 0,005$). Поэтому доза, провоцирующая достоверное снижение P_{25} , значительно повышалась, т.е. десенситизация начиналась с гораздо больших доз

аспирина, чем в предыдущей схеме. Как правило, больные хорошо переносили прием 20—30 мг ацетилсалициловой кислоты. Еженедельно количество принимаемого больным медикамента удваивалось. Через 2—3 недели развивалась толерантность к приему 120 мг и более аспирина. Если наращивание дозы препарата вновь приводило к ухудшению состояния больного, тогда гемосорбцию осуществляли повторно (3 больных).

При сочетании непереносимости аспирина с сенсibilизацией к экзоаллергенам гемосорбция существенно снижала уровень гиперчувствительности к аллергену. Для подобной категории больных бронхиальной астмой сочетание гемосорбции и десенситизации аспирином является средством выбора. Клинические результаты (длительность безрецидивного течения заболевания, снижение потребности в базисной терапии) у больных, десенситизированных к аспирину после гемосорбции, практически не отличались от группы больных, десенситизированных без применения гемосорбции.

В качестве иллюстрации приводим выписки из историй болезни двух больных АА, десенситизированных различными способами.

Больной К., 42 лет, болен бронхиальной астмой с тридцатилетнего возраста. После удаления полипов носа впервые развился приступ удушья. В дальнейшем обнаружил непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов после попытки использовать теофедрин для купирования бронхоспазма. Через 10 мин. после приема медикамента возникло резкое ухудшение дыхания, сопровождавшееся появлением генерализованной крапивницы, а также ринитом. Постепенно заболевание приняло непрерывнорецидивирующий характер. Ежедневно больной отмечал 4—8 приступов удушья, которые с трудом купировались ингаляциями беротека. Состояние стабилизировалось только после госпитализации и назначения глюкокортикостероидных гормонов (полькортолон 12 мг/сутки). При проведении пробы с аспирином P_{25} оказался равен 21% от должной величины. Прием 5 мг аспирина вызвал падение показателя на 25%, следовательно $KЧa = 3,7$. Десенситизация аспирином проводилась без применения гемосорбции. Ход лечения показан на рис. 1.

Как показано на рисунке, через 8 недель больной стал толерантен к приему 125 мг ацетилсалициловой кислоты. На фоне проводимого лечения значительно улучшились показатели пикового потока форсированного выдоха, с 300 до 450 л/мин. P_{25} вырос до 59%. Параллельно отмечалось уменьшение числа приступов удушья до 1 эпизода в 2—3 дня. Практически исчезла потребность в приеме бронхорасширяющих препаратов. Вместо таблетированного полькортолона больной принимал ингаляции бекотида по 400 мкг в

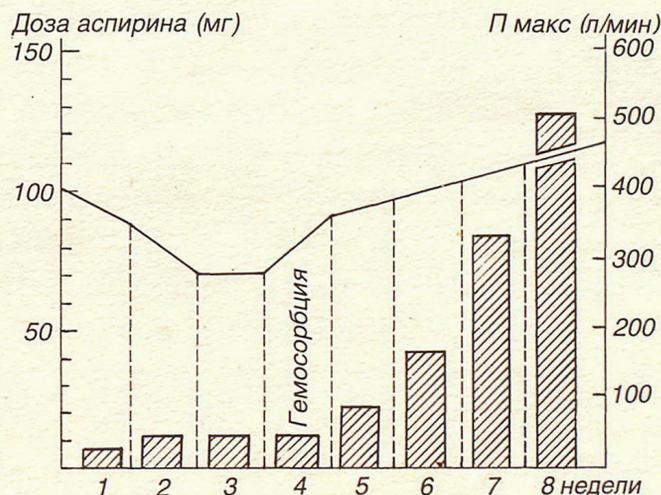


Рис. 2. Десенситизация аспирином больной Г.

сутки. Поддерживающая терапия продолжалась в течение года, больной принимал по 125 мг аспирина в сутки, затем прекратил прием препарата. Через три года ему ввели баралгин в связи с болями в пояснице, при этом ухудшения дыхания не наблюдалось.

На рис. 2 изображен процесс десенсилизации больной Г., 28 лет, в течение 5 лет страдающей бронхиальной астмой тяжелого течения. Ежегодно больная 3—4 раза госпитализировалась с обостренным бронхиальной астмы. Стабилизация состояния больной наступила после начала глюкокортикостероидной терапии полкортолоном в дозе 8 мг/сутки. Исходя из тяжести течения заболевания, исключив аллергическую природу бронхоспазма с помощью постановки кожных скарификационных проб со стандартным набором аллергенов (уровень иммуноглобулина Е в крови 32 МЕ/мл, в норме до 120 МЕ/мл), для диагностики непереносимости блокаторов циклооксигеназы была проведена проба с аспирином. Прием внутрь 10 мг препарата вызвал падение P_{25} на 38%, т.е. КЧа — 3,58. Как показано на рис. 2, попытка десенсилизации малыми дозами ацетилсалициловой кислоты не принесла успеха и вызвала падение пикового потока форсированного выдоха с 400 л/мин до 300 л/мин, что сопровождалось появлением приступов удушья. Для снижения уровня чувствительности к аспирину больной была осуществлена гемосорбция, через неделю после которой КЧа стал равен 1,69. В дальнейшем десенсилизация проходила без осложнений, еженедельно количество принимаемого больной аспирина удваивалось. Через 4 недели после проведения процедуры гемосорбции больная стала толерантной к блокаторам циклооксигеназы. При этом не рецидивировали приступы удушья. Через год поддерживающей терапии аспирином удалось отойти от приема таблетированных глюкокортикостероидов, заменив их системное назначение ингаляциями бекотида (300 мкг/сут.).

В заключение необходимо указать на основании собственных и литературных данных, что десенсилизация аспирином является одним из наиболее эффективных способов патогенетической терапии АА [3]. При наличии высокой степени чувствительности больного к ацетилсалициловой кислоте ($KЧa \geq 2,0$) десенсилизация начинается с минимальных доз, осуществляется ступенчато, еженедельно, небольшими дозами наращивая количество принимаемого препарата. Для снижения чувствительности больного к салицилатам, а также в случаях рецидива бронхиальной астмы в процессе лечения рекомендуется проведение гемосорбции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Захаржевская Т.В., Евсеев Н.Г., Решетова Н.В., Шмелева Т.К. Диагностика и лечение аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология.— 1991.— №2.— С.30—33.
2. Захаржевская Т.В. Дифференцированная терапия различных вариантов течения аспириновой астмы: Автореф. дис. ...канд.мед.наук.— М., 1990.
3. Припутенева З. Эффективность различных схем десенсилизации аспирином и исследование роли метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе аспириновой бронхиальной астмы: Автореф. дис. ...канд.мед.наук.— М., 1990.

Поступила 08.07.93.

© Коллектив авторов, 1993

УДК 613.24-036.12-085.382.012.8

Л.И.Дворецкий, Н.А.Дидковский, Д.Ф.Петраков, П.А.Воробьев

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ АУТОЛОГИЧНЫХ НЕЙТРОФИЛОВ (К ВОПРОСУ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ХНЗЛ)

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФУВ ММА им. И.М.Сеченова

INFLUENCE OF SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES PATIENTS ON THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF AUTOLOGIC NEUTROPHILS (NOTES TO THE QUESTION OF PLASMAPHERESIS USE IN C N P D)

L.I.Dvoretzky, N.A.Didkovsky, D.F.Petrakov, P.A.Vorobiev

S u m m a r y

Serum of patients with exacerbation of infection-dependent bronchial asthma caused the decrease of the phagocytic activity of autologic and donor neutrophils. Plasmapheresis inclusion to complex therapy of the disease promoted the increase of parameters of the phagocytic number and the phagocytic index of neutrophils. Moreover, plasmapheresis decreased the depressing effect of patient serum of this asthma form on the phagocytic activity of autologic neutrophils. This fact may be a basis for plasmapheresis use in patients with this asthma form for exacerbation prevention.

Р е з ю м е

Плазма больных с обострением инфекционно-зависимой бронхиальной астмой вызывает угнетение поглотительной активности аутологичных нейтрофилов. Включение лечебного плазмафереза в комплексную терапию заболевания способствовало повышению показателей фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса нейтрофилов. Кроме того, плазмаферез уменьшал угнетающий эффект плазмы больных инфекционно-зависимой астмой на поглотительную активность аутологичных нейтрофилов, что может служить обоснованием назначения плазмафереза больным инфекционно-зависимой бронхиальной астмой для купирования обострения заболевания.

Одним из важных патогенетических факторов развития и прогрессирования различных форм хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) является нарушение функционального состояния фагоцитирующих клеток, в частности альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, происходящих, по-видимому, из одной гранулоцитарно-моноцитарной колониеобразующей клетки. В качестве причин дисфункции фагоцитоза указывается на возможную роль наследственных дефектов [10], вирусную инфекцию [11], загрязнение окружающей среды, различные интоксикации, в том числе алкогольную [3,9], и другие факторы. Имеются указания на угнетающее действие плазмы, а также бронхоальвеолярного содержимого больных различными формами ХНЗЛ на аутологичные нейтрофилы [4,6]. Несмотря на установленный факт угнетающего действия плазмы на фагоцитоз нейтрофилов, остаются во многом неясны клиническое и патогенетическое значение данного феномена, его специфичность при различной патологии, связь с различными формами ХНЗЛ, а также возможные пути воздействия на выявляемые нарушения.

Целью данной работы явилось изучение влияния плазмы больных ХНЗЛ на поглотительную активность аутологичных и донорских нейтрофилов, а также возможности коррекции фагоцитарных нарушений с помощью метода плазмафереза.

Была изучена поглотительная активность нейтрофилов периферической крови у 22 больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой. У всех больных, по данным клинического, бронхоскопического обследования, результатов исследования мокроты и функции внешнего дыхания, имелись признаки хронического бронхита, в том числе у 10 гнойного (у 2 — с наличием бронхоэктазов). Длительность заболевания составляла от 2 до 10 лет. 6 больных были гормонозависимыми с длительностью приема глюкокортикоидов от 1 до 5 лет. Поглотительную активность нейтрофилов крови определяли по общепринятой методике. Подсчитывали фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). С целью более полного изучения влияния плазмы на фагоцитоз была исследована поглотительная активность нейтрофилов больных и доноров в различных вариантах их инкубации: I — инкубация нейтрофилов больных в аутологичной плазме; II — инкубация нейтрофилов больных в растворе Хэнкса; III — инкубация нейтрофилов больных в плазме донора; IV — инкубация нейтрофилов донора в растворе Хэнкса; V — инкубация нейтрофилов донора в плазме больного. Исследования проводили в фазу максимально выраженного обострения заболевания, по поводу которого больные поступали в стационар для соответствующего лечения.

Плазмаферез проводили по методу В.М.Городецкого и В.В.Рыжко с некоторыми модификациями, описанными в наших предыдущих работах [2]. Общее количество эксфузируемой плазмы за 4—5 сеансов плазмафереза составляло 2—3 л. Показаниями к назначению плазмафереза были неэффективность проводимой терапии, большая потребность в глюкокортикоидах, их непереносимость или развитие различных осложнений гормональной терапии.

Результаты исследования поглотительной активности нейтрофилов при инкубации их в различных

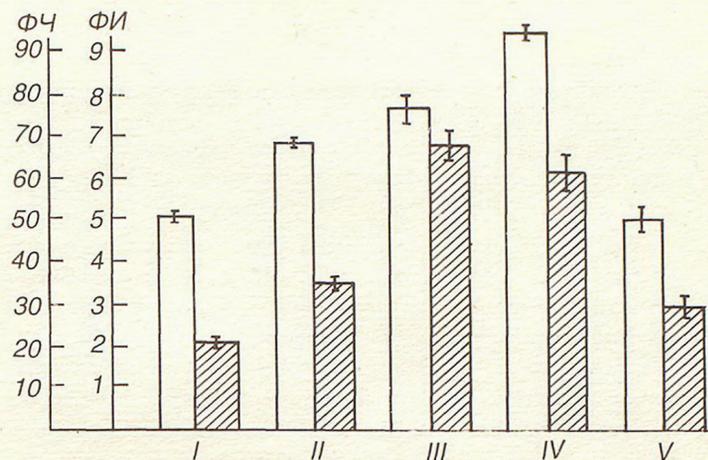


Рис.1. Поглотительная активность нейтрофилов у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой при различных вариантах инкубации.

вариантах представлены на рис. 1. Средние показатели ФЧ и ФИ нейтрофилов, инкубированных в аутологичной плазме (I вариант), составляли $49,2 \pm 1,36\%$ и $1,96 \pm 0,13$ соответственно, в то время как при инкубации нейтрофилов в растворе Хэнкса ФЧ и ФИ повышались до $69,72 \pm 2,03\%$ и $3,34 \pm 0,26$ соответственно ($p < 0,001$). Еще более высокие показатели поглотительной активности нейтрофилов отмечены при инкубации клеток больных в плазме донора (III вариант) — ФЧ и ФИ составляли $77,5 \pm 7,39\%$ и $6,67 \pm 0,80$ соответственно. Средние показатели поглотительной активности донорских нейтрофилов, инкубированных в плазме больных (V вариант), были достоверно ниже таковых при инкубации нейтрофилов в растворе Хэнкса (IV вариант). ФЧ в IV и V варианте составляли $91,67 \pm 2,54\%$ и $47,5 \pm 4,98\%$ соответственно ($p < 0,001$), а ФИ — $5,88 \pm 0,75$ и $2,68 \pm 0,37$ ($p < 0,001$). Не было выявлено достоверного различия между показателями поглотительной активности нейтрофилов больных при инкубации их в плазме донора (III вариант) и в растворе Хэнкса (II вариант), а также в показателях при инкубации нейтрофилов донора и больного в растворе Хэнкса (IV и II варианты соответственно).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об угнетающем действии плазмы больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой в фазе обострения на поглотительную активность как аутологичных, так и донорских нейтрофилов. Следует отметить, что степень угнетающего действия плазмы больных на собственные и донорские нейтрофилы оказалась приблизительно одинаковой. Так, прирост величины поглотительной активности нейтрофилов больных после инкубации их в растворе Хэнкса (II вариант) по сравнению с инкубацией в аутологичной плазме (I вариант) составил для ФЧ 29,43%, а для ФИ — 41,26%. В то же время прирост аналогичных показателей для донорских нейтрофилов при инкубации их в растворе Хэнкса (IV вариант) по сравнению с инкубацией в плазме больных (V вариант) составил 25,6 и 38,2% соответственно.

Обратимость нарушений поглотительной активности нейтрофилов наряду со стимуляцией этих

показателей под влиянием донорской плазмы может свидетельствовать о вторичном характере дисфункции фагоцитоза в большинстве случаев ХНЗЛ и возможности стимуляции фагоцитарной активности донорской плазмой.

В этой связи обращают на себя внимание результаты исследования поглотительной активности нейтрофилов больного М., страдающего инфекционно-зависимой бронхиальной астмой на фоне хронического гнойного бронхита с наличием бронхоэктазов, поступившего в связи с выраженным обострением гнойного процесса, учащением и утяжелением приступов удушья. При значительно более низких по сравнению с другими пациентами показателях поглотительной активности нейтрофилов (ФЧ 36%, ФИ 1,56) отмечался выраженный угнетающий эффект его плазмы на поглотительную активность донорских нейтрофилов. Так, ФЧ нейтрофилов донора уменьшалось с 97% при инкубации клеток в собственной плазме до 50,5% при инкубации их в плазме больного М. (угнетающий эффект составлял 48%), а показатели ФИ уменьшались с 7,96 до 2,9 (угнетающий эффект достигал 63%). В то же время показатели ФЧ и ФИ больного М. при инкубации их в плазме донора приближались к нормальным величинам. Приведенные данные иллюстрируют вероятный «плазменный» генез дисфункции фагоцитоза. По-видимому, в плазме больных с обострением ХНЗЛ содержится фактор, ингибирующий фагоцитоз, природа которого остается не вполне ясной. Функцию подобного фактора могут выполнять, например, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, в частности бактерий, вирусов (наиболее часто вызывают обострение бронхиальной астмы), факторы клеточного происхождения (активированные Т-лимфоциты), кислородные радикалы, возникающие в результате усиления процессов перекисного окисления при обострениях ХНЗЛ, гипоксии, некоторые медикаменты и т.д. Среди обследованных больных лишь четыре получали лечение пенициллином, причем двоим из них исследование выполнено через 2 дня после отмены препарата, который, как известно, сохраняется в плазме в течение

нескольких часов. Кроме того, показатели поглотительной активности нейтрофилов этих четырех больных не отличались от таковых у пациентов, не получавших антибактериальных препаратов, что позволяло исключить возможную роль антибиотикотерапии с учетом данных об угнетающем действии некоторых антибиотиков на фагоцитарную активность клеток [7].

Угнетающее действие плазмы больных ХНЗЛ на фагоцитоз собственных нейтрофилов, по-видимому, не носит специфический характер, так как подобный эффект оказывала сыворотка больных паразитарными заболеваниями, гемобластозами и некоторыми другими злокачественными опухолями [5]. Независимо от специфичности и механизмов угнетающего действия плазмы больных на аутологичные нейтрофилы, в свете полученных данных мы видим реально обоснованные предпосылки использования методов экстракорпорального воздействия на кровь (плазмаферез, плазмасорбция и др.) с целью устранения блокирующего действия плазмы на функцию фагоцитирующих клеток у больных различными формами ХНЗЛ.

В связи с этим было изучено влияние плазмафереза на поглотительную активность нейтрофилов периферической крови у 18 больных бронхиальной астмой и возможность устранения с помощью данного метода угнетающего действия плазмы на фагоцитоз аутологичных нейтрофилов.

Показатели поглотительной активности нейтрофилов, инкубированных в аутологичной плазме и в растворе Хэнкса до и после проведения плазмафереза, представлены на рис.2. При сравнительном анализе поглотительной активности нейтрофилов, инкубированных в растворе Хэнкса, выявлено достоверное повышение ФИ с $3,34 \pm 0,26$ до $3,97 \pm 0,34$ ($p < 0,02$). Более выраженный стимулирующий эффект плазмафереза на поглотительную активность отмечался при инкубации нейтрофилов в аутологичной плазме: ФЧ до и после проведения плазмафереза составляло $49,2 \pm 2\%$ и $60,15 \pm 1,17\%$ ($p < 0,001$), а ФИ — $1,96 \pm 0,15$ и $3,77 \pm 0,2$ соответственно ($p < 0,001$). Под влиянием плазмафереза отмечено снижение угнетающего эффекта плазмы на фагоцитоз аутологичных нейтрофилов. Так, процент угнетения показателей ФЧ уменьшался с 28 до 12, а величины ФИ — с 40 до 19.

Таким образом, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов у обследованных больных в значительной степени обусловлено устранением блокирующего свойства плазмы больного на фагоцитоз аутологичных нейтрофилов. Этот эффект плазмафереза может быть связан с различными факторами, в частности с элиминацией при плазмаферезе ингибирующих фагоцитоз продуктов, появляющихся в плазме при обострениях заболевания. В этой связи следует указать на возможность удаления после плазмафереза плазменного ингибитора Т-супрессорной активности у больных системной красной волчанкой [8]. Кроме того, весьма вероятно повышение фагоцитарной активности клеток под влиянием самой процедуры плазмафереза (эксфузия крови, контакт ее с чужеродной поверхностью). В пользу данного предположения может

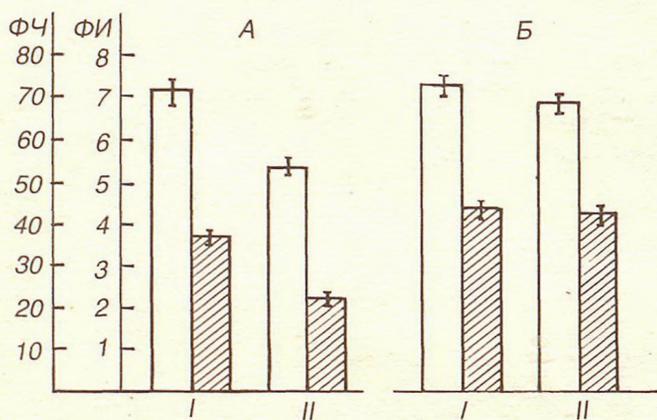


Рис.2. Влияние плазмафереза на поглотительную активность нейтрофилов больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой.

I — инкубация нейтрофилов в растворе Хэнкса, II — инкубация нейтрофилов в аутологичной плазме. А — исследование до проведения плазмафереза, Б — исследование после проведения плазмафереза.

свидетельствовать отсутствие связи между объемом удаленной плазмы и деблокирующим эффектом плазмафереза. Было также показано, что клинический эффект плазмафереза у больных бронхиальной астмой не зависит от количества удаленной плазмы и наблюдается как при проведении истинных, так и при так называемых ложных плазмаферезов [1]. Повышение активности фагоцитирующих клеток (нейтрофилы, альвеолярные макрофаги) на фоне проведения плазмафереза может способствовать усилению и более эффективной элиминации иммунных комплексов, различных микробных и других антигенов, продуктов клеточного распада, что, в свою очередь, ведет к купированию обострения заболевания и является одним из механизмов лечебного действия плазмафереза у больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой.

В ы в о д ы

1. Плазма больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой с обострением сопутствующего хронического бронхита оказывает угнетающее действие на поглотительную активность аутологичных и донорских нейтрофилов.

2. Плазмаферез способствует повышению поглотительной активности нейтрофилов и уменьшает угнетающее действие плазмы больных ХНЗЛ на фагоцитоз аутологичных клеток, что является одним из обоснований включения плазмафереза в комплексную терапию обострений заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бритов А.Н., Самолоткин А.К., Воробьев П.А., Мягков А.В., Котвицкая М.А. Результаты применения ложного плазмафереза при бронхиальной астме // Тер. арх.— 1991.— N7.— С.53—57.
2. Дворецкий Л.И., Воробьев П.А., Илюшина Н.Г., Петраков Д.Ф. Место плазмафереза в лечении бронхиальной астмы // Там же.— 1987.— N3.— С.57—60.
3. Дворецкий Л.И. Клиническое значение нарушений местной защиты у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Дис. ... д—ра мед. наук.— М., 1989.— С.157—164.
4. Кудрявицкий А.И. Иммунологический анализ бронхоальвеолярных смывов при саркоидозе и фиброзирующем альвеолите: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.
5. Лебедев К.А., Боглазова Е.К., Алексеева М.И. Угнетающее действие сыворотки крови на фагоцитарную активность макрофагов // Журн. микробиол.— 1980.— N4.— С.65—69.
6. Лебедев В.С., Бейлина В.Б., Шевелев В.И. Влияние продуктов секреции клеток бронхоальвеолярного смыва на активность фагоцитирующих лейкоцитов у больных хроническим бронхитом // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1991.— С.36—41.
7. Трубников Г.В., Кижватова Н.В. Функциональное состояние альвеолярных макрофагов при различных формах хронического бронхита в процессе лечения // Тер. арх.— 1987.— N3.— С.66—71.
8. Abdou N.G., Sindsley H.B., Pollock A. Plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effect on clinical, serum and cellular abnormalities 6 case report // Clin. Immunol. Immunopath.— 1981.— Vol.19.— P.44—54.
9. Astry C.L., Warr G.A., Jakab C.J. Impairment of polymorphonuclear leucocyte immigration as a mechanism of alcohol-induced suppression of pulmonary antibacterial defense // Am. Rev. Respir. Dis.— 1983.— Vol.128, N1.— P.113—117.
10. Gallin J.I., Klimerman J.A., Padget G.S. Defective mononuclear leucocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrom // Blood.— 1975.— Vol.45.— P.863—869.
11. Tonnel A.B., Gosset Ph., Joseph M. La response cellulaire local aux agressions du poumon profond // Rev. Fr. Mal. Respir.— 1983.— Vol.11.— P.301—315.

Поступила 08.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.235—002—085.382.012.8

Е.И.Шмелев, Е.Х.Починова, А.Т.Сигаев, Б.А.Серебряная

ЛЕГОЧНАЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЭКЗОГЕННЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ АЛЬВЕОЛИТАМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Отдел гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН

INFLUENCE OF PLASMAPHERESIS ON PULMONARY MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH FIBROSING ALVEOLITIS.

E.I.Shmelev, E.H.Pochinova, A.T.Sigaev, B.A.Serebrianaya

S u m m a r y

Pulmonary microcirculation features in patients with exogenous allergic alveolitis (EAA) during various phases of the disease and under various therapeutic programs were studied. The microcirculation was estimated with radionuclear drug Tc99. Moreover, the aggregation ability of erythrocytes was studied. Considerable disorders of microcirculation progressing in the interstitial pulmonary tissue during active inflammation were revealed in patients with EAA. The braking action of treatment programs using plasmapheresis on microcirculation disorders was found. The common basis pharmacotherapy of EAA was not capable to brake the microcirculation disorders progressing estimated with radionuclear methods independently from clinical results of treatment. Aggregation ability disorders of erythrocytes were well corrected with basis pharmacotherapy and with plasmapheresis.

Изучены особенности микроциркуляции легких у больных экзогенными аллергическими альвеолитами (ЭАА) в разные фазы заболевания и под влиянием различных терапевтических программ. Микроциркуляция оценивалась с помощью радиофармпрепарата — ^{99m}Tc ; наряду с этим исследовалась агрегационная способность эритроцитов. Установлены значительные нарушения микроциркуляции у больных ЭАА, прогрессирующие при активном воспалении в интерстициальной ткани. Установлено тормозящее действие на нарушение микроциркуляции лечебных программ, в которых применен плазмаферез. Общепринятая базисная фармакотерапия ЭАА независимо от клинических результатов лечения не способна сдерживать прогрессирование нарушений микроциркуляции, выявляемых с помощью радионуклидной методики. Нарушения агрегационных свойств эритроцитов хорошо корригируются как средствами базисной фармакотерапии, так и с применением плазмафереза.

Ведущим звеном патогенеза экзогенных аллергических альвеолитов (ЭАА) является интерстициальное воспаление с трансформацией в фиброз [4]. Основным критерием эффективности лечения ЭАА является предотвращение или торможение фиброзообразования. Сосудистый компонент является неотъемлемым элементом процессов, происходящих в интерстициальной ткани [4,5]. Однако характер изменения микроциркуляции в легких в условиях современной терапии ЭАА еще не изучен.

Целью настоящей работы явилось изучение микроциркуляции в легких у больных ЭАА в разные фазы заболевания и в различных терапевтических режимах. Микроциркуляция в легких оценивалась с помощью радиофармпрепаратов (РФП) по методике, основанной на временной микроэмболизации капилляров легких макроагрегатом альбумина, меченным ^{99m}Tc (МАА—Тс—99m), вводимым внутривенно [3]. Радионуклидные исследования проводились с помощью сцинтилляционной гамма-камеры ОН-120 фирмы «Siemens», позволяющей одновременно оценить состояние капиллярной сети и альвеол легких в аналоговом режиме изображения органа и путем количественной регистрации импульсов как в каждом легком, так и в определенных его зонах. Каждое легкое делили на три равные зоны. Количество

импульсов всех зон обоих легких суммировали и принимали за 100%, затем количество импульсов каждой зоны делили на общее количество импульсов обоих легких и умножали на 100. Так определялся функциональный вклад каждой зоны легкого в легочный кровоток. Для установления средних показателей нормы радионуклидное исследование легких проведено 50 здоровым добровольцам [2]. Регионарный кровоток по зонам (у здоровых лиц):

Правое легкое	Левое легкое
1 зона — 12%	2 зона — 12%
3 зона — 20%	4 зона — 18%
5 зона — 23%	6 зона — 15%
$55 \pm 1\%$	$45 \pm 1\%$

Дефицит регионарного кровотока (ДК) определялся по формуле:

$$\text{ДК} = \frac{N_1 - N}{N} \times 100,$$

где N — норма количественной оценки в данной зоне, N_1 — величина нарушения регионарного кровотока в зоне.

Помимо этого исследована агрегационная способность эритроцитов. Оценка агрегации, форменных

Таблица 1

Изменения показателей микроциркуляции легких, исследованной с МАА-Тс-99m стихания активности воспаления, при применении плазмафереза у больных ЭАА

№	Число зон с ДК		Направленность изменений	Топография зон с ДК		Средний ДК		
	До ПА	После ПА		До ПА	После ПА	До ПА	После ПА	Показатель различий
1	3	2	↓	2,5,6	5,6	64,8	46,9	17,9
2	5	3	↓	1,2,4,5,6	1,2,6	97,3	54,1	43,2
3	3	2	↓	1,2,5	2,4	75,8	62,4	13,4
4	3	2	↓	1,4,2	2,4	125,1	38,7	84,4
5	5	3	↓	1,2,4,5,6	1,2,6	97,8	71,0	26,8
6	3	4	↑	1,2,4	1,2,4,6	113,9	61,4	46,5
7	3	3	—	1,2,5	2,5,6	66,3	52,8	13,5
8	3	3	—	4,5,6	1,2,5	72,5	62,6	9,9
9	2	2	—	5,6	4,5	56,7	41,0	15,7
10	2	2	—	5,6	5,6	114,2	66,1	48,1
11	4	3	↓	1,2,3,5	1,5,6	57,6	46,1	11,5
12	4	3	↓	1,2,5,6	1,2,3	97,8	87,8	10,0
13	3	3	—	1,5,6	1,5,6	91,4	88,8	2,6
14	3	2	↓	2,5,6	5,6	58,2	51,6	6,6

Изменения агрегационных свойств крови больных ЭАА под влиянием разных методов лечения

Обследованные лица	До лечения		После лечения	
	СНэр, %	СА, ед	СНэр, %	СА, ед
Основная группа больных	13,3 ± 0,92	2,3 ± 0,16	26,1 ± 1,68*	0,73 ± 0,076*
Группа сравнения	13,8 ± 1,6	2,155 ± 0,236	17,7 ± 2,08	1,5 ± 0,21
Здоровые лица	27,9 ± 1,6	1,48 ± 0,09		

Примечание. * — показатели, достоверно изменившиеся в процессе лечения ($p < 0,001$).

элементов, а именно содержания неагрегированных эритроцитов (СНэр) и степень агрегации (СА), проводилась визуальным методом по И.Я.Ашкенази [1]. Показатели СНэр и СА у здоровых лиц составили $27,9 \pm 1,6$ и $1,48 \pm 0,09$ соответственно.

Обследован 41 больной ЭАА различной природы. Из них 20 человек — женщины в возрасте 16—56 лет и 21 человек — мужчины в возрасте 24—55 лет. Длительность заболевания от 6 месяцев до 10 лет. Все больные подвергнуты динамическому клиническому, лабораторному, бронхологическому, функциональному и рентгенологическому исследованию с обязательной морфологической верификацией диагноза. В зависимости от характера терапии больные разделены на две основные клинические группы: 1-я группа (основная) — 31 человек, представлена больными, которым наряду со средствами базисной фармакотерапии (глюкокортикоиды, бронхолитики, отхаркивающие) использовался плазмаферез (ПА). 2-я группа (группа сравнения) — 10 человек, больные, получавшие лишь средства базисной терапии. Всем больным, помимо традиционных методов обследования, проведено исследование микроциркуляции (от 1 до 6 раз) в процессе лечения. Помимо этого, учитывая длительный и волнообразный характер течения ЭАА, у части больных (10 человек) проведено исследование в фазе прогрессирования заболевания, у части (14 человек) в фазе стихания активности процесса. У ограниченного числа пациентов оценено влияние на микроциркуляцию одного ПА (7 человек) и двух ПА (7 человек). Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием критериев достоверности по Стьюденту и методов непараметрической статистики (критерий знаков).

Радионуклидное исследование кровотока в легких выявило у всех больных ЭАА отклонения от нормы. Средний показатель суммы ДК составил $70,6 \pm 3,4$ на одного больного, среднее число зон дефицита — $3,2 \pm 0,1$ (от 2 до 6 зон). Наиболее часто кровоток был нарушен в 5-й зоне (нижняя доля правого легкого) — в 31 случае из 41. Результаты динамического радионуклидного исследования больных ЭАА, проведенного в фазу стихания активности основного процесса, представлены в табл.1. Как следует из представленных данных, число зон с ДК лишь у половины больных (8 человек) уменьшилось, а у одного даже увеличилось. Оценка топографии зон с нарушением кровотока показывает достаточно высокую

изменчивость. Даже при уменьшении общего числа зон с ДК нередко появляются новые зоны дефицита, что свидетельствует об активных процессах перераспределения кровотока. Наиболее однонаправленно выглядит у этих больных средний показатель ДК. У всех больных этой группы он снижался ($p < 0,05$). Выраженность уменьшения ДК варьировала в широких пределах (от 2,6 до 48,1) и в среднем составила $25,0 \pm 6,1$. При сравнении особенностей ДК в фазе улучшения состояния больных при использовании ПА и без последнего установлено, что у половины больных из группы сравнения происходило нарастание ДК. Специальный анализ результатов исследования легочного кровотока с МАА—Тс—99m, проведенного в фазу прогрессирования болезни у 10 человек, установил усиление ДК у всех лиц. Средний показатель усиления ДК у них — $23,97 \pm 7,3$. Таким образом, прогрессированию болезни соответствует нарастание ДК. Для уточнения характера влияния ПА на легочную микроциркуляцию 7 больным проведено исследование с МАА—Тс—99m накануне ПА и на следующий день после операции. У двоих из них произошло нарастание дефицита, а у остальных 5 больных уменьшение ДК. Средний же показатель изменения кровотока составил — $8,27 \pm 2,8$. Другими словами, ПА не оказывает немедленного нормализующего влияния на легочный кровоток. Исследование легочного кровотока после двух ПА у 7 больных показало существенное уменьшение ДК у 6 и нарастание его у одного. Средний показатель уменьшения ДК у них $24,8 \pm 5,9$. Следовательно, лишь на второй неделе после применения ПА происходит существенное улучшение легочного кровотока.

Таблица 3

Изменения агрегационных свойств крови у больных ЭАА до и после плазмафереза

Сроки исследования	СНэр, %	СА, ед
1. Показатели здоровых лиц	$27,9 \pm 1,6$	$1,48 \pm 0,09$
2. До плазмафереза	$19,9 \pm 1,39$	$1,37 \pm 0,17$
	$p_{2.1} < 0,001$	
3. После плазмафереза	$25,8 \pm 1,2$	$0,72 \pm 0,077$
	$p_{3.2} = 0,001$	$p_{3.2} < 0,001$

Результаты исследования агрегационных свойств крови представлены в табл.2. В обеих группах до начала лечения СНэр достоверно ниже ($p < 0,001$), а значения СА достоверно выше нормы ($p < 0,001$). В процессе лечения происходит определенное изменение агрегационных свойств форменных элементов крови. В основной группе отмечается значительное улучшение агрегационных показателей эритроцитов: повышение СНэр и снижение СА, в то время как в группе сравнения есть лишь тенденция к улучшению агрегационных свойств эритроцитов. Таким образом, применение ПА оказывает более выраженное дезагрегирующее действие, чем изолированная фармакотерапия. Различий между результатами исследований, проведенных в фазу прогрессирования или регрессирования активного воспаления, не установлено. Другими словами, даже при прогрессировании болезни ПА обладает дезагрегирующим влиянием.

Непосредственное влияние ПА на агрегационные свойства эритроцитов представлены в табл. 3. В результате проведенного исследования получено достоверное улучшение показателей агрегации эритроцитов — снижение СА и повышение СНэр ($p < 0,001$). Из представленных данных следует, что ПА обладает быстрым непосредственным нормализующим действием на агрегационные свойства эритроцитов.

Таким образом, проведенная в работе оценка состояния микроциркуляции в легких у больных ЭАА показала существенные нарушения регионарного кровотока. При этом с помощью МАА—Тс—99m проводилась интегральная оценка микроциркуляции, включающая сосудистый и гемический (циркулирующие форменные элементы) компоненты. Очень важным фактором в понимании существа патогенеза ЭАА является неуклонное прогрессирование нарушений микроциркуляции за счет сосудистого компонента. Клинически это нередко происходит на фоне некоторого улучшения состояния больных, в основном за счет купирования обструктивного синдрома и некоторого уменьшения иммунопатологического процесса. Поэтому так называемая «неполная ремиссия» является состоянием с прогрессированием микроциркуляторных расстройств. Традиционные средства фармакотерапии не в состоянии сдерживать это прогрессирование, и лишь интенсификация терапии за счет ПА дает возможность эффективно контролировать прогрессирование процесса. Высказанные соображения иллюстрируются клиническим наблюдением.

Больная П., 41 год, в течение многих лет безуспешно лечилась в амбулаторных условиях от хронического обструктивного бронхита. В отделе гранулематозных болезней легких ЦНИИТ диагностирован экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), астматический вариант. Основанием для установления диагноза ЭАА было обнаружение выраженной интерстициальной инфильтрации легких, преимущественно в аксиллярной зоне. В БАЛ — лимфоцитоз, в

периферической крови — умеренная эозинофилия (до 10%). По данным ФВД: ЖЕЛ—63, ОФВ₁—40, МСВ₇₅—17, МСВ₅₀—17, МСВ₂₅—12. Исследование микроциркуляции с МАА—Тс—99m обнаружило нарушение ее в пяти зонах, ДК в них составил 97,3. При этом показатели СНэр и СА составляли 16,8 и 2,5 соответственно. Начата базисная терапия, включающая умеренные дозы глюкокортикоидов (15 мг преднизолона в сутки), бронхолитики, отхаркивающие. В течение двух недель базисной терапии не наступило улучшения состояния: продолжали возникать приступы удушья, сохранялась эозинофилия, появились признаки лекарственной непереносимости, что сопровождалось нарастанием бронхиальной обструкции (по показателям ФВД). Больной начато проведение ПА в сочетании с прежней дозировкой преднизолона. После первых трех ПА произошло отчетливое улучшение клинической картины: прекратились приступы удушья, уменьшилась одышка, количество хрипов в легких, снизилась потребность в ингаляциях бронхолитиков. В это время показатели легочного кровотока стали следующими: ДК снизился до 51,1, число зон с нарушением микроциркуляции — до 3. Улучшились показатели агрегации: СНэр возросло до 24,4, а СА уменьшилась до 0,5. Однако после четырех ПА произошло ухудшение состояния в связи с возобновлением контакта с этиологически значимыми агентами. Наряду с нарастанием бронхиальной обструкции ухудшились показатели микроциркуляции и агрегации: ДК возрос до 82,1, а значение СНэр и СА составили 18,6 и 1 соответственно. Прекращение контакта и дальнейшее проведение ПА привело не только к уменьшению выраженности обструкции, но и к исчезновению интерстициальной инфильтрации. Показатели легочной микроциркуляции при этом стали следующими: нарушение кровотока определялось в трех зонах, а ДК в них составил 70,4. В состоянии полной клинической ремиссии больная выписана из клиники.

В ы в о д ы

1. При ЭАА выражены регионарные нарушения легочного кровотока, повышена агрегационная способность эритроцитов.
2. Лечение средствами фармакотерапии ведет к уменьшению агрегационных свойств эритроцитов, но существенно не влияет на прогрессирование нарушений легочного кровотока, выявляемых с помощью МАА—Тс—99m.
3. Применение плазмафереза улучшает микроциркуляцию в легких не только за счет дезагрегации эритроцитов, но и по показателям кровотока, исследуемым с помощью МАА—Тс—99m. При этом наиболее быстро (в течение первых суток) плазмаферез улучшает агрегационные свойства эритроцитов, влияя на сосудистый компонент в среднем через две недели после начала лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ашкенази И.Я. // Бюл. exper. биол.— 1972.— N7.— С.28—31.
2. Сигаев А.Т. Клиническое значение радионуклидных методов исследования при деструктивном туберкулезе легких: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1988.— С.56—60.
3. Сигаев А.Т., Озерова Л.В., Старилова И.П. // Пробл. туб.— 1990.— N3.— С.29—32.
4. Экзогенный аллергический альвеолит / Под ред. А.Г.Хоменко, Ст. Мюллера, В.Шиллинга.— М.: Медицина, 1987.— С.159—187.
5. Huchon G., Akoun G. // Sem. Hop. Paris.— 1987.— Vol.53.— P.2497—2504.

Поступила 09.07.93.

*К.М.Алиева, А.Р.Татарский, Е.Н.Арсеньева, Л.П.Быкова, Б.И.Круглый,
В.Г.Пинелис, А.Г.Чучалин*

СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАФЕРЕЗА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, НИИ педиатрии РАМН

THE CONTENT OF TROMBOCYTE ACTIVATION FACTOR IN SERUM OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA. THE TROMBOCYTAPHERESIS INFLUENCE

K.M.Alieva, A.R.Tatarskiy, E.N.Arsenieva, L.P.Bykova, B.I.Kruglyi, V.G.Pinelis, A.G.Chuchalin

Summary

Levels of serum PAF were investigated in patients with various bronchial asthma (BA) forms and in various forms of the clinical manifestation of the disease before and after plateletapheresis (PtA). 15 patients with BA (9 atopic and 6 aspirin-sensitive ones) and 4 healthy donors were examined. The examination demonstrated that only tracks of PAF in the healthy donors are registered but in BA patients the PAF levels were significantly increased. It was found, that in patients with atopic BA the PAF levels were almost by two times higher than in aspirinic BA ones. Moreover, the PAF level in a great extent depends on the disease degree. The serum PAF level was decreased in 42% in average after trombocytapheresis.

The study demonstrates the features of thrombocytapheresis action and develops the imagination about its action mechanisms.

Резюме

Исследовался уровень фактора активации тромбоцитов (ФАТ) в крови больных различными формами бронхиальной астмы разной степени тяжести и влияние тромбоцитафереза на этот показатель. Обследовано 15 больных с БА (9 с atopической и 6 с аспириновой) и 4 здоровых донора. Исследования показали, что в крови здоровых доноров регистрируются лишь следы ФАТ, тогда как у больных БА содержание ФАТ значительно повышено. Выявлено, что у больных аспириновой астмой уровень ФАТ почти в 2 раза ниже, чем в группе больных atopической астмой. Кроме того, чем тяжелее протекает заболевание, тем выше уровень ФАТ. После тромбоцитафереза уровень ФАТ в крови больных, получавших данную терапию, снизился в среднем на 42%.

Исследования раскрывают особенности действия тромбоцитафереза, углубляют представления о механизме действия этой процедуры.

Среди медиаторов бронхиальной астмы (БА) особое место принадлежит фактору активации тромбоцитов (ФАТ), его «priming» эффекту, приводящему к активации клеток в дыхательных путях с образованием вторичных медиаторов и обладающему широким спектром биологической активности [3]. J.Morley (1984) основываясь на выраженном бронхоконстрикторном эффекте ФАТ выдвинул гипотезу, что ФАТ и тромбоциты играют центральную роль в развитии БА. Существует большое число исследований, которые подтверждают роль ФАТ как медиатора БА и гиперреактивности дыхательных путей [9,11,15]. В легких ФАТ выделяется эндотелиальными клетками, альвеолярными макрофагами, лейкоцитами, эозинофилами, базофилами, тромбоцитами, эпителиальными клетками [9,14]. Основными источниками базального уровня ФАТ в организме являются легкие, почки, печень, фагоцитирующие клетки крови [12].

Цель настоящей работы — исследование уровня ФАТ в крови больных БА в зависимости от формы и стадии болезни и влияния нового экстракорпорального метода лечения тромбоцитафереза на изучаемый показатель.

Под нашим наблюдением находились 15 пациентов — 9 больных atopической — АБА (4 мужчины, 5 женщин) и 6 больных аспириновой бронхиальной астмой — АсБА (2 мужчин, 4 женщины) в возрасте 18—60 лет. Контрольную группу составили 4 здоровых донора. Большинство обследованных больных АБА (6 человек) страдало среднетяжелой формой заболевания, у 1 больной установлено тяжелое, у 2 больных — легкое течение БА. 4 больных АБА находились в стадии обострения болезни, 5 больных — в дебюте ремиссии. Длительность заболевания у большинства больных превышала 5 лет. Проявления немедленной гиперчувствительности отмечались у всех обследованных АБА: по результатам скарификационных проб и уровня аллергенспецифического IgE в четырех случаях выявлялась гиперчувствительность к бытовым аллергенам, в одном случае — к пыльцевым, в одном случае — к бытовым и эпидермальным аллергенам. Комбинированная гиперчувствительность к трем и более видам аллергенов была выявлена у трех больных. Из сопутствующих заболеваний полинозом страдало 4 больных, atopическим дерматитом — 1, рецидивирующими отеками Квинке — 1 больная. На момент обследования все

больные получали общепринятую терапию, включающую ксантины, отхаркивающие. Из них 3 получали пероральную глюкокортикоидную терапию коротким курсом (преднизолон в дозах 15 мг/сут), лишь 1 больная находилась на постоянной глюкокортикоидной терапии в течение двух лет в дозах от 10 до 15 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Из шести больных АсБА 5 человек страдали средне-тяжелой формой заболевания, у 1 больной отмечалось тяжелое течение болезни. У 3 больных было обострение, у 3 — дебют ремиссии заболевания. Все обследованные больные АсБА наряду с традиционной терапией получали глюкокортикоиды: из них 3 находились на постоянной гормональной терапии в течение 1,5—6 лет и принимали 10—20 мг/сут в пересчете на преднизолон, 3 — курсами лишь в период обострения заболевания парентерально и перорально.

Учитывая возможное ингибирующее влияние ксантинов и глюкокортикоидов на уровень циркулирующего в крови ФАТ, за 24 часа до исследования отменяли парентеральное введение и пероральный прием этих лекарственных препаратов. Венозную кровь из локтевой вены забирали в охлажденную до 4°C пластиковую пробирку с 0,13 М цитратным буфером в соотношении 9:1. Центрифугировали при 3000 об/мин при 4°C в течение 5 мин. Отбирали 0,9 мл плазмы и немедленно проводили экстракцию фосфолипидов плазмы крови [2]. К 0,9 мл плазмы добавляли хлороформ и метанол в соотношении 0,9:1:2. Однородную фазу инкубировали при комнатной температуре 30 мин. Добавляли хлороформ, метанол, H₂O в соотношении 1:1:0,9. После отделения фазы производили перемешивание. Отбирали верхнюю хлороформную фазу, после чего повторно добавляли 1,8 мл хлороформа, осторожно перемешивали, отбирали верхнюю фазу и объединяли с 1 фазой при комнатной температуре, которые выпаривали под током азота. Затем определяли ФАТ радиоиммунологическим методом при помощи высокочувствительных коммерческих наборов фирмы «Amersham». Определение количества H³-РАФ, связанных с флюомикросферами, проводили путем счета в В-сцинтилляционном счетчике («Beckman»). Содержание ФАТ в крови выражалось в пг/мл.

Тромбоцитаферез проводили с использованием сепаратора крови Fenwall CS-3000 (США). Объем перфузированной крови составлял 5—7 литров, количество удаляемых тромбоцитов зависело от объема перфузии и колебалось от 4,5 до 6,0 · 10¹¹, что соответствовало 48—60% от всех циркулирующих тромбоцитов. Исследование ФАТ в плазме крови проводилось через сутки после тромбоцитафереза.

Полученные результаты обрабатывали с помощью общепринятых методов математической статистики, включая оценку по критерию t Стьюдента.

Исследования показали, что у здоровых лиц в плазме крови регистрируются следы ФАТ. У больных БА содержание ФАТ в крови было повышено как в стадии обострения, так и в ремиссии. Средний уровень ФАТ при АБА составил 2024,37 ± 350,2 пг/мл. У больных, находящихся в стадии обострения, уровень ФАТ достигал 3682,7 ± 487,9 пг/мл, в ремиссии — 697,8 ± 154,9 пг/мл., т.е. уровень ФАТ в обострении превышал таковой в ремиссии в среднем в 5 раз. Максимальные значения ФАТ выявлены у больных

АБА с комбинированной гиперчувствительностью к нескольким видам аллергенов и сопутствующими аллергическими заболеваниями. Было отмечено, что у больных АБА имеется связь между уровнем ФАТ и тяжестью заболевания — чем тяжелее протекает заболевание, выраженнее степень сенсибилизации и степень бронхообструкции, тем выше уровень ФАТ. Повышение уровня циркулирующего ФАТ с увеличением степени бронхообструкции, по-видимому, является одним из патогенетических механизмов бронхальной обструкции.

У больных АсБА среднее содержание ФАТ в плазме крови составило 1156,05 ± 257,4 пг/мл, что в 1,8 раза ниже аналогичных значений больных АБА. При этом у больных, находящихся в периоде обострения, средние значения ФАТ составили 1910,7 ± 310,6 пг/мл, в ремиссии — 401,4 ± 80,8 пг/мл. Таким образом, при АсБА, так же как и при АБА, уровень ФАТ в обострении превышал таковой в ремиссии в среднем в 5 раз ($p < 0,01$). Интересно, что у двух больных АсБА, постоянно получающих глюкокортикоидные препараты, отмечено низкое содержание циркулирующего ФАТ (менее 200 пг/мл). Возможно, это связано с характером и объемом проводимой глюкокортикоидной терапии, индивидуальной чувствительностью организма к этим препаратам, а также, очевидно, их ингибирующим влиянием на продукцию ФАТ в организме.

Представляло интерес исследование влияния процедуры тромбоцитафереза на уровень ФАТ в крови больных БА. С этой целью было обследовано 4 больных с АсБА. Для процедуры были отобраны больные с наиболее высоким содержанием ФАТ в крови. Исследование ФАТ в крови через сутки после проведения тромбоцитафереза показало значительное понижение его уровня у 2 больных, причем в одном случае уровень ФАТ понизился на 42%, в другом случае ФАТ практически не определялся. У двух больных содержание ФАТ в крови через сутки после процедуры не изменилось. Оценивая влияние тромбоцитафереза на уровень ФАТ в крови, следует учитывать, что тромбоциты являются лишь одним из источников образования ФАТ в организме, поэтому удаление пула циркулирующих тромбоцитов, по-видимому, в некоторых случаях не способно существенно повлиять на его циркуляцию в крови, что свидетельствует о сложности механизмов регуляции выделения ФАТ в организме, которые связаны, в частности, с модулирующими влияниями различных цитокинов [4,8].

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных БА уровень ФАТ в крови резко повышен, что указывает на важную роль ФАТ в развитии и поддержании заболевания. Максимальное содержание ФАТ в плазме крови было отмечено при АБА. Уровень ФАТ в стадии обострения в среднем в 5 раз превышал таковой в ремиссии. Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической роли ФАТ в развитии и утяжелении течения БА, особенно ее атопической формы, и согласуются с данными T.Nakamiga et al. (1987), показавшими повышение ФАТ в крови больных БА во время позднего астматического ответа, развивающегося после аллергенной стимуляции.

Результаты исследования позволяют предполагать, что ФАТ является медиатором как АБА, так и

неиммунологической БА. Он участвует в многочисленных реакциях через усиление или ослабление различных клеточных ответов. Через тромбоцитопосредованный механизм ФАТ активирует эозинофилы с выделением цитотоксичных медиаторов (в т.ч. ФАТ), которые вновь привлекают эозинофилы, инфильтрирующие дыхательные пути и повреждающие эпителий, что ведет к потере эпителиального фактора релаксации, обнажению ирритантных рецепторов и усилению бронхиальной гиперреактивности [4,5,13].

Недавно D.Hosford et al. (1990) выдвинули гипотезу о феномене так называемого предвоспаленного легкого, являющегося основой сенсibilизации и выявляемого при активации клеток-мишеней. Последними могут быть, в частности, альвеолярные макрофаги, выделяющие ФАТ, ТхА₂, IL-1, запускающие аккумуляцию, активацию клеток с выделением цитотоксических медиаторов и последующие изменения в дыхательных путях. Высокий уровень ФАТ в крови больных бронхиальной астмой поддерживает порочный круг активации различных клеточных популяций и выделение ими многочисленных медиаторов, ответственных за развивающиеся изменения в дыхательных путях [3].

Изучение уровня ФАТ под влиянием тромбоцитафереза у больных АсБА показало, что в половине случаев уровень ФАТ существенно понизился, у другой половины больных динамика ФАТ отмечено не было. Однако для окончательного ответа на вопрос о влиянии тромбоцитафереза на уровень ФАТ в крови необходимы дополнительные исследования. Исследованиями A.Lelouch—Tubiana et al. (1987), A.Coyle (1990) было показано, что введение антитромбоцитарной сыворотки, индуцирующей тромбоцитопению у экспериментальных животных, уменьшает аккумуляцию эозинофилов в дыхательных путях и приводит к уменьшению гиперреактивности бронхов. Очевидно, что тромбоцитаферез, выключая из циркуляции пул функционально и морфологически измененных тромбоцитов, секретирующих различные биологически активные вещества, и вызывая обновление его пулом клеток с нормальными морфофункциональными характеристиками [1], разрывает порочный круг межклеточных взаимо-

действий, поддерживающих аллергическое воспаление и бронхиальную гиперреактивность. Представляется необходимым дальнейшее исследование ФАТ, а также цитокинов для углубления знаний о механизмах терапевтической эффективности тромбоцитафереза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева К.М. Нарушения морфофункционального состояния тромбоцитов и их коррекция методом тромбоцитафереза у больных атопической и аспириновой бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1992.
2. Bleigh E.E., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol.— 1959.— Vol.37.— P.911—917.
3. Braquet P., Chabrier P.E., Mencia-Huerta J. The promise of PAF—antagonists // Adv. Inflamm. Res.— 1987.— Vol.16.— P.179—198.
4. Coyle A., Page C. Regulation of PAF-induced eosinophilic infiltration // PAF in Immune Responses and Renal Diseases / Ed. P. Braquet.— Amsterdam, 1989.— P.16—21.
5. Coyle A.J., Page C.P., Atkinson L. The requirement for platelets in allergen-induced late asthmatic airway obstruction // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol.142, N3.— P.587—593.
6. Hosford D., Mencia-Huerta J., Braquet P. Platelet-activating factor (PAF) and PAF antagonists in asthma // Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.— 1990.— Vol.17, N3.— P.261—273.
7. Lelouch-Tubiana A., Lefort A. Interaction between granulocytes and platelets with the guinea pig lung in passive anaphylactic shock. Correlation with paf-acether induced lesions // Int. Arch. Allergy.— 1987.— Vol.83.— P.198—205.
8. Makino S. Roles of PAF and lymphocytes in antigen—induced eosinophil infiltration in the bronchial mucosa in sensitised guinea pigs // PAF in Immune Responses and Renal Diseases / Ed. P. Braquet.— Amsterdam, 1989.— P.72—79.
9. Mc Manus L., Deavers S. PAF in pulmonary pathobiology // Clin. Chest Med.— 1989.— Vol.10, N1.— P.107—118.
10. Morley J., Page C.P. Platelets in asthma // Lancet.— 1984.— Vol.2.— P.1142—1144.
11. Nakamura T., Morita G., Kuriyama M. et al. Platelet activating factor in Late asthmatic Response // Int. Arch. Allergy.— 1987.— Vol.82.— P.57—61.
12. PAF in Asthma / Eds. G.Holme., J.Morley.— London: Acad. Press, 1989.— P.375.
13. Page C.P., Coyle A.J. Platelets, eosinophils and asthma. // Eur. Respir. J.— 1989.— Vol.2, Suppl.6.— P.483s—487s.
14. Salari H., Wong A. Generation of PAF by human lung epithelial cell line // Eur. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.175, N3.— P.253—259.
15. Smith L. The role of PAF in asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1991.— Vol.143, N5.— Pt.2.— P.s100—s102.

Поступила 08.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248—616.155.2—0727

А.Р.Татарский, А.С.Эмирова, Е.В.Бобков, К.М.Алиева

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE STUDY OF THE FUNCTIONAL STATUS OF TROMBOCYTES IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA.

A.R.Tatarskiy, A.S.Emirova, E.V.Bobkov, K.M.Alieva

S u m m a r y

The functional status of platelets (Pt's) was investigated characterized the activity extent of cells and their role in bronchial asthma (BA) pathogenesis. The trombocytal aggregation, the intracellular calcium metabolism,

the trombocytal ATP-secretion, and the level of trombocyte binding IgE were studied. It was found, that in patients with BA the characteristics of the functional status are considerably increased in comparison with healthy donors. That is in agree with the literature data of the active role of trombocytes in various BA-forms pathogenesis and initiates new approaches to the development of new pathogenetic methods of BA treatment.

Резюме

В работе исследовано функциональное состояние тромбоцитов, характеризующее степень активности клеток и их участие в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Изучались тромбоцитарная агрегация, метаболизм внутриклеточного кальция в тромбоцитах, тромбоцитарная секреция АТФ, уровень тромбоцитсвязанных IgE. Обнаружено, что у больных БА по сравнению со здоровыми донорами значительно повышены все характеристики функционального состояния. Это подтверждает литературные данные об активном участии тромбоцитов в патогенезе различных форм БА и открывает перспективы в разработке новых патогенетических методов лечения БА.

В последние годы концепция патогенеза бронхиальной астмы (БА) связана в основном с ее воспалительной природой и в этой связи все большее значение придается межклеточным и медиаторным взаимодействиям, обуславливающим персистенцию воспаления и развитие гиперчувствительности дыхательных путей [3,4]. Среди многочисленных медиаторов БА особая роль принадлежит фактору активации тромбоцитов (ФАТ), приводящему к активации клетки в дыхательных путях с образованием вторичных медиаторов [7]. При этом ФАТ-индуцированная активация тромбоцитов является важнейшей детерминантой позднего астматического ответа и последующих изменений, развивающихся в дыхательных путях [9].

В свете уже известных данных нам представляется важным углубление знаний о функциональных и морфологических особенностях тромбоцитов при различных формах БА, реализующих, наряду с другими, более изученными в этом плане клетками аллергическое и неиммунологическое повреждение. Эти исследования открывают новые возможности в применении ряда специфических экстракорпоральных методов в лечении БА, в частности — тромбоцитафереза.

Материалы и методы

Все обследованные больные страдали БА средней степени тяжести, в момент обследования находились в стадии затихающего обострения или нестойкой ремиссии.

Определение клеточносвязанных иммуноглобулинов (IgE и IgG) проводилось в элюатах тромбоцитов. Выделение тромбоцитов проводилось по стандартной методике R.Tsien [12]. В полученную тромбоцитарную взвесь добавляли 0,5 мл 0,1 М глицеринового буфера (pH=2,5), охлажденного до температуры -5°C , в течение 1 минуты ресуспензировали, после чего добавляли фосфатный буфер в объеме 0,5 мл. После центрифугирования в течение 5 минут при 2000 g отбирали супернатант (750 мкл), в котором определяли уровни фиксированных на тромбоцитарной мембране иммуноглобулинов с помощью «сэндвич» — моноклональных антител ELISA, по методике разработанной Р.Г.Василовым и соавт. (1983). Те же исследования проводились в элюате лейкоцитов (T.Ishizaka, 1972). Обследование проведено у 6 больных atopической БА и 4 доноров.

Исследование агрегационной способности тромбоцитов. Тромбоцитарная агрегация исследовалась двумя методами: 1) турбидометрическим методом

Борна (Worn G., 1962) в модификации О'Брайна (O'Brien J., 1962), регистрирующим изменение светопропускания. Оценивалась степень агрегации, выраженная в процентах. Исследования проводились на люмиагрегометре «Chronolog 600» (США). 2) высокочувствительным методом корреляционной фотометрии, позволяющим регистрировать изменения среднего радиуса образующихся агрегатов [1]. При обработке кривых изменения среднего радиуса образующихся агрегатов вычисляли показатели агрегации в относительных единицах агрегации и скорость агрегации в относительных единицах агрегации в минуту. Исследования проводились на лазерном агрегометре (НПО «Биола», РФ). В качестве индукторов агрегации использовались различные концентрации ФАТ («Calbiochem», Швейцария), АДФ и тромбина («Sigma», США). Обследовано 7 больных atopической БА, 6 больных аспириновой БА и 8 доноров.

ФАТ и АДФ-индуцированная агрегация изучалась в образцах плазмы, богатой тромбоцитами (ПБТ), тромбин-индуцированная агрегация — в суспензии отмытых тромбоцитов с добавлением 1 мМ CaCl_2 .

Исследование тромбоцитарной секреции АТФ. Исследование секреции АТФ проводили на суспензии отмытых тромбоцитов при индуцировании агрегации различными дозами тромбина люциферин-люциферазным методом с добавлением 1 мМ CaCl_2 . Люминесценция вследствие выделения АТФ сравнивалась с люминесценцией, вызванной 2 нмоль АТФ («Sigma», США) стандарта. Исследования проводились на люмиагрегометре «Chronolog 600» (США). Обследовано 7 больных atopической БА, 4 — аспириновой БА и 9 доноров.

Внутриклеточное содержание ионов кальция в интактных тромбоцитах измеряли с помощью флюоресцентного зонда «Fura-2» по методу R.Tsien [12]. Для определения интенсивности флюоресценции 100 мкл тромбоцитарной суспензии добавлялось к 900 мкл буфера-2, не содержащего бычьего сывороточного альбумина и аспиразы. Флюоресценцию регистрировали на спектрофлуориметре «Hitachi-3000» (Япония) в прямоугольных кварцевых кюветках. Длины волн возбуждения и флюоресценции составили 340 и 550 нм соответственно. Ширина щелей в обоих случаях была равна 5 нм. Измерения проводились при температуре 30°C . После измерения базальной флюоресценции к тромбоцитарной взвеси добавляли 10 мкл ФАТ в концентрациях от 10^{-10} до 10^{-6} М. Расчет концентрации Ca^{2+} (К) проводили по формуле:

ВЕНТИЛ ПЛЮС

Генератор положительного давления
в дыхательных путях
с двумя уровнями режимов работы

Это — генератор положительного давления в дыхательных путях с двумя уровнями режимов работы:

- режим высокого давления при вдохе;
- режим низкого давления при выдохе.

Питание: сетевое 220 вольт/50 Гц, 110 вольт/60 Гц или от внешней батареи на 12 вольт (постоянное напряжение).

ВЕНТИЛ+ оснащен микропроцессором.

ВЕНТИЛ+ работает в следующих четырех режимах:

- **CPAP** — постоянное положительное давление в дыхательных путях. Работает как устройство положительного давления при лечении синдрома ночного апноэ;
- **SV** — поддерживающая вентиляция. Пациент сам запускает генерацию давления на вдохе и на выдохе в зависимости от собственной частоты дыхания;
- **SCV** — контролируемая поддерживающая вентиляция. Пациент сам запускает генерацию давления как на вдохе, так и на выдохе, однако **ВЕНТИЛ+** автоматически обеспечивает режим давления на вдохе, если частота дыхания пациента не соответствует заданной;
- **CV** — контролируемая вентиляция. **ВЕНТИЛ+** сам обеспечивает режимы инспираторного и экспираторного давления и функционирует по заданной программе относительно частоты дыхания и соотношения вдох/выдох.

Какие параметры задаются программно для **ВЕНТИЛ+**?

- уровень давления на вдохе;
- уровень давления на выдохе;
- частота дыхания;
- соотношение вдох/выдох (паттерн дыхания);
- время скачка для достижения заданного давления (только для CPAP режима).

Основные преимущества перед аналогами:

- низкий уровень шумов;
- малый вес;
- компактность;
- подключается к стандартным или адаптированным маскам;
- дистанционное управление (прилагается);
- дисплей для контроля давления и аварийных ситуаций (прилагается).

Общие характеристики:

- Вес 7 кг (15,44 фунтов)
- Размеры 23 x 34 x 22 см
- Размах давлений: на вдохе от 4 до 30 мБар на выдохе от 4 до 30 мБар
- Диапазон частот дыхания от 4 до 30 в мин
- Вдох/выдох от 0,2 до 1,2
- Воздушный поток под маску при давлении 30 мБар: 1,5 л/сек
- Скорость реагирования давления: 10 мБар/100 мсек



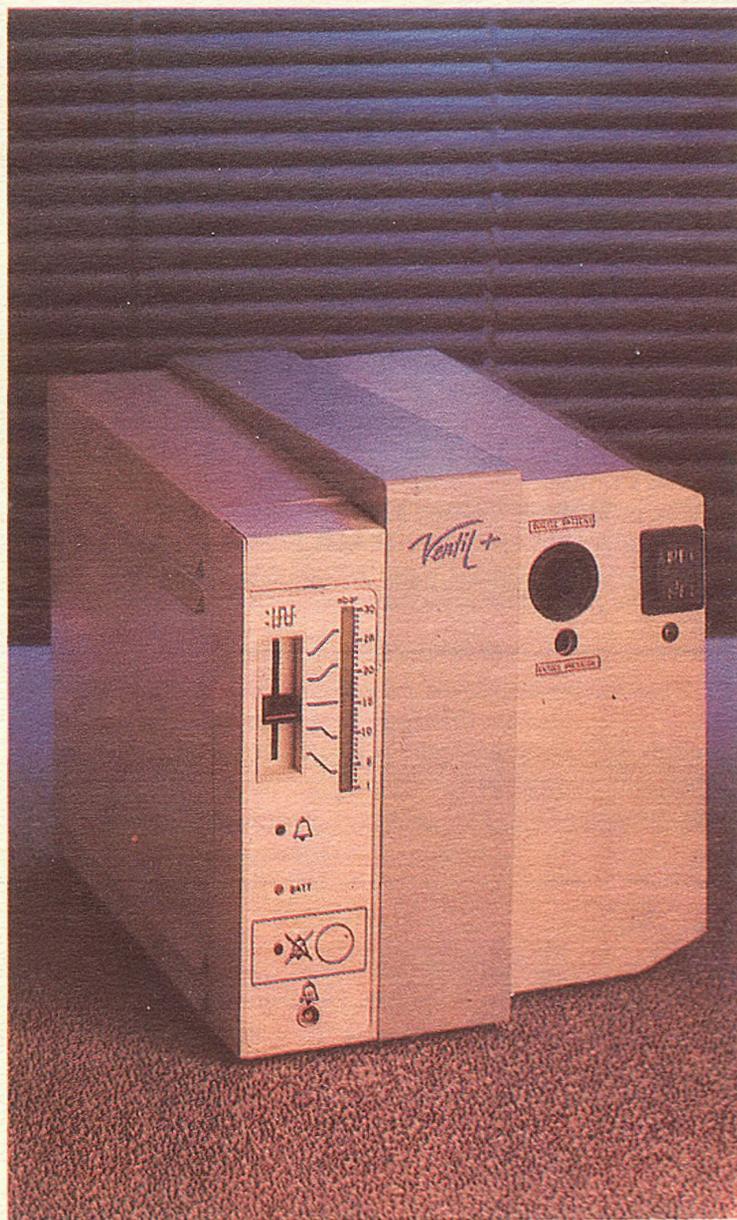
ВЕНТИЛ+ не применяется
как вентилятор для жизнеобеспечения.

Представительство в Москве:

Российско-Французское Совместное Предприятие "МТС"
Россия, 113093, Москва, ул. Б. Серпуховская, 14/13, стр. 8

Тел. (095) 236-46-31, 237-41-12

Телефакс: 230-29-00 Телекс: 911615 MTS SU



Уровень сывороточных и клеточносвязанных иммуноглобулинов IgE и IgG в крови больных атопической БА (M ± m, n = 6)

	IgE		IgG	
	АБА	Доноры	АБА	Доноры
Общий	1030,2 ± 300,9 мЕд/мл*	98,5 ± 12,8 мЕд/мл	12,9 ± 1,3 г/л	13,3 ± 0,3 г/л
На лейкоцитах	862,5 ± 232 пг/мл*	242,3 ± 65,4 пг/мл	24,6 ± 4,9 нг/мл*	5,3 ± 0,4 нг/мл
На тромбоцитах	525,2 ± 126 пг/мл*	163,6 ± 67,1 пг/мл	16,2 ± 5,2 нг/мл*	8,4 ± 2,3 нг/мл

Примечание. * — различие со здоровыми лицами достоверно (p < 0,05).

$$K = (kd) \frac{\Phi - \Phi(\text{мин.})}{\Phi(\text{макс.}) - \Phi}$$

где Φ — регистрируемый уровень флюоресценции; $\Phi(\text{макс.})$ и $\Phi(\text{мин.})$ — уровни флюоресценции, когда «Fuga-2» занят кальцием или свободен от него; для определения Φ макс. тромбоцитарную мембрану разрушали 50 мкл дигитонина, Φ мин. определяли, добавляя после этого $MnCl_2$ до концентрации 0,5 мМоль/л, который вытесняет кальций из комплекса с красителем и гасит флюоресценцию; kd — константа диссоциации, которая равна 224 (при условиях, близких к внутриклеточным). Разницу между базальной и стимулированной концентрацией кальция определяли по формуле: $dK = K_{ст.} - K_{баз.}$ Всего обследовано 11 больных атопической БА, 7 больных аспириновой БА и 10 доноров.

Полученные результаты обработаны с помощью методов математической статистики (с использованием компьютерной программы Stat-Graf), включая оценку по критерию t Стьюдента и непараметрическим критериям.

Полученные результаты и
обсуждение

Определение уровня общего и клеточносвязанного IgE у больных БА

В настоящее время считается доказанной роль IgE

в патогенезе аллергической формы бронхиальной астмы [12,13]. При изучении содержания сывороточного IgE у больных различными формами БА было выявлено его повышение в сравнении со здоровыми лицами. Наиболее высокие уровни сывороточного IgE были выявлены у больных атопической формой БА (табл.1), уровень IgG у них же практически не отличался от нормального уровня. Учитывая, что свое действие в реализации аллергических реакций IgE оказывает путем связывания со специфическими низко- и высокоаффинными клеточными рецепторами на лейкоцитах, тромбоцитах, эозинофилах и других клетках [10,13], представляло интерес изучение клеточносвязанных иммуноглобулинов у больных БА. Оказалось, что у больных БА клеточносвязанная фракция IgE значительно повышена. То же можно сказать и об уровне клеточносвязанного IgG, несмотря на нормальные общие показатели (см.табл.1).

Это свидетельствует об активности клеточного пула, в частности тромбоцитов и лейкоцитов, и их участии в патогенезе БА.

Исследование агрегации тромбоцитов у больных БА

У больных БА выявляются глубокие нарушения функционального состояния тромбоцитов. Изучение агрегации тромбоцитов по методу Борна/О'Брайна

Степень агрегации тромбоцитов у больных БА (%) (M ± m, n)

Индуктор агрегации	Форма заболевания		Доноры (n = 9)
	Атопическая БА (n = 10)	Аспириновая БА (n = 6)	
ФАТ	10 ⁻⁶ М	48,0 ± 7,3*	25,1 ± 4,1
	10 ⁻⁷ М	25,0 ± 7,1	15,9 ± 2,1
АДФ	10 мкМ	69,3 ± 3,3**	52,6 ± 1,9
	4 мкМ	51,8 ± 5,2**	28,0 ± 1,9
	2 мкМ	33,8 ± 4,5*	20,6 ± 1,6
Тромбин	0,1 ед/мл	90,0 ± 2,3*	80,8 ± 2,2
	0,05 ед/мл	80,6 ± 2,3*	72,1 ± 2,1

Примечание. * — различие со здоровыми лицами достоверно (p < 0,05); ** — p < 0,01.

Показатели (отн. ед. агр.) и скорость агрегации тромбоцитов (отн. ед. агр./мин) у больных БА ($M \pm m$).

Индуктор агрегации	Форма заболевания		Доноры (n = 8)
	Атопическая БА (n = 7)	Аспириновая БА (n = 6)	
ФАТ 10^{-6} М	$244,7 \pm 34,1^{**}$	$267,6 \pm 38,4^{**}$	$93,2 \pm 21,5$
	$50,0 \pm 7,8^{**}$	$42,0 \pm 2,9^{**}$	$23,0 \pm 3,4$
	$95,3 \pm 28,3^*$	$175,6 \pm 40,3^*$	$17,6 \pm 6,4$
10^{-7} М	$27,0 \pm 4,4^*$	$27,8 \pm 3,8^*$	$8,3 \pm 2,2$
	$13,1 \pm 2,6^*$	$59,5 \pm 19,3^*$	$6,1 \pm 2,3$
10^{-8} М	$3,6 \pm 0,1$	$17,7 \pm 4,7^*$	$6,0 \pm 2,3$
	$343,8 \pm 23,3^{**}$	$249,4 \pm 43,7^*$	$131,3 \pm 14,9$
АДФ 10 мкМ	$55,5 \pm 9,1^*$	$37,9 \pm 6,6$	$33,8 \pm 6,2$
	$212,3 \pm 43,5^*$	$205,2 \pm 43,0^*$	$110,6 \pm 18,2$
4 мкМ	$44,4 \pm 12,4^*$	$32,9 \pm 4,7$	$28,1 \pm 4,9$
	$186,9 \pm 45,1^*$	$139,7 \pm 38,9^*$	$59,8 \pm 11,7$
2 мкМ	$37,7 \pm 10,9$	$27,4 \pm 4,8$	$22,1 \pm 5,8$

Примечание. В числителе — показатель ТА, в знаменателе — ее скорость. * — различие со здоровыми лицами достоверно ($p < 0,05$); ** — $p < 0,01$.

[5,6] показало, что более высокие агрегационные ответы, индуцированные АДФ и тромбином, в сравнении со здоровыми, наблюдались у больных атопической БА, ФАТ-индуцированной агрегации тромбоцитов — у больных аспириновой БА, однако достоверных различий между обеими группами больных выявлено не было. Результаты исследования агрегации тромбоцитов по методу Борна/О'Брайна представлены в табл. 2.

При изучении тромбоцитарной агрегации (ТА) методом корреляционной фотометрии [1], оцениваемой по показателям и скорости развития агрегации, практически у всех больных также было отмечено значительное повышение агрегационных ответов тромбоцитов при воздействии различных агонистов по сравнению со здоровыми лицами. Так, при исследовании АДФ-индуцированной агрегации установлено, что наиболее высокие показатели и скорости ТА наблюдались в группе больных атопической БА и превышали значения, полученные у здоровых лиц при воздействии 10 мкМ АДФ, в 2,6 и 1,6 раза. У больных аспириновой БА аналогичные показатели были несколько ниже. Однако статистически достоверных различий между изучаемыми группами больных выявлено не было (табл. 3).

Изучение ФАТ—индуцированной ТА показало, что более высокие значения ТА регистрировались у больных

аспириновой БА в сравнении с атопической формой заболевания, при воздействии 10^{-8} М ФАТ эти различия носили статистически достоверный характер.

Исследование секреции АТФ

Тромбоциты человека — секреторные клетки. При активации в ходе реакции высвобождения они секретируют большое количество биологически активных субстанций [4]. Результаты исследований показали, что тромбининдуцированная секреция АТФ повышена у больных обеими формами БА в сравнении со здоровыми лицами (табл. 4).

Полученные в ходе исследования данные о повышенном выделении тромбоцитами АТФ при их активации тромбином, в сравнении со здоровыми лицами, отражают нарушение их функций, повышенную функциональную активность и готовность клеток к выделению биологически активных субстанций.

Изучение метаболизма внутриклеточного кальция в тромбоцитах.

У больных БА, особенно атопической и аспириновой формой, исходно нарушен метаболизм внутриклеточного кальция в тромбоцитах, выявленный при

Таблица 4

Количество выделяемого АТФ тромбоцитами (нмоль) больных БА ($M \pm m$).

Индуктор тромбин, ед/мл	Форма заболевания		Доноры (n = 9)
	Атопическая БА (n = 7)	Аспириновая БА (n = 4)	
0,1	$1,56 \pm 0,29^*$	$1,2 \pm 0,05^*$	$0,92 \pm 0,16$
0,05	$1,2 \pm 0,24^{**}$	$1,1 \pm 0,05^{**}$	$0,61 \pm 0,09$

Примечание. * — различие со здоровыми лицами достоверно ($p < 0,05$); ** — $p < 0,01$.

Aeromed



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

А/О «АЭРОМЕД» ПРЕДЛАГАЕТ:

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

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

А также другое медицинское оборудование и приборы:

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

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

Совместное предприятие BALTIC AMADEUS
и фирма CUSTO MED (Германия)



BALTIC
AMADEUS



Компьютерная
диагностическая
система
для
исследования
функций внешнего
дыхания

Компактность, простота в обращении, максимум удобств персоналу и пациенту, надежность, пригодность для массовых исследований и контроля за результатами лечения, большой набор определенных показателей, исследования дыхательного сопротивления методом форсированных осцилляций - все это делает систему CUSTO VIT необходимой для каждого врача пульмонолога.



CUSTO VIT

СОВМЕСТНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

Академийос 4, 2600 Вильнюс, Литва Тел. (0122) 359903, факс (0122) 359909 телекс 261145 BAMAD SU
телетайп 02 303368 БАЛТ

Содержание внутриклеточного кальция (нм) в тромбоцитах больных бронхиальной астмой ($M \pm m$).

Содержание Ca^{2+}	Форма заболевания		Контроль
	Атопическая БА (n = 11)	Аспириновая БА (n = 7)	
Базальный	316,9 ± 19,3*	278,6 ± 26,9*	146,1 ± 3,9
Стимулированный			
10 ⁻¹¹ М ФАТ	536,5 ± 75,0*	519,7 ± 45,5*	173,8 ± 3,8
10 ⁻⁷ М ФАТ	1654,4 ± 138,7*	1227,0 ± 121,9*	539,5 ± 63,7

Примечание. * — различие с группой здоровых доноров достоверно ($p < 0,05$).

изучении его базального уровня и кинетики входа Ca^{2+} в клетку под влиянием агонистов (табл.5).

Анализ полученных результатов свидетельствует о выраженной функциональной активации тромбоцитов и высокой чувствительности к медиаторным воздействиям при различных формах БА.

Таким образом, у больных БА выявляются глубокие нарушения функционального состояния тромбоцитов, характеризующиеся усилением агрегационных ответов при воздействии различных активаторов и секреции АТФ, нарушением метаболизма внутриклеточного кальция [8], что усугубляет тканевое и эндотелиальное повреждение, поддерживает гиперреактивность бронхов.

Полученные результаты исследований уточнили современные представления о патогенетической роли ряда гуморальных и клеточных компонентов крови в развитии БА и явились основанием для разработки и внедрения в клиническую практику лечения заболевания ряда экстракорпоральных методов, позволяющих либо их активно элиминировать, либо существенно изменять их функциональное состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лаб. дело.— 1989.— N10.— С.15—18.

2. Свиридов Д.Д., Лейтин В.Л., Любимова Е.В. и др. Модельная система для изучения взаимодействия тромбоцитов с реконструированной сосудистой стенкой // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.— 1981.— N1.— С.28—35.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.
4. Чучалин А.Г. Закономерности обмена кальция у человека при различных патологических состояниях // Тер. арх.— 1987.— N1.— С.121—127.
5. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature.— 1962.— Vol.194, N4832.— P.927—929.
6. Born G.V.R. Observations on the change in shape of blood platelets brought about by adenosine diphosphate // J. Physiol. (Lond.)— 1970.— Vol.209, N3.— P.48.
7. Braquet P., Chabrier P.E., Mencia-Huerta J. The promise of PAF-antagonists // Adv. Inflamm. Res.— 1987.— Vol.16.— P.179—198.
8. Brass L.F., Shattil S.J. Changes in surface-bound and exchangeable calcium during platelet activation // J. Biol. Chem.— 1982.— Vol.257.— P.14000.
9. Chesney C., Pifer D., Byers L. et al. Effects of platelet activating factor (PAF) on human pts // Blood.— 1982.— Vol.59, N3.— P.582—585.
10. Chung K.F., Barnes P.J. Effect of platelet activating factor on airway calibre, airway responsiveness and circulating cells in asthmatic subjects // Thorax.— 1989.— Vol.9.— P.82—91.
11. Nakamura T., Morita G., Kuriyama M. et al. Platelet activating factor in Late asthmatic Response // Int. Arch. Allergy.— 1987.— Vol.12.— P.346—349.
12. T sien R.J., Pozzan T., Ring T.J. Principle of measurement of free Ca^{2+} in platelets // J. Cell Biol.— 1982.— Vol.94.— P.325—334.
13. Verselli D., Leung D.J.M., Jabara H. Interleukin 4-dependent induction of IgE synthesis and CD23 expression by the supernatant of a human cells // Tromb. Res.— 1987.— Vol.48.— P.265—273.

Поступила 08.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-085.385.012.8+616.155.2-076.4

А.Л.Черняев, Л.М.Воронина, А.Р.Татарский, К.М.Алиева
**ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
 ТРОМБОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
 ПРИ ТРОМБОЦИТАФЕРЕЗЕ**

НИИ пульмонологии МЗ РФ

THE ELECTRONIC MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF TROMBOCYTES IN BLOOD OF
 PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DURING PLASMAPHERESIS.

A.L.Cherniajev, L.M.Voronina, A.R.Tatarsky, K.M.Alieva

Summary

Blood trombocytes in 4 male patients with infectionalallergic bronchial asthma (BA) were investigated with electronmicroscopic and morphometric methods during the trombocytapheresis. The study was carried out

before, after immediately, and a day after the trombocytapheresis. 5 healthy male donors of blood trombocytes were as a control. It was revealed, that in patients with BA trombocytes are in the state of the physiological excitement, that was testified by the share increase of spheric trombocytal forms and the trombocytes with squares greater than in normals; and by the presence of the large number of appendixes in trombocytes, by the enlargement of their superficial-vacuolar system, and by the increase of their aggregation ability.

The aferesis considerably decreases the number of active forms of trombocytes and influences of their aggregation ability. A day after the trombocytapheresis, moderate renovation of the cellular pool appears by means of mature forms of the trombocytes being in the inactive state.

Резюме

С помощью электрономикроскопического и морфометрического методов изучали тромбоциты крови 4 больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой (БА) средне-тяжелого течения при тромбоцитаферезе. Все больные были мужского пола. Исследование тромбоцитов проводили до тромбоцитафереза, после него и спустя сутки. Контролем служили тромбоциты крови 5 здоровых мужчин—доноров. Выявлено, что у больных БА тромбоциты находятся в состоянии физиологического возбуждения, о чем свидетельствует увеличение доли сферических форм тромбоцитов и тромбоцитов с большей по сравнению с нормой площадью; наличие у тромбоцитов большого числа отростков, расширение их поверхностно-вакуолярной системы, а также повышение их агрегационной способности. Тромбоцитаферез значительно снижает число активных форм тромбоцитов и влияет на их агрегационную способность. Через сутки после тромбоцитафереза происходит умеренное обновление пула клеток за счет зрелых форм тромбоцитов, находящихся в неактивном состоянии.

В настоящее время сформировалась и получила многочисленные подтверждения воспалительная теория бронхиальной астмы (БА) [9]. Среди множества медиаторов воспаления особенное внимание уделяется фактору активации тромбоцитов, играющему важную роль в патогенезе БА [8,10]. Доказательства участия тромбоцитов в развитии и поддержании воспалительной и бронхоспастической реакции при БА послужили основой для внедрения в клиническую практику одного из экстракорпоральных методов селективного удаления тромбоцитов из кровотока — тромбоцитафереза [6]. Однако встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению морфологии тромбоцитов крови больных БА до и после проведения тромбоцитафереза [1].

Целью настоящей работы явилось комплексное электронно-микроскопическое и морфометрическое исследование тромбоцитов крови больных до и после проведения тромбоцитафереза.

Материалом для исследования послужили тромбоциты крови 4 больных инфекционно-аллергической БА средне-тяжелого течения, мужчин, находившихся во время проведения тромбоцитафереза в состоянии ремиссии. Средний возраст больных составил $24,3 \pm 4,4$ года, длительность заболевания $3,6 \pm 2,5$ года. Возникновение приступов удушья все больные связывали с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией. Один больной перенес острую очаговую пневмонию. У всех больных отмечалось наличие бытовой или пищевой аллергии. При поступлении в стационар у всех больных состояние удовлетворительное, отмечались признаки обструкции на всех уровнях бронхиального дерева, эозинофилия крови. Количество тромбоцитов составляло $(205 \pm 5) \cdot 10^9$ /л, содержание IgE 643 ± 180 КЕ/л, ЦИК 103 ± 24 КЕ/л. Контрольную группу составили 5 здоровых доноров, мужчин. Тромбоцитаферез осуществляли по методике А.Р.Татарского с соавт. [6]. Кровь для сканирующей электронной микроскопии обрабатывали по методу Nattogi [11]. Кровь фиксировали в 1% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия в соотношении ингредиентов 5:4:1 [2]. Затем кровь центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 10 минут. Супернатант переносили в чистую пробирку и дофиксировали 3% раствором глутаральдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) в течение

15 минут при комнатной температуре. Отмытые и обезвоженные в спиртах тромбоциты наносили на покровные стекла, высушивали при критической точке, напыляли золотом и просматривали в электронном микроскопе «Hitachi S-500». Для трансмиссионной электронной микроскопии первый этап фиксации проводили так же, как для сканирующей. После центрифугирования дофиксацию проводили 3% раствором глутаральдегида в течение часа при температуре $+4^\circ\text{C}$. Выделяли пограничный слой между плазмой и клеточными элементами, который промывали холодным фосфатным буфером 2 раза по 15 минут путем центрифугирования при 2000 оборотах в минуту. Постфиксацию проводили 1% раствором OsO_4 на изотоническом фосфатном буфере (рН 7,2) в течение 1 часа. Затем осуществляли трехкратную промывку по 15 минут холодной дистиллированной водой. Контрастирование проводили 2% водным раствором уранилацетата в течение 1 часа при температуре $+4^\circ\text{C}$. Затем осуществляли дегидратацию в ацетонах восходящей крепости от 50 до 100 по 15 минут. Заливка в эпон — арамид проводилась по стандартной методике. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в микроскоп GEM 100B. После трансмиссионной микроскопии методом точечного счета с помощью счетного устройства [5] на пластинках проводили

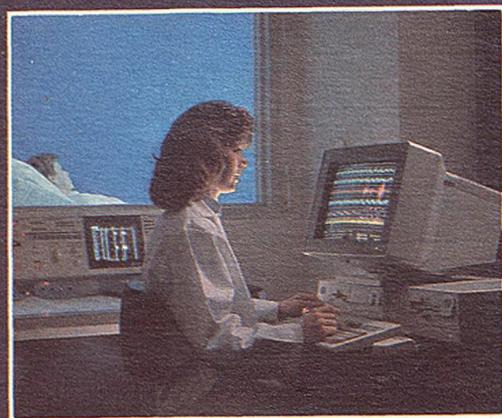
Таблица 1

Концентрация иммуноглобулинов крови у больных бронхиальной астмой при тромбоцитаферезе

Группы наблюдения	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л
Бронхиальная астма			
до тромбоцитафереза	$10,9 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,4^*$	$1,7 \pm 0,3$
после тромбоцитафереза	$11,5 \pm 1,1$	$1,0 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,4$
через сутки после тромбоцитафереза	$13,5 \pm 0,9^{**}$	$1,3 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,6$
Контроль	$14,3 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,3$

Примечание. * — достоверность различий с контролем $p < 0,05$, ** — достоверность различий с показателем до тромбоцитафереза $p < 0,05$.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



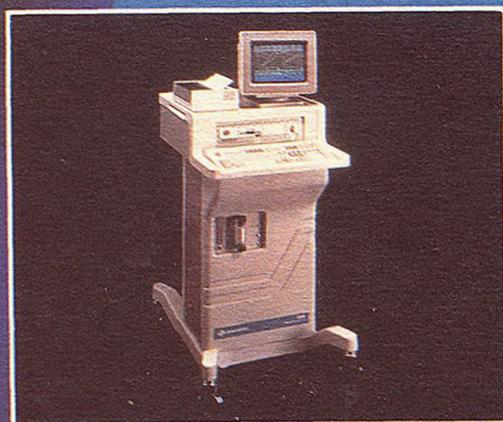
Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



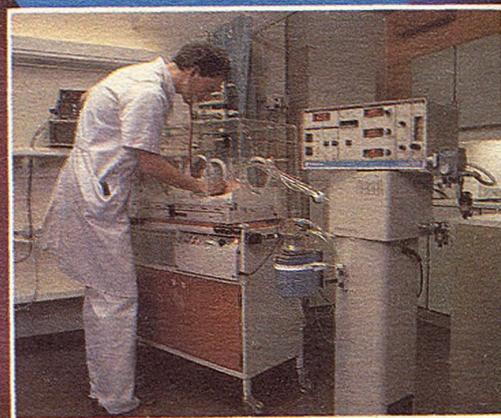
Совершенные Системы Исследования
Функции Внешнего Дыхания. Портативные
Спирометры, Плетизмограф Измеряющий Диффу



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высокочастотная Вентиляция

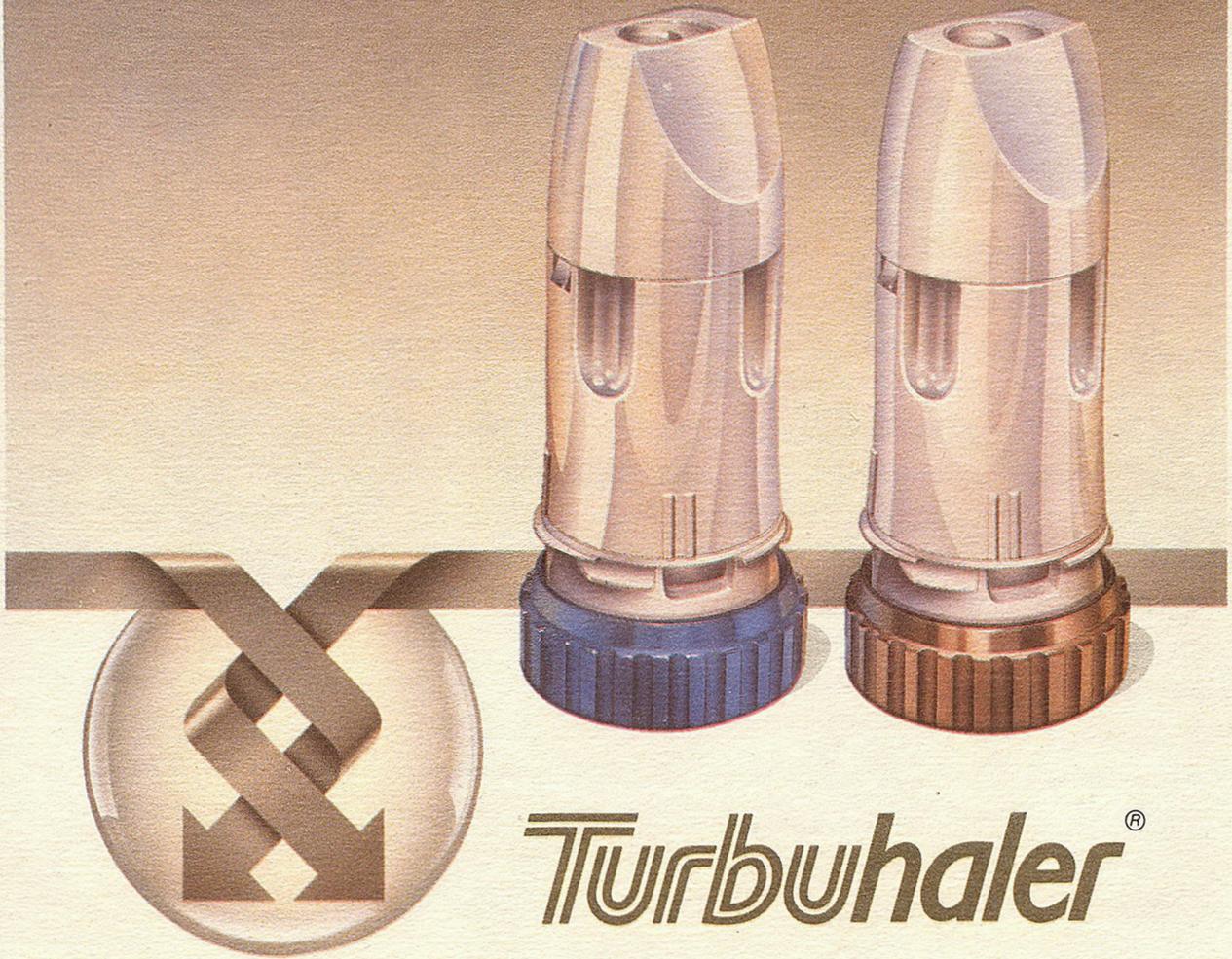
SensorMedics BV
European Headquarters
Rembrandtlaan 1b
P.O.Box 299
3720 AG Bilthoven, The Netherlands

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

 ПульмоСенс

СП ПульмоСенс
105077, г.Москва, А/Я 2
11-я Парковая ул., д.32/61,
Корп.2
Тел: (095) 465-83-85; 465-83-58
Факс: (095) 465-83-85

Technology
that simplifies
technique



Turbuhaler[®]

*Turbuhaler is available for inhalation of the β_2 -agonist
TERBUTALINE and the corticosteroid BUDESONIDE*

ASTRA

Further information is available on request from
Astra Draco AB
P.O. Box 34, S-221 00 Lund, Sweden

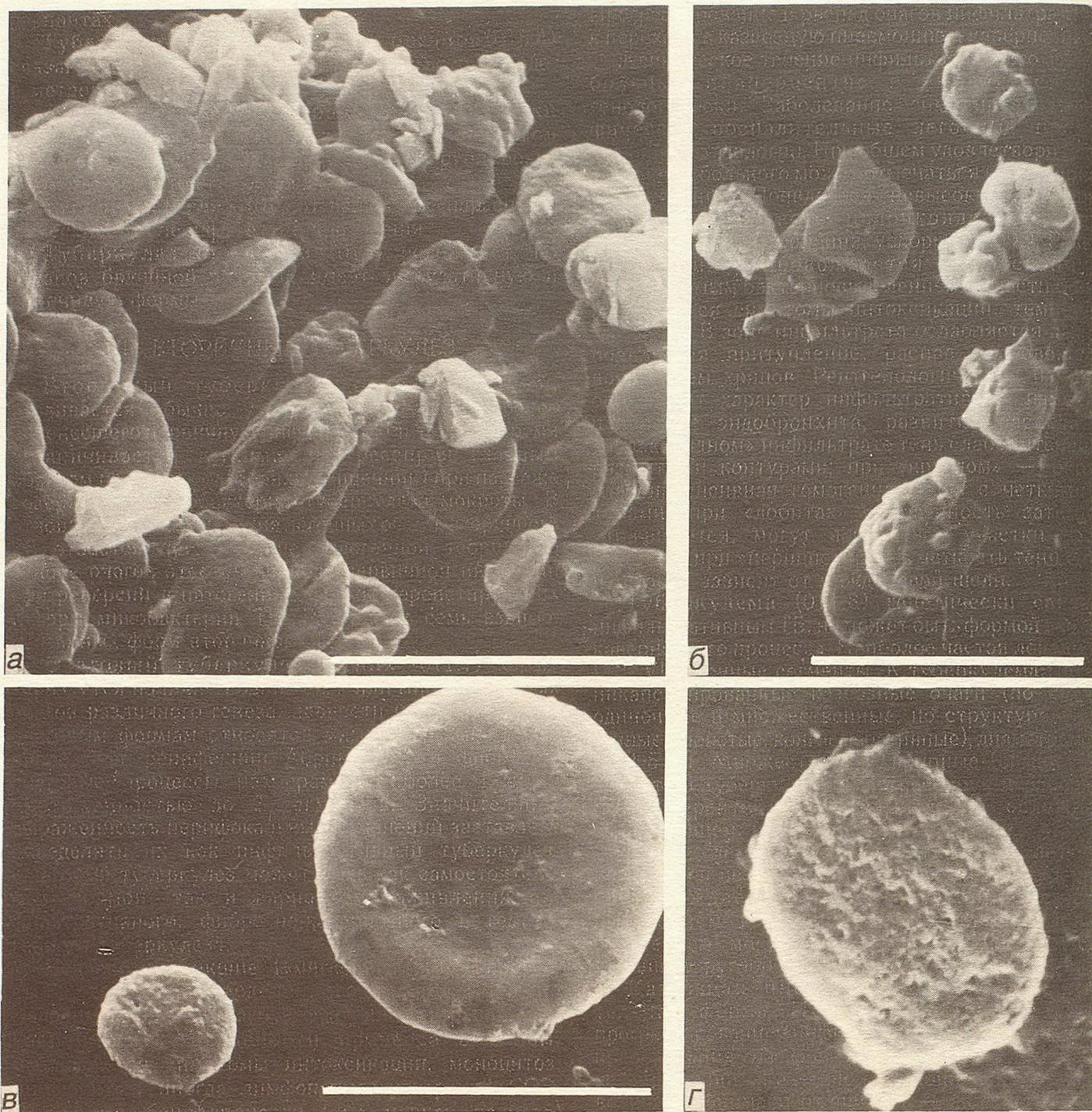


Рис. 1. Тромбоциты крови больных бронхиальной астмой при тромбоцитаферезе. Сканирующая электронная микроскопия.

а — тромбоциты крови до процедуры. Микроагрегат, состоящий из тромбоцитов различной формы, *б* — тромбоциты крови до процедуры имеют неправильную форму за счет отростков и выбуханий, *в* — тромбоцит крови правильной дисковидной формы после процедуры тромбоцитафереза, *г* — тромбоцит крови правильной дисковидной формы спустя сутки после процедуры. Число пор поверхностно-вакуолярной системы увеличено.

вычисление площади поверхности тромбоцитов, подсчитывали объемную плотность вакуолей, число α -гранул в одной клетке. На фотографиях сканирующей электронной микроскопии подсчитывали число дисковидных и сферических тромбоцитов. Морфометрическому исследованию подвергали по 50 клеток в каждом наблюдении до, после тромбоцитафереза и сутки спустя. Проводили определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G по диаметру колец преципитации методом иммунодиффузии по Манчини. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики [7]. При исследовании содержания иммуноглобулинов G, А, М в сыворотке

крови больных до, после тромбоцитафереза и сутки спустя выявлено достоверное снижение концентрации IgG и IgA в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой до лечебной процедуры и достоверное повышение IgG через сутки после тромбоцитафереза по сравнению с исходными показателями (табл. 1).

При сканирующей электронной микроскопии было выявлено преобладание тромбоцитов крови преимущественно сферической формы и тромбоцитов с различной длиной отростков у больных БА до тромбоцитафереза (рис. 1, *а*, *б*). Соотношение тромбоцитов сферической формы к дисковидным составило 2,2:1 (в контроле 1:7,2). Часто встречались

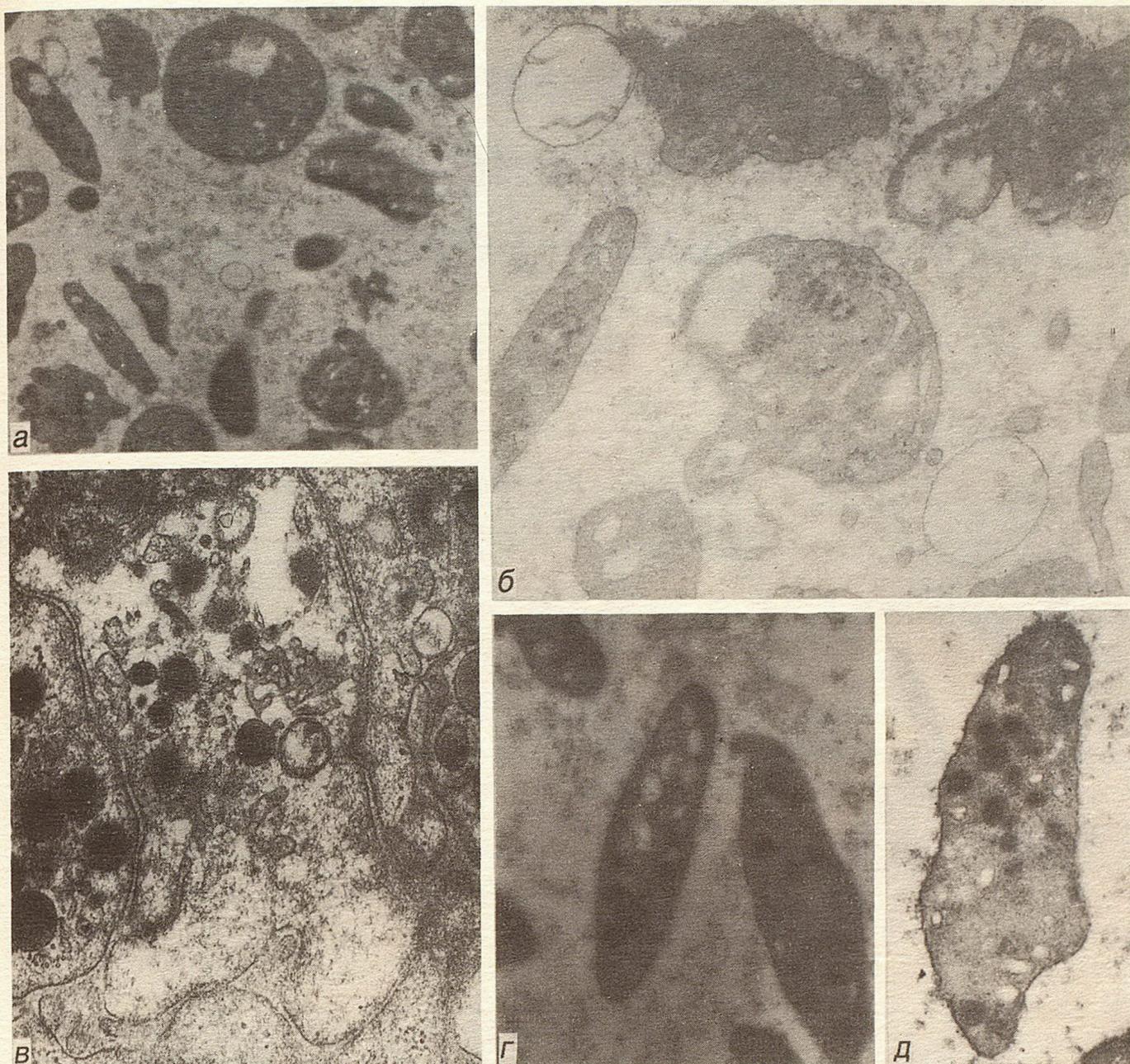


Рис. 2. Ультраструктура тромбоцитов крови больных бронхиальной астмой при тромбоцитаферезе.

а — тромбоциты крови округлой и отросчатой формы до процедуры тромбоцитафереза содержат α -гранулы различной электронной плотности и вакуоли. Микротрубочки их щелевидной формы. $\times 14\ 000$. *б* — тромбоциты крови до процедуры тромбоцитафереза имеют уродливую форму и поверхностные вакуоли, содержат α -гранулы пониженной и электронной плотности. $\times 33\ 000$. *в* — деградирующий тромбоцит в микроагрегате до процедуры тромбоцитафереза. Цитоплазма тромбоцита просветлена, плотная трубчатая система очагово гиперплазирована, α -гранулы в различных стадиях дегрануляции. $\times 83\ 000$. *г* — тромбоциты вытянутой формы имеют большое число расширенных микротрубочек и незначительное количество электроноплотных α -гранул после тромбоцитафереза. $\times 17\ 300$. *д* — тромбоцит спустя сутки после тромбоцитафереза имеет вытянутую форму, содержит умеренное число α -гранул различной электронной плотности и микротрубочки овальной формы. $\times 23\ 200$.

микроагрегаты, в состав которых входили тромбоциты различной формы. Исследование тромбоцитов крови после тромбоцитафереза показало снижение числа тромбоцитов и преобладание среди них тромбоцитов дисковидной формы. Поверхность их была почти ровной (рис.1, *в*). Соотношение тромбоцитов сферической формы к дисковидным составило 1:2,2. Через сутки после тромбоцитафереза соотношение тромбоцитов сферической формы к дисковидным составило 1:7,8, что не отличалось от показателей контрольной группы. Обращало на себя внимание увеличение числа пор поверхностно-вакуолярной системы (рис.1, *г*). Ни в одном наблюдении после тромбоцитафереза микроагрегаты тромбоцитов обнаружены не были. При трансмиссионной электронной

микроскопии тромбоцитов крови больных БА до тромбоцитафереза число α -гранул не изменялось по сравнению с контролем и составило $8,3 \pm 0,8$ и $8,7 \pm 1,2$ соответственно. После тромбоцитафереза и спустя сутки число гранул достоверно увеличивалось по сравнению с контролем и исходными показателями и составило $12,6 \pm 0,6$ и $11,1 \pm 0,3$ соответственно.

Микротрубочки тромбоцитов больных БА до тромбоцитафереза имели узкие просветы, определялись единичные трубочки с расширенными просветами и образованием вакуолей больших размеров, связанных с поверхностью тромбоцитов (рис.2, *а*, *б*). В микроагрегатах встречались тромбоциты различной степени деградации, характеризовавшиеся просветлением цитоплазмы, дегрануляцией α -гранул, очаговой гиперплазией плотной трубчатой системы

UNASYN: Новый способ преодоления бактериальной устойчивости

UNASYN[®], комбинация ингибитора бета-лактамаз
сульбактама и ампициллина, преодолевает
устойчивость возбудителей.
Упрощает выбор антибиотика

UNASYN[®], защищает ампициллин от разрушения
бета-лактамазами.

UNASYN[®], восстанавливает и расширяет
спектр ампициллина, включая анаэробы.

UNASYN[®], уменьшает потребность
комбинированной терапии
при инфекциях смешанной
микрофлорой.

β-лактам

защита
бета-лактамного
кольца

UNASYN[®] _{BM} _{BB}

сульбактам/ампициллин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

UNASYN[®] BM/BB

в виде сухого порошка для реконституирования
выпускается во флаконах, содержащих эквиваленты
1,0 г + 2,0 г; 0,5 г + 1,0 г; 0,25 г + 0,5 г, сульбактама и
ампициллина соответственно.

ПОКАЗАНИЯ:

UNASYN[®] BM/BB назначают при инфекциях,
вызванных восприимчивыми к нему микроорганизмами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Противопоказано больным, имеющим в анамнезе
аллергические реакции к какому-либо из пенициллинов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

До начала лечения пенициллином следует провести
тщательное обследование относительно предыдущих
сверхчувствительных реакций на пенициллин,
цефалоспорины и другие аллергены. Безопасность
применения препарата беременными и кормящими
женщинами не установлена.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Как и в случае применения любых антибиотиков,
необходимо постоянное наблюдение за признаками
чрезмерного разрастания невосприимчивых организмов,
включая грибки. Как и при применении любого
сильнодействующего системного средства, в течение
длительного курса лечения целесообразно
периодически проверять наличие дисфункции какой-либо
системы органов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Может наблюдаться боль в месте инъекции, редко
флебит. Наиболее часто отмеченные реакции:
тошнота, рвота и диарея.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:

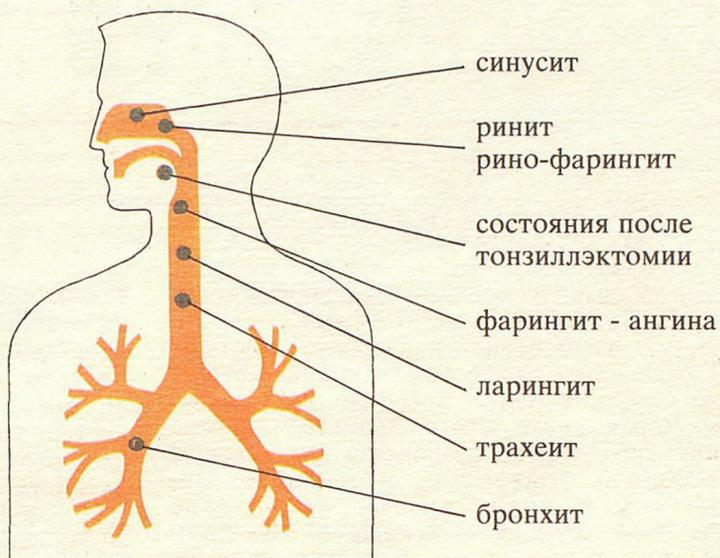
UNASYN[®] BM/BB может вводиться внутривенно или
внутримышечно. Дозировка для взрослых находится в
пределах 1,5-12 г в сутки отдельными дозами каждые
6,8 или 12 часов до максимальной суточной дозы
сульбактама 4 г. Дозировка для лечения большинства
инфекций у детей всех возрастов и новорожденных
составляет 150 мг/кг сутки отдельными дозами каждые
6 или 8 часов. Новорожденным в течение первой
недели жизни лекарство обычно вводится через каждые
12 часов. Больным с тяжелыми нарушениями функции
почек, дозы UNASYN[®] BM/BB должны вводиться
реже, в соответствии с обычной практикой применения
ампициллина.

Перед назначением UNASYN[®] BM/BB необходимо
ознакомиться с инструкцией по применению.



БИОПАРОКС

Ингаляционный антибиотик



Терапевтическое воздействие на всех уровнях дыхательного тракта.

БИОПАРОКС

Одновременное антибактериальное и против-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 встречаемости (%) тромбоцитов различной площади в крови больных бронхиальной астмой при тромбоцитаферезе

Площадь мкм ²	Контроль (1)	Бронхиальная астма		
		до тромбоцитафереза (2)	после тромбоцитафереза (3)	через сутки после тромбоцитафереза (4)
0,1 — 3,0	16,3 ± 0,9	11,1 ± 0,9	23,4 ± 1,2	19,3 ± 1,6
3,1 — 6,0	34,5 ± 1,3	38,9 ± 1,4	44,7 ± 1,3	52,6 ± 1,7
6,1 — 9,0	30,6 ± 1,0	27,8 ± 1,3	17,0 ± 1,1	15,8 ± 0,9
9,1 — 12,0	16,6 ± 0,8	22,2 ± 1,2	12,8 ± 0,8	10,5 ± 0,7
Более 12,0	2,0 ± 0,5	—	2,1 ± 0,8	1,8 ± 0,6

Примечание. Достоверность различий средних значений:
 0,1 — 3,0 1 — 2, 3 p < 0,001, 2 — 3,4 p < 0,001, 3 — 4 p < 0,05;
 3,1 — 6,0 1 — 2 p < 0,05, 1 — 3,4 p < 0,001, 2 — 3,4 p < 0,001, 3 — 4 p < 0,001;
 6,1 — 9,0 1 — 3, 4 p < 0,001, 2 — 3,4 p < 0,001;
 9,1 — 12,0 1 — 2,4 p < 0,001, 1 — 3 p < 0,001, 2 — 3, 4 p < 0,001.

(рис.2, в). В тромбоцитах крови после тромбоцитафереза наблюдалось образование единичных псевдоподий, появление расширенной канальцевой системы (рис.2, г). Определялись также дегенеративные формы тромбоцитов. Среди α-гранул преобладали электронноплотные. Через сутки после тромбоцитафереза большая часть тромбоцитов принимала дисковидную форму с ровными контурами, в их цитоплазме содержались в значительном количестве электронноплотные α-гранулы (рис.2, д). В части тромбоцитов микротрубочки приобретали овальную форму.

Морфометрическое исследование тромбоцитов крови больных БА выявило достоверное увеличение их средней площади по сравнению с контролем (6,4±0,4 и 5,0±0,4 мкм² соответственно; p<0,05). После тромбоцитафереза и спустя сутки отмечалась нормализация этих морфометрических показателей (табл.2).

Измерение площади тромбоцитов крови больных БА до тромбоцитафереза показало достоверное снижение доли тромбоцитов площадью 0,1—3,0 мкм² за счет достоверного увеличения доли тромбоцитов площадью 3,1—6,0 и 9,1—12 мкм² по сравнению с контролем. Доля тромбоцитов площадью 6,1—9,0 и более 12 мкм² имела тенденцию к снижению. После тромбоцитафереза достоверно увеличивалась доля тромбоцитов площадью до 6,0 мкм² за счет резкого снижения доли тромбоцитов площадью 6,1—12,0 мкм² по сравнению с исходными показателями и контролем. Отмечалось появление единичных тромбоцитов площадью более 12,0 мкм². Через сутки после проведения тромбоцитафереза достоверно увеличилась доля тромбоцитов площадью 3,1—6,0 мкм² за счет тромбоцитов другой площади. Доля тромбоцитов площадью до 3,0 мкм² не изменялась по сравнению с контролем, однако была существенно выше, чем до тромбоцитафереза и достоверно ниже, чем сразу после процедуры. Доля тромбоцитов площадью 6,1—12 мкм² была достоверно ниже, чем в контроле и у больных БА до тромбоцитафереза, не отличалась от числовых показателей сразу после процедуры.

Вычисление показателя объемной плотности вакуолей в цитоплазме тромбоцитов показало ее достоверное увеличение по сравнению с контролем и у больных БА до 8,3±0,9 (при 3,8±0,9 в контроле и 4,8±1,3 у больных БА через сутки после тромбоцитафереза). Сразу после тромбоцитафереза этот показатель составил 5,8±1,6 и достоверно не отличался от всех других значений.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных БА пул тромбоцитов крови находится

в состоянии физиологического возбуждения, о чем свидетельствует увеличение доли сферических форм тромбоцитов, наличие большого числа отростков, резкого расширения поверхностно-вакуолярной системы, умеренного числа α-гранул, а также достоверное возрастание числа тромбоцитов с большей по сравнению с нормой площадью. Полученные результаты согласуются с данными С.Thompson et al. [12] и К.М.Алиевой с соавт. [1], показавшими, что обнаруженные морфологические изменения тромбоцитов являются следствием мегакариоцитарной пролиферации при гипоксии [2,4]. Кроме того, у больных БА повышена агрегационная способность, о чем свидетельствует наличие большого числа микроагрегатов тромбоцитов. Тромбоцитаферез приводит к увеличению числа клеток с меньшей площадью, преобладанию числа клеток правильной дисковидной формы в неактивном функциональном состоянии, о чем свидетельствует увеличение числа α-гранул, отсутствие отростчатости. Через сутки после тромбоцитафереза основной пул клеток все еще находится в неактивном состоянии, о чем свидетельствует достаточно большое число α-гранул, увеличение объемной плотности вакуолей под цитоплазмой клеток при уменьшении их числа. Среди всех клеток выявлено значительное преобладание дисковидных форм с площадью 3,1—6,0 мкм². Скорее всего эти клетки, являясь достаточно зрелыми, приходят в кровь из селезенки в ответ на утрату значительной части тромбоцитов во время лечебной процедуры, находясь в неактивном состоянии. Наличие больших вакуолей свидетельствует о том, что тромбоциты являются зрелыми или стареющими [3]. Кроме того, следует отметить, что после тромбоцитафереза и через сутки отсутствуют микроагрегаты тромбоцитов и эритроцитов. Это свидетельствует в пользу выраженного лечебного эффекта тромбоцитафереза, который обновляя пул тромбоцитов, удаляет преимущественно активные клетки и мегатромбоциты. Однако нельзя исключить, что подобная процедура на какое-то время уменьшает свертываемость крови. Следует также отметить, что через сутки после процедуры еще не происходит активации тромбоцитопоеза в костном мозге или он происходит, но в кровь молодые тромбоциты еще не попадают. Наличие деградирующих форм тромбоцитов у больных сразу после процедуры может быть связано с повреждением части клеток во время тромбоцитафереза или с продолжающимся старением сохранившихся зрелых форм.

В ы в о д ы

1. Ультраструктура и морфометрическая характеристика тромбоцитов крови при бронхиальной астме свидетельствуют о преобладании клеток с повышенной функциональной активностью.

2. Тромбоцитаферез значительно снижает число активных форм тромбоцитов крови и влияет на их агрегационную способность.

3. Через сутки после тромбоцитафереза происходит умеренное обновление пула клеток за счет зрелых форм тромбоцитов, находящихся в неактивном состоянии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алиева К.М., Татарский А.Р., Бобков Е.В., Марачев А.Г. Морфологические особенности тромбоцитов при бронхиальной астме // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы докладов.— Челябинск, 1991.— С.1422.
2. Вашкинелъ В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека.— Л.: Наука, 1982.
3. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз.— М.: Медицина, 1974.

4. Марачев А.Г., Ботвинникова Е.П. Ультраструктурные изменения тромбоцитов крыс при холодовом воздействии на организм // Всесоюзная конф. по патологии клетки, 4-я: Материалы.— М., 1987.— С.130.
5. Ростовщиков А.С., Черняев А.Л. Счетное устройство для микрометрического анализа гистоструктур с негативов, фотопластинок и фотографий при морфологических исследованиях // Арх. пат.— 1982.— N12.— С.75—76.
6. Татарский А.Р., Эмирова А.С., Бобков Е.В. и др. Применение тромбоцитафереза для лечения бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1991.— N3.— С.90—93.
7. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1975.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма // Сальбутамол / Под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида.— М.: Фармединфо, 1992.— С.4—65.
9. Borish I. The inflammator theory of asthma // Immunol. Invest.— 1987.— Vol.16.— P.501—532.
10. Braquet P., Chabrier P.E., Mencia-Huerta J. The promise of PAF-antagonists // Adv. Inflamm. Res.— 1987.— Vol.16.— P.179—198.
11. Hattori F. Scanning electron microscopy of human peripheral blood cells // Acta Hemat. Jap.— 1992.— Vol.35.— P.457.
12. Thomson C., Jacubowski I., Quinn P. et al. Platelet size as a determinant of platelet function // J. Lab. Clin. Med.— 1983.— Vol.101, N2.— P.202—213.

Поступила 08.07.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248—053.2—085.234+615.234.07

И.И.Балаболкин, Ю.Б.Белоусов, И.С.Ширяева, Г.С.Китарова, Л.Е.Холодов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКА ТЕОПЭКА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ педиатрии РАМН, Российский государственный медицинский университет, Москва

THE THERAPEUTIC EFFICACY AND PHARMACOKINETICS OF THEOPEC IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA.

I.I.Balabolkin, Y.B.Belousov, I.S.Shiriajeva, G.S.Kitarova, L.E.Kholodov

S u m m a r y

The efficacy of theopec was studied in 67 children aged from 5 to 15 years old suffered from bronchial asthma. A satisfactory clinical effect was reached in 80.6% of the patients after the 10th day of treatment with theopec. The favorable influence of theopec on the currence of bronchial asthma was accompanied by the improvement of ventilation function of the lung. During the continuous treatment with theopec the equivalent concentration of theophylline in blood serum were attained after 4 days. The treatment with theopec is recommended in dose 15 to 19 mg/kg/day under the control of theophylline concentration in serum.

Р е з ю м е

У 67 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 5 до 15 лет изучалась эффективность теопэка. На десятый день лечения теопэком был достигнут хороший клинический эффект у 80,6 процентов детей. Благоприятное влияние теопэка на течение бронхиальной астмы сопровождалось увеличением вентиляционной функции легких. При длительном лечении теопэком устойчивая концентрация препарата в сыворотке крови достигалась на 4 сутки. Лечение теопэком было рекомендовано в дозе от 15 до 19 мг/кг/сутки под контролем концентрации теофиллина в крови.

В последние годы в лечении бронхиальной астмы широко используются лекарственные формы теофиллина с медленным механизмом его высвобождения. Проведенное изучение отечественного препарата с контролируемым высвобождением теофиллина теопэка показало достаточно высокую эффективность его у взрослых больных бронхиальной астмой [1,2,3]. В то же время у детей терапевтическая эффективность и фармакокинетика теопэка при этом заболевании оставались не изученными.

Целью данной работы явилось изучение фармакокинетики и фармакодинамики теопэка и его терапевтической эффективности при бронхиальной астме в детском возрасте.

Под нашим наблюдением находилось 67 детей с бронхиальной астмой, которым проводилось лечение теопэком. Возраст больных был 5—15 лет, из них от 5 до 7 лет — 6 детей, от 7 до 10 лет — 24, от 10 до 13 лет — 20, от 13 до 15 лет — 17 детей. Мальчиков было 38, девочек — 29.

Таблица 1

Концентрации теофиллина после однократного приема теопэка у детей с бронхиальной астмой (мкг/мл)

Время исследования после приема теопэка	Дети в возрасте 5 — 10 лет (n = 8)	Дети в возрасте от 10 до 15 лет (n = 14)
Через 1 час	3,18 ± 0,58	4,80 ± 1,29
3 часа	4,23 ± 0,70	7,25 ± 1,09*
5 часов	5,36 ± 0,46	6,15 ± 0,73
8 часов	4,86 ± 0,66	5,68 ± 0,60
12 часов	3,02 ± 0,46	5,15 ± 0,49**
24 часа	1,66 ± 0,34	3,59 ± 0,74*

Примечание: *p* — достоверность различия между показателями двух указанных возрастных групп: звездочка — *p* < 0,05; две звездочки — *p* < 0,01

Терапию теопэком назначали детям с частыми приступами бронхиальной астмы, с клинически выраженными признаками обструкции бронхов, а также при выявлении с помощью функциональных тестов нарушений бронхиальной проходимости. Атопическая форма бронхиальной астмы имела место у 37 больных, смешанная — у 30, среднетяжелое течение болезни — у 39, тяжелое — у 28. Лечение теопэком было начато в приступном периоде у 12, постприступном — у 43, в межприступном — у 12 больных. В число обследуемых детей не включали больных бронхиальной астмой, у которых имела место сопутствующая патология со стороны печени, почек, щитовидной железы, сердца. В зависимости от возраста и массы тела теопэк назначали детям от 100 до 300 мг в сутки в первый день и 200—600 мг в сутки со 2-го дня лечения. Больные с тяжелым течением бронхиальной астмы получали в среднем 8,08 ± 0,46 мг/кг (разовая доза), а со среднетяжелым 6,81 ± 0,54 мг/кг массы тела препарата 2 раза в сутки через 12 ч. до еды, запивая его водой. В первые 3 дня лечения теопэком при необходимости назначали β₂-агонисты (салбутамол, беротек) по 1—2 ингаляционной дозе. Продолжительность лечения теопэком колебалась от 2 недель до 1,5 мес. После первого приема теопэка и на протяжении курса лечения этим препаратом у 25 больных повторно определялась концентрация теофиллина в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколоночном жидкостном хроматографе Миллихром-2. В первый день после однократного приема теопэка забор крови для определения концентрации теофиллина производили через 1,3,5,8,12,24 часа; на 4-й и 10-й дни — 2 раза: утром и через 3 часа после приема теопэка. Определение бронхиальной проходимости проводили методом флоуметрии на компьютерном пневмотахографе «Пневмоскрин» («Эрих Егер», Германия) в первый день до и спустя 3 часа после первого приема теопэка, затем через 4, 10 дней от начала лечения и по завершении его. Математическую обработку и анализ результатов проводили на компьютере IBM PC AT по программе Stat—graph.

Средние значения концентрации теофиллина после приема теопэка составили: через 1 ч. — 4,43 ±

0,99 мкг/мл, 3 ч. — 6,9 ± 0,96 мкг/мл, 5 ч. — 6,8 ± 0,85 мкг/мл, через 8, 12 и 24 ч. соответственно 4,9 ± 0,61 мкг/мл, 5,8 ± 0,54 мкг/мл и 3,2 ± 0,68 мкг/мл. Таким образом, максимальные концентрации теофиллина выявлялись через 3—5 часов после приема препарата, но они не достигали диапазона терапевтически наиболее эффективных концентраций. Обнаружена взаимосвязь между фармакокинетикой теопэка и возрастом ребенка. У детей старше 10 лет наблюдался более быстрый прирост концентрации теофиллина в крови, а максимальный его уровень достигался уже через 3 часа (табл.1). У детей младше 10 лет концентрация теофиллина нарастала более медленно и достигала пика через 5 часов после приема теопэка. Концентрации теофиллина через 3, 12 и 24 часа были достоверно выше у детей старше 10 лет. Такое различие в концентрации теофиллина у обследуемых детей с бронхиальной астмой может быть связано с возрастными особенностями метаболических процессов.

Выявлены некоторые различия в концентрации теофиллина при назначении теопэка в разные периоды бронхиальной астмы. Уровни теофиллина в крови через 1 и 3 часа после приема теопэка у детей, находившихся в приступном периоде, были ниже (соответственно 2,08 ± 0,52 и 3,77 ± 0,69 мкг/мл), чем у детей, которым теопэк был назначен в постприступном (4,75 ± 1,11 и 7,19 ± 1,04 мкг/мл, *p* < 0,05) и межприступном (3,78 ± 0,77 и 5,12 ± 2,44 мкг/мл) периодах. Пик концентрации теофиллина в крови детей, которым теопэк был назначен в приступном периоде, наступал позже — через 8 часов. В группе детей, находившихся в межприступном периоде, минимальная концентрация теофиллина в сыворотке крови через 24 часа после приема теопэка была ниже, чем у детей, которым препарат был назначен в приступном и постприступном периодах (2,56 ± 0,16 мкг/мл, *p* < 0,01 и 3,23 ± 0,67 мкг/мл, *p* < 0,05).

При двухкратном применении в течение суток лекарственных форм теопэка по 0,1; 0,2; 0,3 г по достижении равновесной концентрации на 4-е сутки минимальные концентрации теофиллина до приема препаратов составили соответственно 5,1 ± 0,9; 6,5 ± 0,9 и 7,35 ± 0,95 мкг/мл; максимальные концентрации теофиллина (через 3 часа после приема) были равны соответственно 7,53 ± 1,16 мкг/мл; 7,09 ± 0,78 мкг/мл и 10,56 ± 1,9 мкг/мл. На 10-й день курсового лечения теопэком по 0,1 г средние значения концентрации теофиллина на минимуме и максимуме составили 6,73 ± 1,48 мкг/мл и 12,7 ± 2,7 мкг/мл; по 0,2 г — 7,13 ± 1,06 мкг/мл и 9,35 ± 0,96 мкг/мл; по 0,3 г — 9,32 ± 1,65 мкг/мл и 16,2 ± 2,9 мкг/мл. Максимальная концентрация при приеме теопэка по 0,3 г была достоверно выше, чем при приеме теопэка по 0,2 г. Следовательно, минимальная и максимальная концентрации при лечении теопэком по 0,1 г, 0,2 г и 0,3 г были на терапевтическом уровне. При приеме теопэка по 0,1 г и 0,3 г имелась тенденция к более выраженному приросту концентрации теофиллина. На величину минимальной и максимальной концентрации теофиллина в сыворотке крови на 4-й и 10-й дни лечения теопэком не оказывали существенного влияния возраст больных, тяжесть течения болезни и период заболевания, в котором было начато им лечение.

В табл.2 представлены фармакокинетические параметры теопэка при использовании его по 0,1 г,

Таблица 2

Средние величины фармакотерапевтических параметров теофиллина при однократном приеме теопэка (таблеток без оболочек) у детей с бронхиальной астмой

Параметры	Доза теопэка		
	0,1 г	0,2 г	0,3 г
Константа скорости всасывания (быстрая фаза) k_{OI} , г, ч	0,61	0,98	0,3
Доля быстрой фазы, d_f , %	36	7	48
Константа скорости всасывания (медленная фаза) k_{OI} , м, ч	0,102	0,077	0,055
Доля медленной фазы, d_m , %	64	93	52
Скорость элиминации k_{el} , ч	0,17	0,16	0,127
Период полувсасывания в быстрой фазе, $t_{1/2}$, а, г, ч	1,1	0,7	1,3
Период полувсасывания в медленной фазе, $t_{1/2}$, а, м, ч	6,8	9,0	12,6
Период полуэлиминации $t_{1/2}$, ч	4,0	4,3	5,5
Максимальная концентрация C_{max} , мкг/мл	6,4	4,7	6,7
Время достижения C_{max} , t_{max} , ч	4,0	7,6	4,3
Среднее время удержания MRT, ч	12,7	18,4	18,6
Общий клиренс, Cl , мл/мин	16,1	28,2	35,5
Объем распределения, V_d , л	5,7	10,6	16,8
Площадь под кривой $C: t \Delta VC$, мкг/мл · ч	103	118	141

Примечание. Математическая модель: одночастевая модель с двухфазным всасыванием по кинетике первого порядка.

0,2 г и 0,3 г у больных бронхиальной астмой детей. Фармакотерапевтические параметры лекарственных форм теопэка состоят из двух частей с разной скоростью высвобождения теофиллина. Доля медленной и быстрой фаз в разных лекарственных формах была неодинаковой. Так, доля быстрой фазы в таблетках по 0,1 г, 0,2 г и 0,3 г составила 36%, 7% и 48% соответственно, а доля медленной фазы — 64%, 93% и 52%. Периоды полувсасывания теофиллина в разных лекарственных формах теопэка также были разными и зависели от величины долей фаз. Для теопэка 0,1 г $t_{1/2}$, а, г составило 1,1 ч, а $t_{1/2}$, а, м — 6,8 ч, для теопэка 0,2 г — 0,7 и 9,04 ч и для теопэка 0,3 г — 1,3 и 12,6 ч соответственно. Период полуэлиминации теофиллина при применении теопэка 0,1 г составил 4 часа, а при применении таблеток по 0,2 г и 0,3 г — 4,3 ч и 5,5 ч соответственно. Среднее время удержания теофиллина, характеризующее длительность цир-

куляции теофиллина в организме, имело большее значение для таблеток по 0,2 г и 0,3 г (18,4 ч и 18,6 ч соответственно), чем для лекарственных форм теопэка по 0,1 г (12,7 ч). Приведенные данные показывают, что всасывание и элиминация теопэка замедлены.

По данным фармакокинетики были рассчитаны схемы приема теопэка в различных модификациях, необходимые для создания и поддержания стационарных сывороточных концентраций теофиллина в пределах терапевтического диапазона, который обеспечивает эффективную и безопасную терапию. В качестве такого диапазона, на основе литературных данных, была выбрана концентрация теофиллина на минимуме 10 мкг/мл, а на максимуме — 15 мкг/мл. Для расчета дозы и режима введения препарата использовали параметры, полученные при исследовании клинической фармакокинетики теопэка в различных модификациях. Установлено, что для поддержания стационарной концентрации теофиллина в пределах терапевтического интервала для разных лекарственных форм теопэка необходимы разные дозы и режимы введения. Так, для приема теопэка по 0,3 г необходимая расчетная доза составила 310 мг через каждые 11,3 часа, при этом суточная доза препарата составила 660 мг. Для приема теопэка по 0,2 г расчетная доза составила 340 мг с повторным введением через 15,3 часа (суточная доза 530 мг), для теопэка по 0,1 г — 120 мг через 9,4 часа (суточная доза 421 мг). При расчете на 1 кг массы ребенка средняя суточная доза оказалась равной для теопэка по 0,3 г — 17,6 мг/кг, для теопэка по 0,2 г — 21,9 мг/кг, для теопэка по 0,1 г — 17,4 мг/кг.

Сравнение этих цифр с наблюдаемыми результатами показало высокую сопоставимость расчетных и наблюдаемых доз теопэка по 0,3 г. При близких интервалах между приемами (11,3 и 12 ч) разница в разовой (310 и 300 мг) и суточных (660 и 600 мг) дозах оказалась незначительной. Совпадение расчетных и наблюдаемых минимальных и максимальных концентраций теофиллина (8,8 и 8,9 мкг/мл; 13,8 и 14,9 мкг/мл соответственно) было практически полным. Для других форм теопэка разница в расчетных и наблюдаемых значениях была большей. Для теопэка по 0,2 г при большем интервале между приемами (15,3 ч по сравнению с 12 ч) необходимая суточная доза оказалась больше (530 мг против 400 мг), как и получаемое из этих исходных параметров значение минимальной и максимальной концентраций (8,2 и 10,7 мкг/мл; 7,1 и 8,4 мкг/мл). Разница составила 13 и 21% соответственно.

На 2—3-й день курсового лечения теопэком отмечалось исчезновение одышки, уменьшение или исчезновение хрипов в легких. Спустя 3 часа после приема теопэка у 15 (60%) из 25 обследованных больных наблюдалось улучшение бронхиальной проходимости, что проявлялось изменением показателей кривой поток-объем, превышающим их воспроизводимость. 14 из 15 детей с достигнутым улучшением бронхиальной проходимости после однократного приема теопэка находились в приступном и послеприступном периодах бронхиальной астмы.

К 4-му дню терапии теопэком обнаружилось значимое увеличение средних значений показателей кривой поток-объем по сравнению с исходными данными (табл.3). Улучшение бронхиальной проходимости к 10-му дню лечения препаратом по данным инди-

Динамика показателей флоуметрии (% к должным величинам) у детей с бронхиальной астмой при лечении теопэком

Показатели	Период исследования			
	До лечения (n = 25)	4-й день лечения (n = 25)	10-й день лечения (n = 25)	После лечения (n = 20)
ФЖЕЛ	94,0 ± 5,30	105,2 ± 3,4	105,3 ± 3,6	104,6 ± 4,0
ОФВ ₁	65,7 ± 4,7	82,0 ± 3,8*	86,0 ± 4,2*	88,0 ± 5,2*
ИТ	74,7 ± 2,7	80,1 ± 2,3	81,7 ± 1,9*	83,2 ± 2,3
ПСВ	56,0 ± 4,3	74,0 ± 3,9*	78,0 ± 3,4**	79,1 ± 4,4*
МОС ₂₅	48,0 ± 5,1	65,0 ± 4,5*	69,1 ± 4,5*	72,6 ± 5,5*
МОС ₅₀	41,0 ± 4,8	50,2 ± 4,9	61,0 ± 5,2*	65,0 ± 6,4**
МОС ₇₅	37,2 ± 4,4	50,3 ± 5,1	58,1 ± 5,4*	62,0 ± 6,6*
СТВ	227,5 ± 12,6	193,0 ± 12,7	177,1 ± 8,5*	170,0 ± 10,6*
Твд	156,2 ± 18,6	175,0 ± 16,0	158,0 ± 10,8*	118,5 ± 12,3

Примечание: звездочка — показатели, достоверно ($p < 0,01$) отличающиеся от показателей флоуметрии до лечения; две звездочки — показатели флоуметрии, достоверно ($p < 0,001$) отличающиеся от показателей ее до лечения.

визуального анализа кривой поток-объем имело место у 80% больных. По клиническим данным к 10-му дню курсового лечения теопэком у 54 (80,6%) детей с бронхиальной астмой отмечен хороший терапевтический эффект, выразившийся в урежении приступов удушья и более легком их течении, уменьшении потребности в других бронхоспазмолитиках. Удовлетворительный результат лечения в виде более легкого течения приступов бронхиальной астмы имел место у 19,4% больных. Достигнутый у детей с бронхиальной астмой клинический эффект сохранялся на протяжении последующего периода лечения этим препаратом.

Выявилась прямая зависимость между выраженностью бронходилатирующего эффекта после первого приема теопэка и эффективностью курсового лечения теопэком после его завершения. Так, у 14 (70%) из 20 детей с хорошим бронходилатирующим эффектом, достигнутым при курсовом лечении теопэком, уже после первого приема препарата отмечалось изменение показателей флоуметрии, свидетельствующее об улучшении бронхиальной проходимости, тогда как у 4 из 5 детей, не имевших положительных сдвигов функциональных данных после завершения лечения теопэком, не было должного бронходилатирующего эффекта на прием препарата в первый день лечения.

Переносимость теопэка была хорошей. Побочные явления в виде тошноты, слабо выраженных болей в эпигастрии отмечены у 4 (5,9%) леченых больных, они носили кратковременный характер и проходили самостоятельно.

Выводы

1. Применение теопэка при бронхиальной астме у детей позволяет добиться хороших и удовлетворительных результатов лечения соответственно в 80,6 и 19,4% случаев. Благоприятное влияние его на течение болезни сопровождается улучшением бронхиальной проходимости.

2. При двукратном применении теопэка равновесная концентрация теофиллина достигается на 4-е сутки, минимальные и максимальные концентрации теофиллина в терапевтическом диапазоне выявляются на 10-й день.

3. Теопэк рекомендуется назначать детям, больным бронхиальной астмой, в дозе от 15 до 19 мг/кг массы тела в сутки в два приема с интервалом между ними в 10—12 часов. При неуточненной переносимости теопэка лечение следует начинать в половинной суточной дозе.

4. Лечение теопэком целесообразно проводить под контролем определения концентрации теофиллина в сыворотке крови в целях поддержания стационарной сывороточной концентрации его в терапевтическом диапазоне; исследование бронхиальной проходимости через 3 часа после приема теопэка может использоваться в качестве прогностического критерия эффективности лечения теопэком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барвиченко Л.И. // Пульмонология.— 1992.— N4, приложение.— С.711.
2. Дидковский Н.А., Белоусов Ю.Б., Абазова Ф.И. и др. // Тер. арх.— 1991.— N8.— С.10—14.
3. Чучалин А.Г. // Там же.— С.4—6.

Поступила 09.04.93.

К.А.Масуев, Е.А.Сиротин, Е.А.Лимаренко

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОСФОЛИПИДНЫХ ЛИПОСОМ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE DOUBLE-BLIND STUDY OF THE PHOSPHOLIPIDAL LIPOSOME'S EFFECTIVITY IN TREATMENT OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME.

К.А. Masujev, Е.А. Sirotin, Е. А. Limarenko

S u m m a r y

The study of the liposomal remedy for inhalational application named as Lipin was carried out in two groups of patients with various forms of bronchoobstructive diseases (bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis). The remedy was diluted *ex tempore* with saline and was dispersed by the ultrasound inhalator. 9 patients comparable in sex, age, the disease duration, with the general group of the patients were inhaled with saline and were as a control. To estimate the influence of the liposomal remedy on the hyperreactivity of the bronchial tree the supplemental study in 12 patients aged 18 years with bronchial asthma (BA) in the remission was carried out. The hyperreactivity syndrome was diagnosed on results of bronchial challenge with metacholine. The obtained results allow to testify about the greatest efficacy of the remedy in the group of patients with BA and in cases when the bronchial conductivity disturbance is formed by obstruction on distal and intermediate levels of bronchi especially. Most nonsatisfactory results were obtained in patients with obstructive bronchitis. The preliminary inhalation with phospholipidal liposomes, as well as the 6 day course medication, allows to diminish essentially the metacholinic reactivity of the airway

Р е з ю м е

В двух группах больных с различными формами бронхообструктивных заболеваний легких (бронхиальная астма и хронический гнойно-обструктивный бронхит) проведено исследование эффективности липосомального препарата Липин для ингаляционного применения. Препарат разводился *ex tempore* физиологическим раствором и применялся с помощью ультразвукового ингалятора. В качестве контроля у 9 больных бронхиальной астмой (БА), сопоставимых по возрасту, полу, длительности заболевания с основной группой пациентов, проводились ингаляции изотонического раствора хлорида натрия. Для оценки влияния липосомального препарата на гиперреактивность бронхиального дерева проведено дополнительное обследование у 12 лиц призывного возраста, больных БА и находящихся в стадии стойкой ремиссии. Синдром гиперреактивности диагностировался по результатам провокационного тестирования с метахолином. Полученные результаты позволяют утверждать о наибольшей эффективности препарата в группе больных с БА, особенно в тех случаях, когда нарушения бронхиальной проходимости формируются за счет нарушения проходимости на уровне мелкого и среднего калибра бронхов. Наименее удовлетворительные результаты получены у пациентов с гнойно-обструктивным бронхитом. Предварительная ингаляция фосфолипидных липосом, равно как и 6 дневный курсовой прием, позволяет существенно уменьшить реактивность дыхательных путей на метахолин.

В настоящее время для лечения бронхо-обструктивного синдрома традиционно применяются адrenomиметики, производные теофиллина, глюкокортикостероидные гормоны. Хорошо известны преимущества и недостатки этих препаратов. В то же время продолжается поиск новых лекарственных средств, способных воздействовать на процессы воспаления в дыхательных путях, гиперреактивность бронхов. Одним из таких перспективных методов лечения, возможно, окажется применение липосом, как самостоятельно, так и в качестве носителей различных лекарственных форм.

Липосомы представляют собой сферические везикулы с одним или несколькими бислоями, получаемые при воздействии ультразвука на липиды, в частности фосфолипиды, в водной среде. Интерес к липосомам связан с их способностью взаимодействовать с плазматическими мембранами клеток и видоизменять вследствие этого их физико-химические свойства,

влиять на содержание холестерина, текучесть и другие параметры мембраны [2,3]. Уникальны свойства липосом как носителей лекарственных веществ, позволяющие включать в их водное пространство различные водорастворимые, а в липидный слой — водонерастворимые препараты, снижая таким образом их токсичность и повышая продолжительность действия в организме [5]. Подбирая соотношение липидов в оболочке липосом, размер, полярность (заряд мембраны), можно добиться проникновения их внутрь клеток через плазматические мембраны и внутриклеточного высвобождения содержимого (направленный транспорт лекарств). Важным свойством липосом при ингаляционном применении является способность изменять функциональное состояние сурфактантной системы легких. Роль сурфактанта в развитии бронхообструктивного синдрома до конца не ясна, однако в ряде исследований показано снижение продукции сурфактанта при обструктивных заболе-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых больных БА

Характеристика больных	1-я группа	Контрольная группа
Возраст	55 (42 — 68)	51 (40 — 62)
Пол		
М	13	5
Ж	10	4
Форма астмы		
инфекционно-зависимая	12	4
атопическая	7	3
смешанная	3	2
аспириновая	1	—
Степень тяжести		
тяжелая	9	3
средняя	9	4
легкая	5	2
Степень ДН		
I	10	3
II	9	3
III	4	2
Базисная терапия		
кортикостероидные гормоны	20	6
ингаляции бета-2-агонистов	23	9
метилксантины	23	9

ваниях легких [9]. 80% липидного состава сурфактанта составляет фосфатидилхолин. Поскольку сурфактант является основным структурным компонентом, поддерживающим физиологический тонус терминальных бронхов и альвеол, заместительная терапия сурфактанта фосфолипидными липосомами может повлиять и на состояние бронхиальной проходимости.

Изложенное послужило обоснованием для клинического применения в двойном слепом исследовании липосомального препарата липин, изготовляемого из природного фосфатидилхолина. Препарат разработан в НИИ биохимии АН Украины им. А.В.Палладина (В.С.Стефанов).

Липосомальный препарат липин применен в комплексном лечении у 31 больного с различными формами обструктивных поражений легких в возрасте 42—68 лет (18 мужчин и 13 женщин). 1-ю группу обследуемых составили 23 больных бронхиальной астмой (БА), среди которых инфекционно-зависимая форма БА установлена у 12, атопическая — у 7, смешанная — у 3 пациентов и в 1 случае диагностирована аспириновая форма БА. У 10 пациентов диагностирована I ст. дыхательной недостаточности (ДН), у 9 — II, и у 4 — III ст. ДН. 20 из 23 пациентов в качестве базисного получали лечение глюкокортикостероидными гормонами в дозе 10—15 мг/сут. Все больные находились в фазе выхода из обострения.

Препарат липин применялся ингаляционно с помощью ультразвукового ингалятора «Disonic» в дозе 10—15 мг сухого вещества на 1 кг массы больного ежедневно или через день. Непосредственно перед ингаляцией препарат разводился в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Средняя курсовая доза составила 6—8 г препарата, продолжительность курса

7—12 дней. Продолжительность одной ингаляции 10—15 мин.

В качестве контроля проводились ингаляции 10 мл изотонического раствора хлорида натрия по аналогичной схеме у 9 больных БА, сопоставимых по полу, возрасту, тяжести заболевания с основной группой пациентов (табл. 1).

8 пациентов в возрасте 46—64 лет (средний возраст 55 лет), страдающих тяжелым гнойно-обструктивным бронхитом, составили 2-ю группу обследуемых. Среди них с I ст. ДН было 3 больных, со II — 4 и с III — 1 больной. В качестве базисной терапии 5 больных получали кортикостероидные гормоны, 8 — метилксантины и 7 — антибиотики.

Контроль за изменением функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялся до и после окончания курсового лечения липином по данным кривой «поток—объем», показателей бодиплетизмографии (на аппаратуре фирмы «Erich Jaeger», ФРГ), парциального напряжения в артериальной крови кислорода и углекислоты (pO_2 и pCO_2). Проводился лабораторный контроль за изменением биохимических параметров крови — уровнем фосфолипидов, холестерина и билирубина сыворотки крови, активности АСТ, АЛТ в ходе лечения. Иммунологический контроль включал исследование IgA, IgM, IgG методом радиальной иммунодиффузии по Mancini, общего IgE методом RAST. Кроме того, в 1-й группе пациентов в первый день исследования изучалось непосредственное бронхолитическое действие препарата липин по данным кривой «поток—объем» через 30 и 60 мин после ингаляции.

Для выяснения влияния липосомального препарата липин на гиперреактивность бронхов, являющуюся облигатным признаком БА, дополнительно было обследовано 12 юношей призывного возраста (от 16 до 18 лет) в стадии стойкой ремиссии. Длительность заболевания составила от 8 месяцев до 12 лет. Атопическая форма БА диагностирована у 8 человек, инфекционно-зависимая — у 4. Уровень общего IgE колебался от 14 до 344 ед (в норме до 140 ед.). Синдром гиперреактивности диагностировался по результатам провокационного теста с метахолином. После спонтанного восстановления бронхиальной проходимости (в среднем через 3 часа после завершения провокационного теста) пациенту проводился сеанс ингаляционной терапии липином (10 мг/кг массы тела в форме мелкодисперсного аэрозоля) с помощью ультразвукового ингалятора. Через час после лечебной процедуры проводилась повторная провокация метахолином. Последующие двое суток пациенты получали аналогичные сеансы ингаляционной терапии липином. Эффект от курсового лечения оценивался на четвертые сутки от начала исследования и не менее чем через 24 часа после последней ингаляции.

Исследование проводилось с использованием комплекса Masterlab фирмы «Erich Jaeger» (ФРГ), оснащенного автоматической системой для проведения провокационных тестов с прерывистой подачей аэрозоля на вдохе. Первичная провокация проводилась по индивидуальной для каждого пациента схеме, которой придерживались при повторных тестированиях.

Бронхоконстрикторный эффект метахолина одновременно оценивался по трем показателям:

объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV_1 , мл),

Таблица 2

Динамика бронхиальной проходимости у больных 1-й группы (n = 17) через 30 и 60 мин после ингаляции липина

Показатель	Исходно	Через 30 мин после ингаляции	Через 60 мин после ингаляции
Rtot	0,96 ± 0,21	0,98 ± 0,34	0,93 ± 0,29
FEV ₁ , л	1,69 ± 0,32	1,83 ± 0,39	1,78 ± 0,31
MEF ₂₅ , л/с	2,81 ± 0,31	2,85 ± 0,3	2,8 ± 0,28
MEF ₅₀ , л/с	1,12 ± 0,27	1,21 ± 0,35	1,20 ± 0,32
MEF ₇₅ , л/с	0,44 ± 0,145	0,53 ± 0,27	0,52 ± 0,3

максимальный поток при форсированном выдохе на уровне 50% ФЖЕЛ (MEF₅₀, мл/сек)

общее сопротивление дыхательных путей (R tot, кПа/л/сек).

С помощью компьютерной программы «ProTest» (разработчик Е.А.Лимаренко, НИИ пульмонологии МЗ РФ) выстраивалась кривая «доза—эффект», рассчитывалась провокационная доза (PD) медиатора, количественно оценивалась чувствительность (Sensitivity) и реактивность (Reactivity) бронхиального дерева.

Чувствительность оценивалась как доза медиатора, выводящая мониторируемый показатель за пределы его естественной воспроизводимости. Реактивность оценивалась по средней скорости приращения бронхоконстрикторного эффекта в интервале доз от порога чувствительности до провокационной.

Анализируя полученные результаты, можно высказаться о неоднозначности эффекта ингаляционного липосомального препарата липин у различных больных с бронхообструктивным синдромом. Непосредственным бронхолитическим действием липосомы не обладают. Статистически значимых изменений в показателях ФВД через 30 и 60 мин после ингаляции по сравнению с исходными данными не зарегистрировано (табл.2). Наилучшие результаты курсового лечения получены у больных с БА (1-я группа больных). Практически у всех пациентов данной группы, независимо от формы БА, после шести ингаляций препарата отмечалось улучшение отхождения мокроты, субъективно — ощущение более свободного дыхания, урежение приступов удушья. В

одном случае у больной со смешанной формой БА в 1-й день после ингаляции липина наблюдалось значительное увеличение отхождения мокроты — до 50 мл/сут., которое при последующих ингаляциях не наблюдалось. Улучшение состояния выражалось и в значительном снижении потребности в ингаляционных бронхолитиках. Анализируя изменения ФВД после проведения курсового лечения липином (табл.3), можно заключить, что наиболее эффективным препарат оказался у больных БА с развившейся обструктивной эмфиземой легких, у которых нарушение бронхиальной проходимости формировалось в основном за счет нарушения проходимости на уровне мелких и средних бронхов. На показатели проходимости на уровне крупных бронхов (MEF₂₅) препарат практически не оказывал влияния. Весьма важным параметром, отражающим проявление десенситизации бета-адренергической рецепции, является реакция бронхиального дерева на симпатомиметики — ингаляционная проба с беротеком. После курсового лечения липином в 1-й группе обследуемых больных наблюдалось достоверное увеличение прироста на беротек показателей ФВД в среднем на 50—60%. Кроме того, в данной группе можно заметить полное или почти полное исчезновение признаков снижения эластичности легочной ткани: раннего экспираторного коллапса (по данным петли «поток—объем») и гистерезиса фазы выдоха (по данным петли «поток—давление»). В ходе лечения имелась тенденция к нормализации соотношения рО₂/рСО₂, однако эти изменения характера статистической значимости не носили (p>0,05) (табл.4).

Возможность снижения базисной терапии при БА является важной характеристикой испытуемого препарата. На фоне лечения липином у 4 пациентов удалось отменить таблетированные гормональные препараты и перевести их на ингаляционный прием стероидов. 8 больным поддерживающая доза стероидов была снижена до 5 мг преднизолона, а 6 пациентам — с 15 мг снижена до 10 мг.

Из побочных эффектов следует отметить небольшой ирритативный кашель и легкое першение в горле при первой ингаляции у 18 больных, которые особого беспокойства пациентам не доставляли и в последующем проходили самостоятельно. Аллергических реакций ни в одном из наблюдений не зарегистрировано.

Результаты обследования в контрольной группе, получавших ингаляции изотонического раствора

Таблица 3

Динамика показателей ФВД и пробы с беротеком после курса терапии липином у больных бронхиальной астмой (n = 23)

Показатель	До лечения		После лечения	
	Исходно	Реакция на беротек	Исходно	Реакция на беротек
R tot, кПа/л/с	0,96 ± 0,21	0,89 ± 0,19	0,62 ± 0,22*	0,46 ± 0,19*
FEV ₁ , л	1,69 ± 0,32	1,74 ± 0,21	2,29 ± 0,27*	3,2 ± 0,37*
MEF ₂₅ , л/с	2,81 ± 0,31	2,94 ± 0,27	3,22 ± 0,28	3,4 ± 0,31
MEF ₅₀ , л/с	1,12 ± 0,27	1,2 ± 0,14	2,06 ± 0,22**	2,78 ± 0,18**
MEF ₇₅ , л/с	0,44 ± 0,145	0,48 ± 0,2	0,79 ± 0,18**	0,96 ± 0,2**

Примечание. Звездочка — p < 0,05, две звездочки — p < 0,01.

Таблица 4

Изменение показателей газообмена у больных 1-й группы после терапии липином (n = 11)

Показатель	До лечения	После лечения
pCO ₂ , мм рт. ст.	47,1 ± 2,0	44,3 ± 2,5
pO ₂ , мм рт. ст.	74,2 ± 1,4	80,5 ± 3,1
SAT,	94 ± 0,3	95,2 ± 0,6
P50,	28,7 ± 0,2	27,5 ± 0,1

хлорида натрия, следующие. После 1-й ингаляции раствора у двух пациентов развился приступообразный кашель, приведший к затрудненному дыханию, для купирования которого пришлось прибегнуть к ингаляции симпатомиметиков. В последующем они отказались от ингаляций. В табл.5 представлены данные исследования ФВД после завершения плацебо — ингаляций. Субъективно пациенты контрольной группы не могли отметить каких-либо положительных сдвигов в своем состоянии, за исключением некоторого улучшения отхождения мокроты после ингаляций. Суточная доза принимаемых бронхолитиков, кортикостероидных гормонов практически не изменилась.

Следует отметить, что малоэффективным оказалось применение липина при тяжелом гнойном поражении бронхов, хотя в литературе и имеются указания об иммуноадапвантном действии липосом [7] (табл.6).

На рис.1 представлены результаты первичного провокационного тестирования пациентов до и после ингаляции липина. Через час после ингаляции липина наблюдалось значительное снижение бронхоконстрикторного ответа на повторную провокацию метахолином. У всех пациентов отмечалось увеличение провокационной дозы по всем трем мониторируемым показателям. Средний прирост PD₂₀ FEV₁ составил 134%, PD₁₀₀ Rtot = 60%, PD₄₅ MEF₅₀ = 121%. Выявленная тенденция не имела статистически значимого подтверждения только для показателя Rtot вследствие его высокой внутригрупповой вариабельности.

Статистически достоверно снизилась реактивность бронхиального дерева в среднем на 40% (рис.2). Тенденция изменения чувствительности не имела статистической значимости (рис.3).

Все описанные для острого теста закономерности сохранялись и после курса ингаляционной терапии

Таблица 5

Динамика ФВД после плацебо-ингаляций изотонического раствора хлорида натрия (n = 7)

Показатель	До лечения	После лечения
Rtot, кПа/л/с	0,89 ± 0,2	0,82 ± 0,3
MEF ₂₅ , л/с	2,86 ± 0,36	3,15 ± 0,25
MEF ₅₀ , л/с	1,84 ± 0,37	1,97 ± 0,23
MEF ₇₅ , л/с	0,54 ± 0,21	0,61 ± 0,18

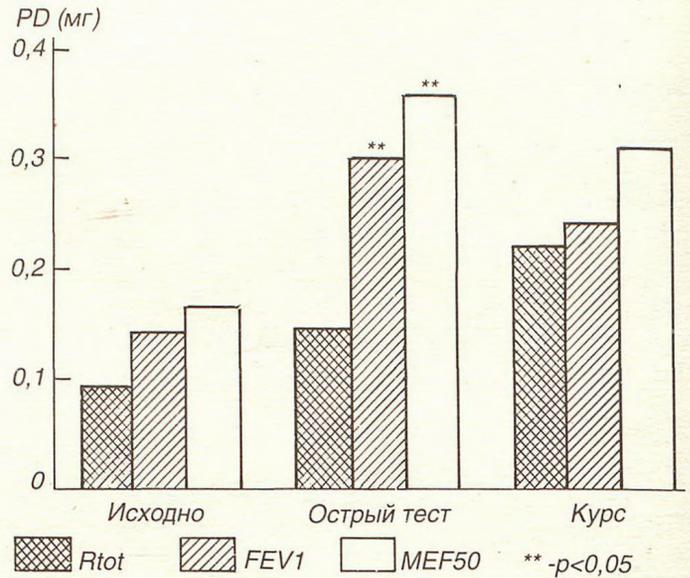


Рис. 1. Динамика провокационной дозы под действием липина.

липидом, однако эффект был менее выражен и статистически не достоверен.

Таким образом, применение липосомального препарата липин в комплексной терапии больных БА оказывает положительное влияние на клиническую картину заболевания. Эффект липина при бронхообструктивном синдроме, видимо, объясняется не только заместительной терапией системы сурфактанта, но и его способностью взаимодействовать с мембранами клеток. Как установлено многими исследователями [1,4], ключевой мембранный фермент аденилатциклаза является строго липидзависимым. Его активность в клеточной мембране критически зависит от липидного микроокружения. Удаление в эксперименте 40—50% фосфолипидов плазматической клеточной мембраны с помощью различных детергентов приводит практически к полной утрате чувствительности аденилатциклазы к стимулирующему действию гормонов (в том числе и адреналина) при неизменном числе бета-2-адренергических рецепторов. С этим положением тесно смыкается понятие «гетерологической десенситизации» адренорецепторов, когда изменения касаются не только и даже не столько самих рецепторов, а в первую очередь нарушается проведение сигнала с

Таблица 6

Динамика показателей ФВД после лечения липином в группе больных хроническим гнойно-обструктивным бронхитом (n = 8)

Показатель	До лечения	После лечения
Rtot, кПа/л/с	0,90 ± 0,67	0,81 ± 0,56
FEV ₁ , л	2,94 ± 0,59	3,5 ± 0,78
MEF ₂₅ , л/с	2,08 ± 0,71	2,34 ± 0,46
MEF ₅₀ , л/с	1,75 ± 0,81	1,93 ± 0,85
MEF ₇₅ , л/с	0,56 ± 0,74	0,67 ± 0,89

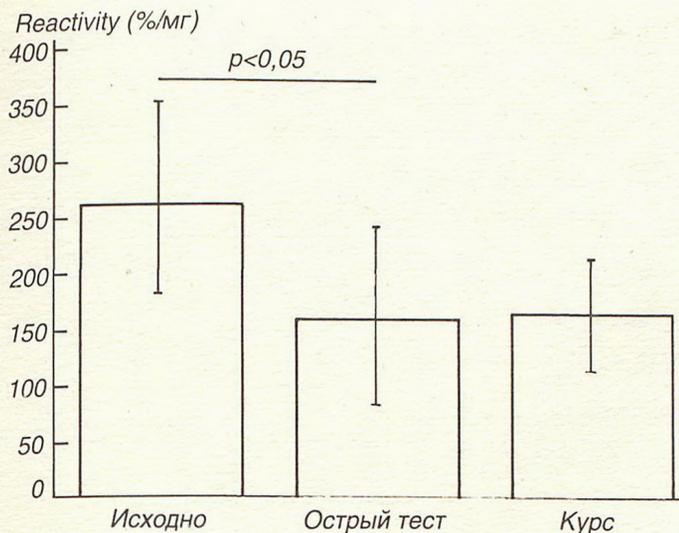


Рис. 2. Динамика реактивности под действием липина.

активированного рецептора на ферментативную субъединицу аденилатциклазы. Добавление мембранных липидов с помощью липосом в эксперименте восстанавливает утраченную чувствительность фермента к гормонам. Согласно современной концепции патогенеза БА, в основе гиперреактивности дыхательных путей лежат процессы воспаления с участием липидных медиаторов клеток (лейкотриены, фактор активации тромбоцитов ФАТ и др.). Субстратом для образования липидных медиаторов является арахидоновая кислота, отщепляемая при активации клетки от фосфолипидов клеточных мембран фосфолипазой А2 и С. Основным источником арахидоновой кислоты в плазматической мембране служат фосфатидилхолин и фосфатидилинозитол, а предшественником одного из главных медиаторов воспаления — ФАТ — является лизо-фосфатидилхолин, также образуемый под действием ферментов фосфолипазы А2 и С. Клетки, поддерживающие персистирующее воспаление в дыхательных путях (альвеолярные макрофаги, эозинофилы, тучные клетки и др.), стимулированные ФАТ, освобождают арахидоновую кислоту из фосфолипидов, замыкая таким образом порочный круг. Длительное воздействие ФАТ, по мнению M. Vachelet et al. [8], может привести к истощению пула фосфатидилхолина в плазматической мембране и является одной из причин десенситизации бета-рецепторов. Способность фосфолипидных липосом при ингаляционном применении восстанавливать «истощенный» пул фосфатидилхолина в плазматических мембранах различных клеток дыхательных

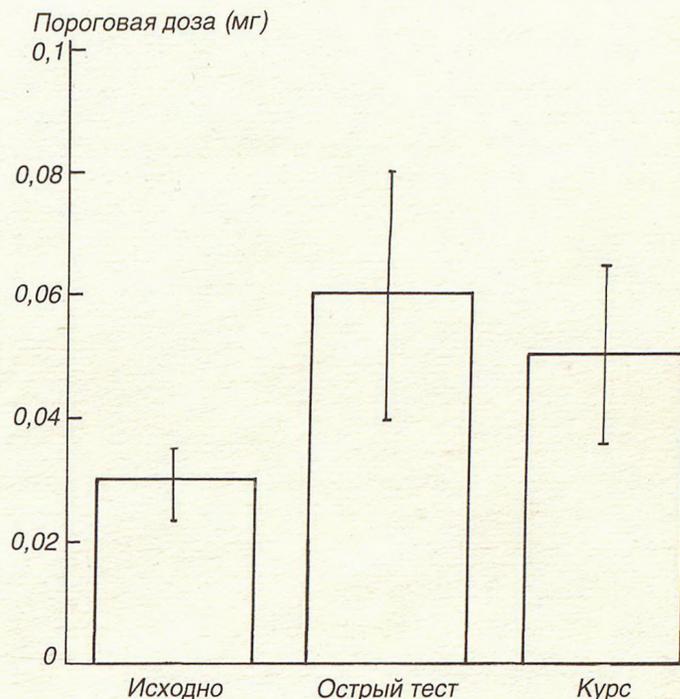


Рис. 3. Динамика чувствительности под действием липина.

путей и повышать таким образом их чувствительность к симпатомиметикам, возможно, играет определенную роль в механизмах положительного влияния препарата липин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Молочкина Е.М. Мембрана как интегратор клеточного метаболизма // Всесоюзный биохимический съезд, 5-й: Тезисы докладов.— М., 1986.— Т.2.— С.181—182.
2. Марголис Л.Б., Бергельсон А.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками.— М.: Наука, 1986.
3. Несытова Н.Ю., Палева Н.С., Ильина Е.В. Тенденции в развитии исследований в области липосом (обзор патентной литературы) // Вестн. АМН СССР.— 1990.— №6.— С.8—19.
4. Саатов Т.С. Роль мембранных липидов в механизме рецепции гормонов // Всесоюзный биохимический съезд, 5-й: Тезисы докладов.— М., 1986.— Т.1.— С.222—223.
5. Чучалин А.Г. Липосомы в медицине // Вестн. АМН СССР.— 1990.— №6.— С.3.
6. Audera C., Ramirez J., Soler E., Carreira J. Liposomes as adjuvants in allergy immunotherapy // Alltologie.— 1989.— Sondernum. Abstr.— P.109—110.
7. Bachlet M., Maslah J., Vartaftig B.B. Changes induced by PAF-acether in diacyl and ether phospholipids from guinea-pig alveolar macrophages // Biochim. Biophys. Acta.— 1986.— Vol.878.— P.177—183.
8. Goran E. Asthma, a condition of surfactant deficiency // Surfactant and Respiratory Tract.— Amsterdam, 1989.— P.273—281.

Поступила 25.01.93.

В.А.Юхимец, Л.С.Когосова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПИНА У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Украинский НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. акад. Ф.Г.Яновского

CLINICAL IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF LIPIN USE IN PATIENTS WITH NONSPECIFIC LUNG DISEASE

V. Yukhimetz, L. Kogosova

Summary

87 patients with nonspecific lung disease (NLD) complicated with respiratory distress syndrome were medicated with complex treatment in combination with Lipin (the compound of phospholipids). All patients were investigated by routine clinical, complex functional and immunological tests including ventilatory and oxygen-transport function of the lung, acid-base balance and blood gases, T- and B-systems of lymphocytes, T-cell subpopulation content, the level of autoimmune processes and nonspecific resistance. It was found that Lipin had positive influence on alveolar ventilation, improved oxygen perfusion through the airohematological membrane, decreased arterial hypoxemia, economized ventilatory function. The mechanism of the action is based on the surfactant system normalizing in lungs which had been disturbed by pulmonary disorders. Lipin had the normalizing influence on immune status owing to the oxygen regimen improvement. This influence was strongly pronounced on peripheral phagocytes and T-lymphocytes. Moreover, the positive dynamics has been obtained rather quickly.

Резюме

Проводилось комплексное лечение в комбинации с Липином (суспензия липосом) 87 пациентов с неспецифическими заболеваниями легких (НЗЛ), осложненных респираторным дистресс-синдромом. Все пациенты обследовались по рутинной клинической, комплексной функциональной и иммунологической методикам: вентиляционная и газообменная функции легких, кислотно-щелочное равновесие и концентрация газов крови, лимфоциты Т- и В- систем, субпопуляции Т-клеток, уровень аутоиммунных процессов и неспецифического сопротивления. Установлено, что Липин имеет положительный эффект на альвеолярную вентиляцию, улучшает перфузию кислорода через легочную мембрану, снижает артериальную гипоксемию, повышает эффективность вентиляции. Механизм действия препарата основан на нормализации сурфактантной системы легкого, которая повреждается при легочных заболеваниях. Липин имеет нормализующее воздействие на иммунный статус через улучшение кислородного обмена. Это влияние сильно отражается на периферических фагоцитах и Т-лимфоцитах. Более того, положительная иммунная динамика наступает достаточно быстро.

В последние годы группой ученых ряда институтов Академии наук и Министерства здравоохранения Украины разработан новый патогенетический препарат на основе природных фосфолипидов, получивший название «Липин». Экспериментальными исследованиями доказано [1,2], что Липин улучшает легочную и альвеолярную вентиляцию, ускоряет скорость диффузии кислорода через биологические мембраны, уменьшает артериальную гипоксемию и лактат-ацидоз при различных видах дыхательной недостаточности. В основе фармакологической эффективности препарата лежит его нормализующее влияние на состояние сурфактантной системы легких [3,4]. Клинические исследования подтвердили экспериментальные данные [5]. В данной работе отражены результаты проведенного в Украинском НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. акад. Ф.Г.Яновского клинического изучения Липина, который в настоящее время разрешен к применению в медицинской практике на территории Украины и выпускается предприятием «Биолек» (г. Харьков).

Под нашим наблюдением находилось 87 больных различными заболеваниями органов дыхания (абсцессы

и нагноившиеся кисты легкого — 17, бронхоэктазы — 7, хронический обструктивный бронхит — 40, бронхиальная астма — 3, острая затяжная пневмония — 3, прочие заболевания — 17), осложненными синдромом дыхательной недостаточности I—III ст. тяжести. Всем пациентам был проведен курс ингаляций Липина. Разовая доза препарата составила 10—15 мг/кг массы тела, курс лечения состоял из 5—7 ингаляций, проводившихся ежедневно. Для ингаляций использованы ультразвуковые ингаляторы «TUR USI-50» и «Вулкан-01».

Помимо общеклинических, нами использованы следующие диагностические методы: исследование вентиляционной функции легких (ВФЛ) на автоматических анализаторах «Pneumoscreen-11» и «Pulma-01», кислородтранспортной функции легких (КТФЛ) на модифицированном газоанализаторе «Spirolyt-11», кислотно-основного равновесия (КОР) и газового состава артериальной крови на автоматическом анализаторе «AVL-945» и анализаторе «OP-215». Весь комплекс исследований проводили дважды, до и после курса ингаляций Липина. У 38 больных исследования проводили также и через 1 час после

первой ингаляции препарата. У 20 больных до и после курса ингаляций Липина (интервал между исследованиями 7—12 суток) исследован комплекс иммунологических показателей, позволяющий оценить состояние Т- и В-систем лимфоцитов, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, уровень естественной резистентности организма, фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, интенсивность аутоиммунных процессов. В качестве контроля иммунологические исследования проведены у 20 больных, репрезентативных по характеру и тяжести заболеваний и осложнений основной группе, лечение которым проводилось традиционными методами, а также у 20 здоровых лиц—доноров крови.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием показателей асимметрии, эксцесса и *t*-критерия Стьюдента с помощью пакета программ «Starс» на ЭВМ «IBM PC/AT-286».

Исходное состояние больных в условиях относительного покоя характеризовалось вентиляционной недостаточностью по смешанному типу, умеренной артериальной гипоксемией и отсутствием заметных сдвигов КОР. Насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2) было сниженным. Нарушения КТФЛ заключались в умеренной гипервентиляции, возрастании минутного потребления кислорода (VO_2), умеренном снижении соотношения альвеолярной (V_A) и минутной (V_E) вентиляции и повышении альвеолоартериального градиента кислорода, что свидетельствовало о наличии у больных не только вентиляционного, но и диффузионно-перфузионного компонента дыхательной недостаточности. Субъективно больные предъявляли, наряду с другими, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке.

Функциональная реакция легких на 5-минутную велоэргометрическую нагрузку, равную 25% субмаксимальной величины, выражалась в незначительном росте парциального давления кислорода (PaO_2) и снижении парциального давления углекислого газа (PaCO_2) в артериальной крови, повышении SaO_2 и резком сдвиге КОР в кислую сторону с уменьшением содержания буферных оснований в крови на $4,34 \pm 0,83$ ммоль/л. Последнее говорило о росте кислородной задолженности несмотря на увеличение PaO_2 . Кислородтранспортная функция легких реагировала более чем трехкратным повышением V_E и VO_2 при пропорциональном возрастании дыхательного объема (V_T) и частоты дыхания (*f*), повышении коэффициента использования кислорода (КИО_2) и кислородного эффекта дыхательного цикла, что говорило о некотором увеличении экономичности работы аппарата внешнего дыхания. Улучшения эффективности альвеолярной вентиляции не было.

Таким образом, уменьшение артериальной гипоксемии на фоне гипервентиляции, улучшение диффузии кислорода через азрогематический барьер в ответ на физическую нагрузку свидетельствовали о наличии резервов внешнего дыхания у обследованных больных, однако развившийся метаболический ацидоз показал их неполное соответствие возросшим в условиях нагрузки потребностям организма.

После однократной ингаляции Липина у больных наблюдали статистически достоверное повышение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и улучшение

скоростных показателей выдоха (МОС_{25} , МОС_{50} , $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$) в среднем на 21—33%. Это совпадало с субъективной оценкой состояния больных, которые отмечали уменьшение одышки после ингаляции. Газовый состав и КОР артериальной крови в покое не претерпели существенных изменений, однако отмечена тенденция к увеличению PaO_2 и уменьшению гиперкапнии. Анализ динамики газового состава и КОР в ответ на велоэргометрическую нагрузку показал близкое к достоверному уменьшение сдвига КОР в кислую сторону при более выраженном росте SaO_2 . Под влиянием однократной ингаляции Липина благоприятно изменялось соотношение V_A/V_E , достигшее практически нормального значения, была заметна тенденция к уменьшению V_T и *f*, увеличению экономичности работы аппарата внешнего дыхания. На высоте велоэргометрической нагрузки под влиянием Липина происходило достоверное снижение V_E (в среднем на 9%), выделения углекислого газа (в среднем на 8,5%), увеличение КИО_2 (в среднем на 6,6%), снижение *f* (в среднем на 9,2%). Это можно расценить как тенденцию к более благоприятному кислородному режиму организма.

Курсовые ингаляции Липина привели к существенному улучшению состояния большинства больных. Положительная динамика ВФЛ заключалась в достоверном росте ЖЕЛ ($123,6 \pm 5,7\%$ от исходного уровня), ОФВ_1 ($129,6 \pm 10,6\%$), ПОС ($125,5 \pm 9,5\%$), МОС_{25} — МОС_{75} . Данные исследования КТФЛ свидетельствовали о достоверном улучшении альвеолярной вентиляции, увеличении экономичности работы аппарата внешнего дыхания за счет улучшения диффузионной способности легких. Это закономерно приводило к уменьшению у больных артериальной гипоксемии (рост PaO_2 с $72,3 \pm 2,0$ до $78,1 \pm 2,0$ Торр, $p < 0,05$; SaO_2 — с $94,2 \pm 0,48$ до $95,4 \pm 0,38\%$, $p < 0,05$), при этом у больных с дыхательной недостаточностью II—III ст. положительная динамика была более выраженной (рост PaO_2 в среднем на 12,8% от исходного уровня, SaO_2 — на 3,6%, $p < 0,05$). Клинически большинство больных отмечало после ингаляций Липина уменьшение одышки и облегчение отхождения мокроты.

Положительные клинические результаты отмечены у 81 из 87 больных, получавших препарат (93,1%). Безуспешным оказалось лечение у больных системной красной волчанкой с диссеминированным поражением легких (2) и легочной формой саркоидоза (2), осложненных дыхательной недостаточностью III ст. По-видимому, применение препарата у больных с заболеваниями, приводящими к массивному замещению нормальной легочной паренхимы фиброзной тканью, нецелесообразно, так как процесс газообмена в фиброзно измененных участках необратимо нарушен вплоть до его полного прекращения, а оставшиеся неповрежденными функционируют с предельной нагрузкой и стимулирование их уже не может привести к положительному результату.

При иммунологическом обследовании было установлено, что при поступлении в клинику у больных основной (1-я) и контрольной (2-я) групп отмечен клеточный иммунодефицит, проявляющийся достоверным падением числа Т-клеток (1-я группа — $25,1 \pm 2,04\%$; 2-я — $25,2 \pm 1,4\%$; норма — $41,3 \pm 2,1\%$, $p < 0,01$), нарушением их субпопуляционного состава,

Т-система лимфоцитов у больных в процессе лечения

Исследуемые показатели (M ± m)	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
E-РОК, %	25,1 ± 2,04*	36,1 ± 3,03**	25,2 ± 1,4*	28,9 ± 2,3*
E _a -РОК, %	13,5 ± 1,44*	28,8 ± 2,89**	12,9 ± 2,0*	17,3 ± 2,9*
E _{тс} -РОК, %	10,3 ± 1,5*	7,0 ± 0,61**	9,4 ± 1,1*	8,1 ± 0,9*
E _{тфр} -РОК, %	17,5 ± 1,68	24,5 ± 1,83**	18,6 ± 1,02	18,3 ± 1,05
E _{тфч} -РОК, %	6,6 ± 0,60*	12,0 ± 0,51**	6,2 ± 0,71*	6,7 ± 0,33*
E _{тфр} /E _{тфч}	2,8 ± 0,01*	2,0 ± 0,2**	3,0 ± 0,02*	2,7 ± 0,09*
РБТЛ с ЛМ, %	60,2 ± 3,5*	66,2 ± 2,5	61,2 ± 2,8*	60,9 ± 4,5*
% снижения РБТЛ + ЛМ + ГК	18,6 ± 1,8*	34,0 ± 1,3**	21,4 ± 2,4*	22,0 ± 1,8*
РБТЛ на КопА, %	13,4 ± 2,2	18,0 ± 2,0	11,5 ± 1,8	13,0 ± 2,0
ИМЛ с ЛМ, (индекс)	0,76 ± 0,05*	0,45 ± 0,03**	0,74 ± 0,03*	0,66 ± 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 одна звездочка — достоверное различие со здоровыми лицами, две звездочки — достоверное различие до и после лечения.

что проявлялось резким повышением иммунорегуляторного индекса — соотношения E_{тфр}-РОК к E_{тфч}-РОК (1-я группа — 2,8±0,01; 2-я — 3,0±0,02; норма — 1,7±0,1, p<0,01), снижением функциональных свойств указанных клеток (РБТЛ с лимфоцитарным митогеном — ЛМ — 60,2±3,50% в 1-й группе и 61,2±2,8% — во 2-й; норма — 76,0±2,5%, p<0,01) и тенденцией к падению РБТЛ на КопА (1-я группа — 13,4±2,2%; 2-я — 11,5±1,8%; норма — 15,9±3,2%), угнетением ИМЛ с ЛМ (1-я группа — 0,76±0,05; 2-я — 0,74±0,03; норма — 0,4±0,004 усл.ед., p<0,001), резким угнетением чувствительности лимфоцитов к кортикостероидам (в 1-й группе РБТЛ+ЛМ+преднизолон — 18,6±1,8%; во 2-й — 21,4±2,4%; норма — 68,1±5,0%, p<0,001). Количество В-лимфоцитов у обследованных больных не отличалось от нормы, однако функциональная активность их была нарушена, что проявлялось в достоверном уменьшении содержания нормальных антител (1-я группа — 1,5±0,18 усл.ед.; 2-я группа — 2,0±0,2; норма — 3,0±0,3; p<0,01), повышением уровня сывороточных

иммуноглобулинов G, M и A. У больных сравниваемых групп наблюдались выраженные аутоиммунные реакции: содержание противолечных комплемент-связывающих антител составляло в 1-й группе — 11,1±3,02 усл.ед., во 2-й — 12,0±1,7 усл.ед. (норма — 4,3±0,6 усл.ед., p<0,05), а уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — соответственно 240,5±29,6 ед. и 224,3±12,5 ед. оптической плотности (норма — 96,1±12,4 ед., p<0,001). У больных обеих групп отмечено падение комплементарной активности сыворотки крови, повышенное содержание С-реактивного протеина (СРП).

Значительные изменения наблюдались у больных и со стороны фагоцитирующих клеток периферической крови — нейтрофильных гранулоцитов (НГ), изучаемых при помощи показателей, отражающих их поглотительную способность (ПФ и ФЧ) и кислородзависимый метаболизм (НСТ-тест). Так, при поступлении в клинику у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось достоверное падение поглотительных свойств НГ (ПФ составлял: в 1-й группе — 28,2±1,43%; во 2-й —

Таблица 2

В-система лимфоцитов и выраженность аутоиммунных реакций у больных в процессе лечения

Исследуемые показатели (M ± m)	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЕАС-РОК, %	14,4 ± 1,23	18,0 ± 1,08	15,0 ± 1,7	14,9 ± 2,1*
IgM, г/л	1,54 ± 0,11*	1,60 ± 0,12*	1,48 ± 0,09*	1,52 ± 0,12*
IgG, г/л	15,3 ± 1,07*	16,9 ± 1,07*	15,2 ± 0,90*	16,0 ± 1,11*
IgA, г/л	2,76 ± 0,20	2,67 ± 0,16	2,57 ± 0,19	2,62 ± 0,20
ГА, усл. ед.	1,5 ± 0,18	3,1 ± 0,40**	2,0 ± 0,19*	2,3 ± 0,41
ЦИК, ед. опт. плотности	240,5 ± 29,6*	225,1 ± 19,6*	224,3 ± 12,5*	238,9 ± 21,4*
РПК, усл. ед.	11,1 ± 3,02*	8,9 ± 1,87*	12,0 ± 1,70*	10,3 ± 2,20*
СРП, усл. ед.	1,20 ± 0,3	0,20 ± 0,03**	1,3 ± 0,2	0,90 ± 0,2
Титр комплемента, усл. ед.	0,24 ± 0,03*	0,08 ± 0,01**	0,12 ± 0,07	0,08 ± 0,01

Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных в процессе лечения

Исучаемые показатели (M ± m)	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПФ, %	28,2 ± 1,43*	47,6 ± 2,13**	38,9 ± 1,70*	40,1 ± 2,51*
ФЧ, ед.	12,3 ± 0,89*	15,4 ± 0,92*	11,7 ± 0,99*	12,9 ± 0,87*
НСТ-тест, %	73,6 ± 0,80*	40,6 ± 1,48**	68,1 ± 2,90*	48,6 ± 1,80*

38,9 ± 1,7%; норма — 60,3 ± 2,1%, $p < 0,001$) и резкое повышение кислородзависимого метаболизма этих клеток (НСТ-тест составил соответственно 73,6 ± 1,8% и 68,1 ± 2,9%; норма — 30,7 ± 1,9%, $p < 0,001$), что свидетельствовало о высокой стимуляции НГ антигенами, обусловившей изменение метаболического профиля клеток, и угнетении их функциональных свойств.

Как видно из табл. 1—3, исходное состояние системного иммунитета у больных изучаемых групп было вполне сопоставимо.

Как уже упоминалось, иммунологические исследования были проведены у 20 больных, получавших Липин (1-я группа) и у 20 пациентов контрольной группы (2-я группа), у которых этот препарат не применялся. В остальном лечение больных обеих групп было полностью идентичным.

Повторное исследование пациентов 1-й группы показало достоверное повышение числа Т-клеток (с 25,1 ± 2,04% до 36,1 ± 3,03%), нормализацию их субпопуляционного состава, иммунорегуляторного индекса и ИМЛ с ЛМ, значительное повышение РБТЛ на КопА и чувствительности лимфоцитов к кортикостероидам (с 18,6 ± 1,8 до 34,0 ± 1,3%, $p < 0,05$). У лиц 1-й группы число и функциональные свойства В-лимфоцитов достоверно не изменились, однако была выявлена четкая тенденция к падению выраженности аутоиммунных реакций: уровня ЦИК и содержания противолечочных антител. В результате проведенного лечения у больных 1-й группы нормализовался титр комплемента и снизилось количество С-реактивного белка. Весьма значительными были под влиянием ингаляций Липина положительные сдвиги со стороны фагоцитирующих клеток периферической крови. Последнее проявлялось достоверным повышением поглотительных свойств НГ и нормализацией НСТ-теста (с 73,6 ± 1,8% до 40,6 ± 1,48%, $p < 0,01$), что достоверно не отличается от нормы. Как видно из табл. 1—3, у больных 2-й группы, не получавших Липин, положительные изменения со стороны иммунокомпетентных и фагоцитирующих клеток были мало выражены.

Ни у одного из больных, получавших Липин, мы не отметили побочные реакции и осложнения, которые можно было бы связать с его применением.

Таким образом, фармакологический препарат Липин является эффективным патогенетическим средством при лечении синдрома дыхательной недостаточности, осложняющего течение различных заболеваний органов дыхания. Препарат оказывает благотворное влияние на вентиляционную функцию легких, в частности на альвеолярную вентиляцию, ускоряет процесс диффузии кислорода через аэрогематический барьер, повышает экономичность работы аппарата внешнего дыхания, что в свою очередь приводит к уменьшению артериальной гипоксемии. Основным механизмом его действия заключается в нормализующем влиянии на состояние легочного сурфактанта, нарушенного протекающими в легких патологическими процессами.

Посредством улучшения кислородного режима организма Липин оказывает нормализующее влияние на иммунный статус организма больных неспецифическими заболеваниями легких. Это действие более выражено в отношении Т-системы лимфоцитов и фагоцитирующих клеток периферической крови, причем положительная динамика иммунологических показателей достигается в сравнительно короткие сроки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брыгинский С.А., Зубаренко А.В., Лишко В.К. и др. Особенности течения гипоксемических состояний при введении липосом // Докл. АН СССР. — 1986. — Т. 291, № 4. — С. 1022—1024.
2. Брыгинский С.А., Зубаренко А.В., Лишко В.К. и др. Применение липосом для коррекции респираторной гипоксии при экспериментальной пневмонии // Бюл. exper. биол. — 1988. № 10. — С. 421—423.
3. Ежова О.А. Взаимосвязь между изменениями фосфолипидного состава легких и биомеханикой дыхания при гипоксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1993.
4. Пожаров В.П., Миняйленко Т.Д., Ежова О.А. и др. Использование экзогенных фосфолипидов в виде липосом для защиты сердца от гипоксических повреждений // Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения: Киев. — 1992. — С. 131—132.
5. Радионов Б.В., Юхимец В.А. Новые возможности улучшения функционального состояния легких при воспалительных и невоспалительных заболеваниях органов дыхания // Функциональные резервы и адаптация. — Киев, 1990. — С. 372—373.

Поступила 07.06.93.

Л.М.Воронина, А.Л.Черняев

ЦИТОБАКТЕРИОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ

Лаборатория патологической анатомии НИИ пульмонологии МЗ РФ

CYTOBACTERIOSCOPIC ESTIMATION OF INFLAMMATION IN THE LUNG DURING CHRONIC BRONCHITIS.

L.M.Voronina, A.L.Cherniajev

Summary

Relations of cellular elements and microorganisms in impression smears obtained in various levels of the bronchial tree and pulmonary parenchima were studied in sectional samples from 22 persons with chronic bronchitis complicated with acute lobular pneumonia (ALP) and lung infarction complicated by bacterial pneumonia (IP). The control group included 29 autopsy samples from persons without pulmonary pathology. Single oriented pathological changes in cytobacteriogramms of the smears on the large bronchi level were obtained in case of chronic bronchitis complicated with ALP and IP formed as a result of cor pulmonale decompensation. The revealed changes were characterized by the dramatic increase of the neutrophils number as a result of the significant decrease of the relative number of epithelium cells and the considerable rise of the absolute number of bacterii per 100 cells. In peripheral pulmonary tissue, in IP niduses in comparison with ALP niduses, the significantly greater relative number of lymphocytes was noted during the significantly small number of epithelial cells. The absolute number of bacterii per 100 cells of the smears was significantly greater during ALP at the expense of microorganisms disposed intracellularly.

Резюме

На секционном материале 22 лиц с хроническим бронхитом (ХБ), осложненным острой очаговой пневмонией (ООП) и инфаркт-пневмонией (ИП), изучали соотношение клеточных элементов и микроорганизмов в мазках-отпечатках, полученных на различных уровнях бронхиального дерева и в легочной паренхиме. Контролем служили 29 аутопсийных наблюдений лиц без легочной патологии. Выявлено, что при ХБ, осложненном ООП и развившейся в результате декомпенсации легочного сердца ИП, определяются однонаправленные патологические изменения в цитобактериограммах мазков-отпечатков, начиная с уровня крупных бронхов. Выявленные изменения характеризовались резким повышением доли нейтрофилов за счет резкого снижения относительного числа эпителиальных клеток и значительным ростом абсолютного числа бактерий на 100 клеток. В периферической легочной ткани в очагах ИП по сравнению с очагами ООП отмечалось достоверно более высокое относительное число лимфоцитов при достоверно низком относительном числе эпителиальных клеток. Абсолютное число бактерий на 100 клеток мазка-отпечатка достоверно выше при ООП за счет микроорганизмов, располагающихся внутриклеточно.

Проблема хронического бронхита (ХБ) остается актуальной в связи с неуклонным ростом заболеваемости этой патологией, составляющей до 80% в структуре хронических неспецифических заболеваний легких. Смертность от ХБ составляет 81,8% всех умерших от хронических неспецифических заболеваний легких [8,11]. Большая часть летальных исходов приходится на период обострения ХБ и связана с его осложнениями, наиболее частыми из которых являются острая очаговая пневмония (ООП) и инфаркт-пневмония (ИП), развивающаяся в результате декомпенсации легочного сердца. Связь между обострением ХБ и характером инфекционного процесса в дыхательных путях изучается микробиологами [2,5,6]. Морфологические исследования (цито- и гистобактериоскопия) проведены на операционном материале, а также в бронхоальвеолярных смывах и посвящены бронхоэктатической болезни и острой очаговой пневмонии [3,4,7]. Аналогичных исследований, касающихся ХБ, не проводилось.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования явилось изучение цитобактериоскопического профиля очагов неспецифического воспа-

ления на разных генерациях бронхиального дерева и в легочной паренхиме при ХБ, осложненном ООП и ИП.

Материалом исследования послужили 22 секционных наблюдения лиц, страдавших ХБ, осложненным ООП и ИП. Смерть больных наступала от пневмонии, легочно-сердечной недостаточности, отека мозга. Характеристика материала представлена в табл.1. Диагноз верифицировали результатами общепринятых клинико-лабораторных методов исследования. Влияние курения в настоящей работе не анализировалось. Курящие были как в контрольной, так и в исследуемых группах. Изучали аутопсийные легкие и сердце 14 лиц, страдавших ХБ, осложненным ООП, составивших 1-ю группу наблюдений. Во 2-ю группу вошли 8 секционных наблюдений лиц, страдавших ХБ и ИП. Контрольную группу составили 29 аутопсийных наблюдений практически здоровых лиц, умерших насильственной смертью. Наличие легочного сердца верифицировали с помощью органометрии, включающей раздельное взвешивание сердца, измерение и вычисление линейно-планиметрических и объемных показателей [1,9,10].

Характеристика материала

Параметры	Группы наблюдений	Контроль n = 29	Хронический бронхит, осложненный острой очаговой пневмонией n = 14	Хронический бронхит, осложненный инфаркт-пневмонией n = 8
Пол	Мужчины	17	9	5
	Женщины	12	5	3
Возраст, лет	40 — 49	9	1	0
	50 — 59	11	2	1
	60 — 69	6	6	1
	70 — 79	3	5	6
Курение	Курящие	14	8	4
	Некурящие	15	6	4
Антибиотикотерапия	Проводилась	0	13	2
	Не проводилась	29	1	6

Показатели органометрии сердца и массы легких представлены в табл.2. Перед вырезкой ткани легких для гистологического исследования делали мазки-отпечатки с поверхности разреза на уровне долевых бронхов (ДБ) и сегментарных бронхов (СБ), а также из очагов пневмонии. Мазки-отпечатки окрашивали по Романовскому-Гимзе и Граму в модификации D. Shanson [12]. В мазках проводили количественное цитобактериоскопическое исследование [4]. Исследовали все клеточные элементы (моноциты, лимфоциты, эозинофилы, эпителий, разрушенные

клеточные элементы) и микроорганизмы. Подсчитывали цитогамму (относительное число клеток), а также абсолютное число микроорганизмов на 100 клеток мазка-отпечатка. Учитывалась также локализация бактерий в мазке (вне- или внутриклеточно), а также их грампозитивность и грамотрицательность. Данные, полученные в результате количественного цитобактериоскопического исследования, представлены в табл.3. Вырезку легких проводили на протяжении всех генераций бронхиального дерева, забирая для исследования кусочки легких с бронхом и

Таблица 2

Органометрические показатели сердца и легких при хроническом бронхите, осложненном острой очаговой пневмонией и инфаркт-пневмонией

Органометрические показатели	Контроль (n = 29)	Хронический бронхит, осложненный острой очаговой пневмонией (n = 8)	Хронический бронхит, осложненный инфаркт-пневмонией (n = 8)
	I	II	III
1. ОМС, г	338 ± 10	449 ± 79	440 ± 21
2. МПЖ, г	71 ± 3	91 ± 11	103 ± 6
3. МЛЖ, г	153 ± 4	182 ± 37	129 ± 34
4. ЖИ	0,47 ± 0,01	0,51 ± 0,04	0,87 ± 0,07
5. ПВИЖ	2,49 ± 0,09	3,07 ± 0,24	1,58 ± 0,21
6. ЖПЖ, г	17 ± 2	14 ± 4	32 ± 5
7. ЖЛЖ, г	11 ± 2	18 ± 4	30 ± 3
8. ППЖ, см ²	83 ± 2	110 ± 11	109 ± 5
9. ПЛЖ, см ²	73 ± 3	95 ± 4	69 ± 4
10. ИЖ	1,14 ± 0,02	1,16 ± 0,05	1,58 ± 0,10
11. ООс ПЖ, см ³	14,2 ± 0,8	14,5 ± 2,1	22,8 ± 2,6
12. ООс ЛЖ, см ³	6,8 ± 0,6	4,5 ± 0,4	6,3 ± 1,2
13. КДО ПЖ, см ³	40,2 ± 0,9	43,9 ± 5,4	56,9 ± 7,6
14. КДО ЛЖ, см ³	29,2 ± 0,5	29,7 ± 3,3	35,8 ± 4,8
15. Т ПЖ, см	0,18 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,33 ± 0,05
16. ПЛ, г	560 ± 21	615 ± 71	868 ± 42
17. ЛЛ, г	402 ± 23	646 ± 67	630 ± 70

2. I — III p < 0,001; 4. III — I, II p < 0,001; 5. I — II p < 0,05, III — I, II p < 0,001; 6. III — I, II p < 0,01;
7. I — III p < 0,01, II — III p < 0,05; 8. I — II p < 0,05, I — III p < 0,001; 9. II — III p < 0,001;
10. III — I, II p < 0,001; 11. I — III p < 0,01, II — III p < 0,05; 12. I — II p < 0,01; 13. I — III p < 0,05;
15. I — II p < 0,001, I — III p < 0,01; 16. I — III p < 0,001, II — III p < 0,01; 17. I — II, III p < 0,01.

Цитобактериограмма (соотношение клеточных элементов и микроорганизмов) мазков-отпечатков легких при хроническом бронхите, осложненном острой очаговой пневмонией и инфаркт-пневмонией

Клеточные элементы (%), микроорганизмы (абсолютное число на 100 клеток)	Контроль (n = 6)		
	ДБ	СБ	ПТ
	I	II	III
1. Всего микроорганизмов	12,2 ± 2,1	5,8 ± 1,2	13,3 ± 2,3
2. Микроорганизмы, расположенные в виде свободных колоний	6,7 ± 1,1	4,3 ± 1,2	10,3 ± 1,7
3. Микроорганизмы, расположенные внутриклеточно	5,5 ± 0,9	1,5 ± 0,5	3,0 ± 1,2
4. Цилиндрический эпителий	61,0 ± 2,5	40,3 ± 1,5	16,0 ± 1,2
5. Бокаловидный эпителий	9,0 ± 0,7	8,7 ± 0,9	2,7 ± 0,9
6. Базальный эпителий	7,5 ± 0,5	7,2 ± 0,7	0
7. Нейтрофилы	8,0 ± 1,2	5,7 ± 1,5	7,7 ± 0,7
8. Лимфоциты	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,3	5,3 ± 0,7
9. Эозинофилы	0	0	0
10. Моноциты	0,5 ± 0,3	7,0 ± 0,7	53,0 ± 2,7
11. Разрушенные	13,3 ± 1,1	30,3 ± 1,5	15,3 ± 1,6

(Продолжение)

Клеточные элементы (%), микроорганизмы (абсолютное число на 100 клеток)	Хронический бронхит, осложненный					
	острой очаговой пневмонией (n = 8)			инфаркт-пневмонией (n = 8)		
	ДБ	СБ	ПТ	ДБ	СБ	ПТ
	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1. Всего микроорганизмов	133,3 ± 18,8	80,6 ± 18,9	115,8 ± 10,6	150,7 ± 24,1	61,2 ± 20,7	79,8 ± 9,8
2. Микроорганизмы, расположенные в виде свободных колоний	80,0 ± 11,9	49,0 ± 9,4	61,0 ± 9,8	63,7 ± 18,3	41,8 ± 9,0	54,8 ± 17,8
3. Микроорганизмы, расположенные внутриклеточно	53,5 ± 13,5	31,6 ± 9,7	54,8 ± 5,3	86,3 ± 17,1	19,4 ± 6,3	25,0 ± 5,9
4. Цилиндрический эпителий	37,0 ± 9,2	19,0 ± 6,7	8,8 ± 1,4	45,3 ± 10,1	8,2 ± 2,7	6,0 ± 3,6
5. Бокаловидный эпителий	1,0 ± 0,6	0	0	4,0 ± 1,4	1,0 ± 0,7	2,0 ± 0,9
6. Базальный эпителий	0	0	0	9,0 ± 2,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1
7. Нейтрофилы	45,5 ± 10,3	51,8 ± 9,4	72,2 ± 2,5	32,3 ± 8,3	62,3 ± 8,8	68,9 ± 3,6
8. Лимфоциты	0	1,5 ± 0,9	1,8 ± 0,3	0	3,8 ± 1,3	4,7 ± 0,9
9. Эозинофилы	0	0,8 ± 0,8	0	0	0	0
10. Моноциты	2,5 ± 2,5	7,0 ± 3,9	12,0 ± 3,4	1,4 ± 0,8	17,0 ± 8,2	11,0 ± 6,2
11. Разрушенные	14,0 ± 5,3	19,8 ± 8,6	5,5 ± 2,8	8,0 ± 4,2	7,6 ± 2,4	6,3 ± 3,2

Достоверность различий среднеарифметических величин исследованных групп ($p < 0,05 - 0,001$): 1. I — IV, VII, II — I, III, V, VIII; III — VI, IX; VI — IX. 2. II — III, V, VIII; III — VI, IX. 3. I — IV, VII; II — I, V, VIII; III — VI, IX; VI — IX. 4. II — I, III, V, VIII; III — I, VI; 10. I — II; III — I, II, VI, IX; IV — VI. 11. II — I, III, VIII; III — IX.

соответствующими сосудами. При наличии очаговых изменений в легких вырезали кусочки из центра очага и на границе его с макроскопически неизменной тканью. Фиксацию проводили в 10% нейтральном формалине, забуференном по Лилли, затем заливали в парафин. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Граму, проводили также гистохимические реакции: ШИК—реакцию и окраску толуидиновым синим.

При органомерическом исследовании сердца наблюдалась тенденция к увеличению общей массы сердца (ОМС) в обеих анализируемых группах по сравнению с контролем (см. табл.2). Тенденция к увеличению массы левого желудочка сердца (МЛЖ) по сравнению с контролем наблюдалась в 1-й группе, к снижению — во 2-й группе. Достоверное увеличение массы правого желудочка сердца (МПЖ), показателя желудочкового индекса (ЖИ), снижение показателя планиметрически-весового индекса желудочков

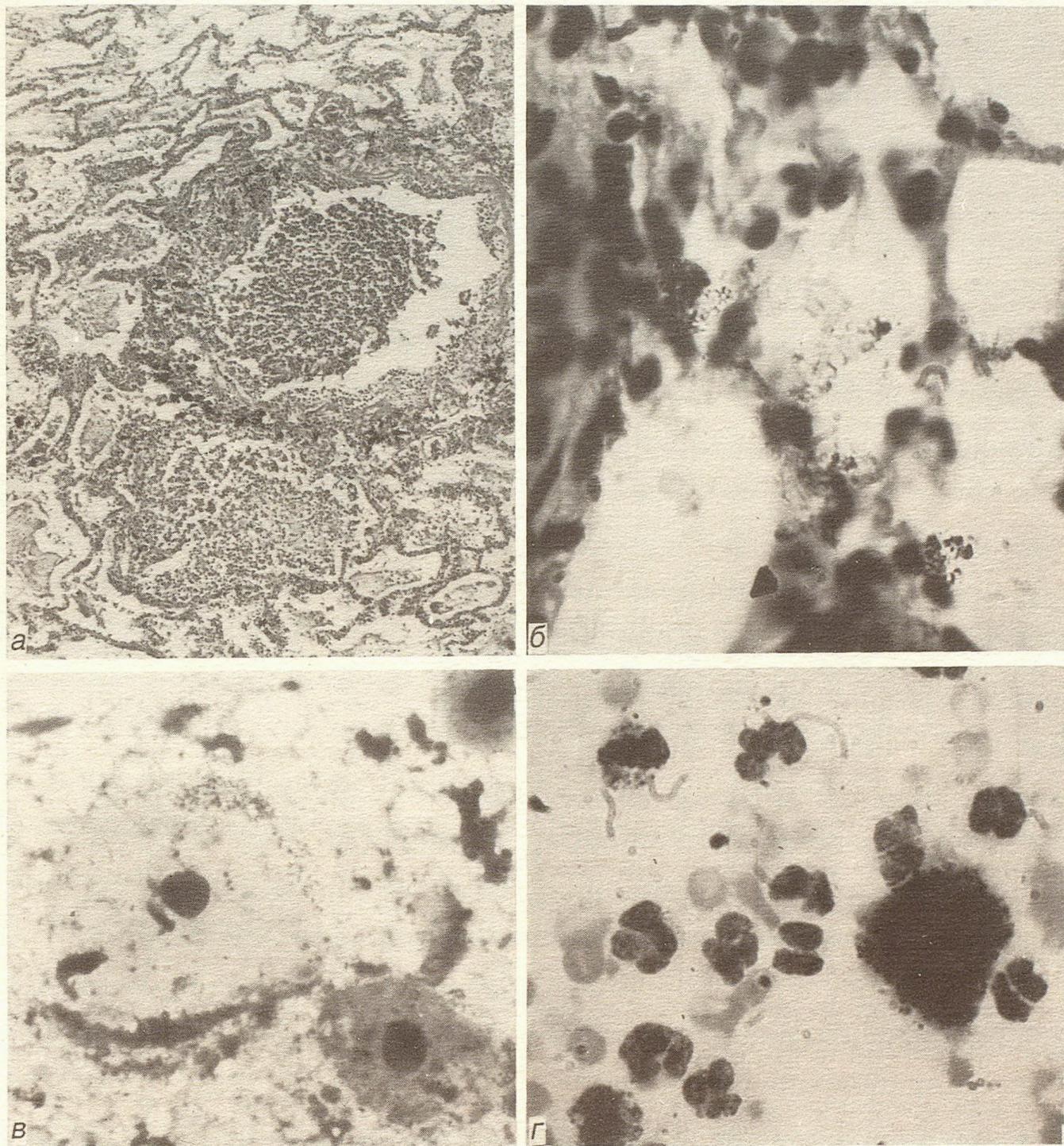


Рис. 1. Морфологические изменения в легких при ХБ, осложненном ООП.

а) в просвете терминальной бронхиолы и прилежащих альвеол воспалительный экссудат. Эпителий бронхиолы частично десквамирован. В стенке бронхиолы и в межальвеолярных перегородках определяется воспалительный инфильтрат. Окраска гематоксилином и эозином. x 160; б) колонии грампозитивных бактерий в просвете альвеол (указаны стрелками). Окраска по Граму—Вейгерту. x 1000. Масляная иммерсия; в) колония грампозитивных бактерий внутри эпителиальной клетки (указана стрелкой). Мазок-отпечаток из сегментарного бронха. Окраска по Граму. x 1000. Масляная иммерсия; г) колония грампозитивных бактерий, располагающаяся внеклеточно (указана стрелками); нейтрофил с фагоцитированными бактериями (указано стрелкой). Мазок-отпечаток из очага ООП. Окраска по Граму. x 1000. Масляная иммерсия.

(ПВИЖ) и достоверное увеличение толщины стенки правого желудочка (ТПЖ) во 2-й группе свидетельствовало о наличии сформированного легочного сердца. Выявлено также относительное уменьшение ТПЖ сердца во 2-й группе по сравнению с 1-й. Отмечено достоверное увеличение во 2-й группе по сравнению с контролем площади внутренней поверхности правого желудочка (ППЖ), показателя индекса желудочков (ИЖ), остаточного объема правого желудочка (ООс ПЖ), конечно-диастолического объема правого желудочка (КДО ПЖ), что свидетельствует о выраженной дилатации правого желудочка сердца, являющейся морфологическим субстратом декомпенсации легочного сердца. Еще одним критерием декомпенсированного легочного сердца явилось выявленное во 2-й группе достоверное увеличение массы жировой ткани правого и левого желудочков сердца (ЖПЖ и ЖЛЖ соответственно) по сравнению с контролем и 1-й группой. При микроскопическом исследовании ткани сердца в обеих группах наблюдалась гипертрофия кардиомиоцитов, зернистая дистрофия их цитоплазмы, перинуклеарное отложение зерен липофуцина, жировая инфильтрация субэпипи- и субэндокардиальных зон, очаговые периваскулярный кардиосклероз. Данные патологические изменения миокарда были более выраженными во 2-й группе.

Морфологическое исследование легких у больных 1-й группы выявило увеличение их массы по сравнению с контролем преимущественно за счет левого легкого (ЛЛ), увеличение массы правого легкого (ПЛ) было недостоверным. Легкие имели тестоватую консистенцию, были более воздушными в передневерхних отделах, при пальпации крепитировали. На разрезе выявлялась выраженная диффузная сеть белесоватой ткани и выступающие над поверхностью бронхи с утолщенными белесоватыми стенками. Слизистая оболочка бронхов была набухшей, мутной, серовато-синюшного цвета, в просвете их определялось умеренное количество слизистого или слизистогнойного секрета. В ткани легких выделялись очаги уплотнения серо-красного цвета с мелкозернистой поверхностью, нечеткими границами, выбухающие над поверхностью разреза. Очаги пневмонии локализовались в 6, 8, 10 сегментах легких и имели размеры от 0,3 до 1,0 см в диаметре, в участках слияния очаги достигали размеров одного—двух сегментов. Микроскопическое исследование верифицировало наличие очагов пневмонии, представляющих собой острый экссудативный воспалительный процесс, захватывающий бронхи, бронхиолы и легочную ткань (рис. 1, а, б). В просвете бронхов и альвеол определялся экссудат, представленный большим количеством лейкоцитов, эпителиальных клеток и колоний микроорганизмов. Эпителий и стенки бронхов были инфильтрированы нейтрофилами. Эластический каркас легких был очагово разрушен воспалительным инфильтратом. Сосуды и капилляры расширены, полнокровны. По периферии очагов пневмонии просвет терминальных и респираторных бронхиол заполнен экссудатом, содержащим незначительное количество нейтрофилов и эпителиальных клеток. Стенки их инфильтрированы полинуклеарами. Гисто- и цитобактериоскопическое исследование гистологических препаратов и мазков-отпечатков легких контрольной группы выявило исключительно грамположительную

микрофлору, представленную во всех наблюдениях стафилококками. Кроме стафилококка в двух наблюдениях были выявлены стрептококки. Изучение микробиологического профиля легких в 1-й группе наблюдений показало наличие бактериальных ассоциаций во всех наблюдениях. Микроорганизмы были представлены преимущественно грамположительными кокками (стрептококками и стафилококками) в комбинации с единичными грамотрицательными бактериями (рис. 1, в, г).

Количественное цитобактериоскопическое исследование мазков-отпечатков в 1-й группе наблюдений выявило изменения в цитобактериограмме, начиная с уровня ДБ. Отмечалось достоверное снижение по сравнению с контролем относительного числа эпителиальных клеток за счет повышения доли нейтрофилов (см. табл. 3). Относительное число лимфоцитов, моноцитов и разрушенных клеток не изменялось по сравнению с контролем. Абсолютное число микроорганизмов на 100 клеток мазка-отпечатка имело тенденцию к увеличению на уровне ДБ, при этом большая часть их располагалась в виде свободных колоний. На уровне СБ абсолютное количество бактерий резко возрастало за счет микроорганизмов, расположенных внутри клеточных элементов (эпителиальные клетки, нейтрофилы, моноциты). На уровне периферической ткани легких (ПТ) в очагах пневмонии отмечалось достоверное снижение доли эпителиальных клеток, лимфоцитов и моноцитов за счет резкого увеличения относительного числа полиморфно-ядерных лейкоцитов. Абсолютное число бактерий на 100 клеток мазка-отпечатка достоверно возрастало. При этом микроорганизмы определялись как в виде свободных колоний, так и внутри клеточных элементов.

При морфологическом исследовании аутопсийных легких 2-й группы наблюдений было выявлено достоверное увеличение по сравнению с контролем массы ПЛ и ЛЛ. Макроскопически патологические изменения в легких, верифицирующие наличие хронического бронхита, диффузного пневмосклероза и эмфиземы легких у данной исследованной группы, не отличались от описанных выше при изучении легких 1-й группы наблюдений. Инфаркт-пневмония определялась преимущественно в правом легком, в трех наблюдениях — в двух легких и локализовалась в 4—10 сегментах. Очаги инфаркт-пневмонии представляли собой хорошо ограниченные, имеющие форму конуса, основание которого обращено к плевре, участки плотной консистенции темно-красного цвета зернистого вида с очагами нагноения и абсцедирования. У вершины конуса определялись тромбированные ветви легочной артерии, на плевре в области инфаркта — наложения фибрина. Микроскопически в участках инфаркт-пневмонии мелкие бронхиолы и альвеолы были заполнены кровью в части их определялся воспалительный экссудат, содержащий колонии микроорганизмов (рис. 2, а, б). Эластический каркас легких местами был нарушен воспалительным инфильтратом. Гисто- и цитобактериоскопическое исследование гистологических препаратов и мазков-отпечатков во всех наблюдениях выявило микст-бактериальную микрофлору, представленную ассоциациями кокковой флоры и нейссерий (рис. 2, в, г).

Количественное цитобактериоскопическое исследование выявило резкое увеличение относительного

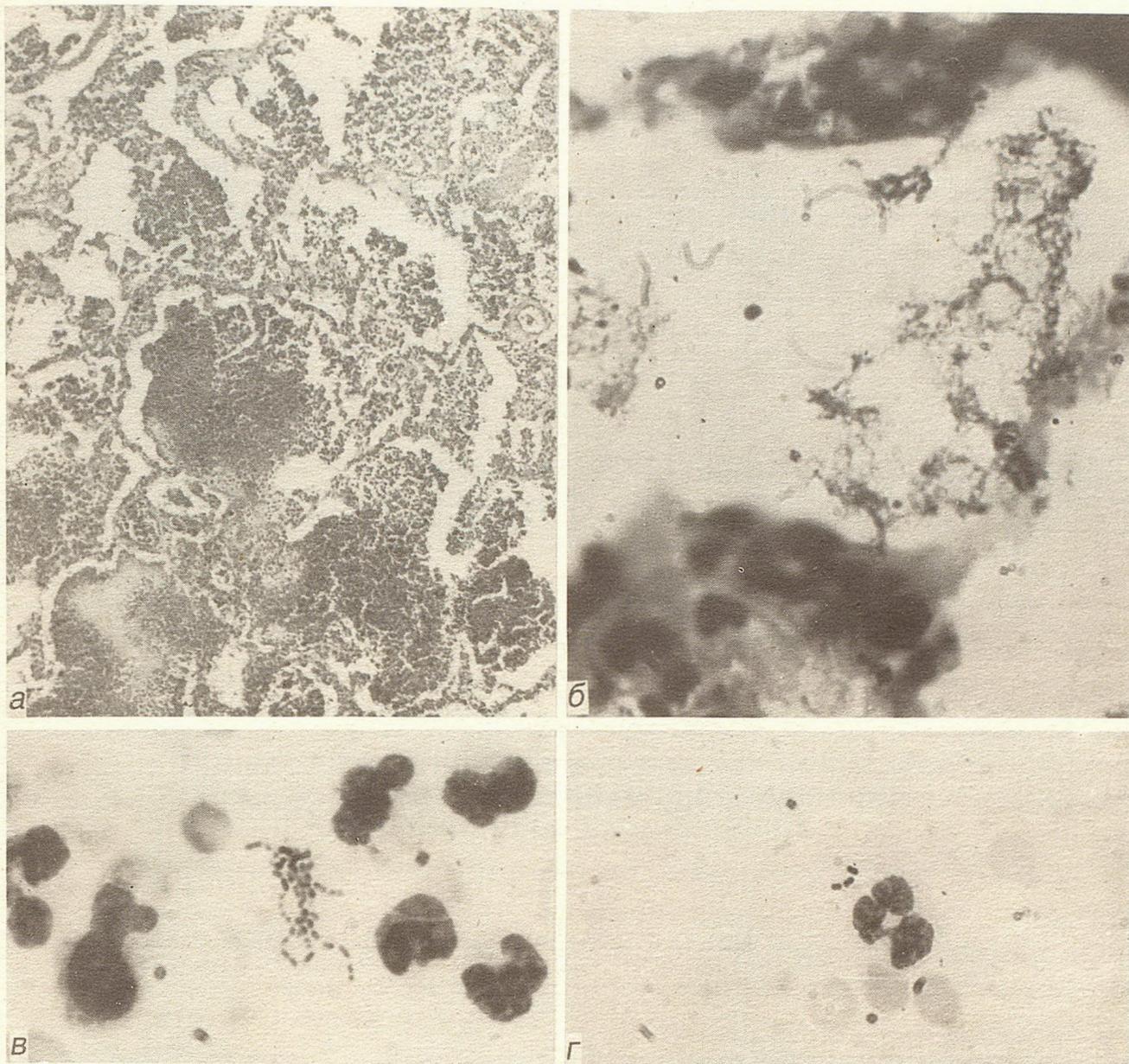


Рис. 2. Морфологические изменения в легких при ХБ, осложненном ИП

а) часть альвеол заполнена эритроцитами, в части определяется воспалительный экссудат. Окраска гематоксилином и эозином, x 160; б) колонизация грампозитивных бактерий на эпителии респираторной бронхиолы. Окраска по Граму—Вейгерту, x 1000. Масляная иммерсия; в) колония стрептококков, располагающаяся внеклеточно (указано стрелкой). Мазок-отпечаток из очага ИП. Окраска по Граму, x 1000. Масляная иммерсия; г) единичные грампозитивные микроорганизмы, расположенные внеклеточно. Мазок-отпечаток из очага ИП. Окраска по Граму, x 1000. Масляная иммерсия.

количества нейтрофилов за счет снижения доли эпителиальных и разрушенных клеток в мазках-отпечатках, полученных из ДБ и СБ. Относительное число моноцитов на данной генерации бронхиального дерева не отличалось от показателей контрольной группы. Абсолютное число микроорганизмов на 100 клеток имело тенденцию к увеличению на уровне ДБ, резко увеличивалось на уровне СБ. В цитограмме мазков-отпечатков, полученных на уровне ПТ из участков инфаркт-пневмонии, отмечалось снижение доли эпителия и моноцитов за счет достоверного повышения относительного числа полинуклеаров. Абсолютное число бактерий на 100 клеток мазка-отпечатка резко увеличивалось за счет микроорганизмов, располагающихся в виде свободных колоний.

Таким образом, при хроническом бронхите, осложненном острой очаговой пневмонией и инфаркт-

пневмонией, развившейся в результате декомпенсации легочного сердца, определяются однонаправленные патологические изменения в цитобактериограммах мазков-отпечатков, начиная с уровня крупных бронхов. Выявленные изменения характеризуются достоверным повышением доли нейтрофилов за счет резкого снижения относительного числа эпителиальных клеток и значительным ростом абсолютного числа микроорганизмов на 100 клеток мазка-отпечатка. В периферической легочной ткани в очагах инфаркт-пневмонии по сравнению с очагами острой пневмонии отмечаются некоторые особенности: достоверно более высокое относительное число лимфоцитов при достоверно низком относительном числе эпителиальных клеток. Абсолютное количество микроорганизмов на 100 клеток мазка-отпечатка, полученного из очага воспаления на уровне периферической ткани легких,

достоверно выше при острой очаговой пневмонии за счет бактерий, располагающихся внутри клеточных элементов (нейтрофилы, моноциты, эпителиальные клетки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Метод комплексного вскрытия аорты и сердца без пересечения венечных артерий // *Арх.пат.*— 1962.— №11.— С.79—82.
2. Вишнякова Л.А. Роль вирусных бактериальных инфекционных процессов в этиологии и патогенезе острых воспалительных заболеваний бронхов и легких // *Журн.микробиол.*— 1988.— №5.— С.105—109.
3. Воронина Л.М., Копьева Т.Н., Грובה О.М. и др. Персистенция воспаления в легких при бронхоэктатической болезни и микрофлора // *Всероссийский симпозиум «Патогенез хронического воспаления»:* Тезисы.— Новосибирск, 1991.— С.13—14.
4. Воронина Л.М., Карабиненко А.А. Иммунофлуоресцентное вирусологическое, иммунопероксидазное и количественное бактериоскопическое исследование в диагностике внебольничной острой очаговой пневмонии // *National Conferention on Pathology:* Thesis.— Varna, 1990.— P.53.
5. Зубков М.Н., Гуцуцидзе Е.Н., Ноников В.Е. Микробиологическая диагностика неспецифической бронхолегочной инфекции // *Актуальные вопросы пульмонологии.*— М., 1988.— Ч.1.— С.7—9.
6. Картавова В.А., Вишнякова Л.А., Кобрин Л.И., Медвянский Б.В. Рентгенологические особенности острых нагноительных процессов легких в зависимости от этиологического фактора // *Пульмонология.*— 1992.— №2.— С.29—32.
7. Копьева Т.Н., Бармина Г.В., Грובה О.М., Воронина Л.М. Местные механизмы защиты при хроническом неспецифическом воспалении в легких // *Арх.пат.*— 1992.— №9.— С.5—12.
8. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы // *Пульмонология.*— 1991.— №1.— С.9—15.
9. Свищев А.В., Черняев А.Л., Журавлев Н.В. Корреляционный анализ органомерических параметров сердца в норме и патологии // *Арх.пат.*— 1979.— №6.— С.24—29.
10. Свищев А.В. Внутрисердечные объемные параметры при хронической сердечно-сосудистой недостаточности по материалам аутопсий // *Там же.*— 1981.— №9.— С.30—35.
11. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // *Пульмонология.*— 1991.— №1.— С.6—8.
12. Shanson D. Gram staining of sputum // *Med. Intern.*— 1982.— Vol.1.— P.6—7.

Поступила 24.02.93.

© С.Ю.ЛАНДЫШЕВ, 1993

УДК 616.24-002-07:616.155.1-092

С.Ю.Ландышев

МИКРОВЯЗКОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРОТЕКУЩЕЙ И ЗАТЯЖНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ФОСФОЛИПОСОМАМИ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Благовещенского Государственного медицинского института

THE MICROVISCOSITY OF ERHYTROCITE MEMBRANES IN PATIENTS WITH ACUTE AND PROLONGED PNEUMONIA AND ITS CORRECTION WITH PHOSPHOLIPOSOMES.

S.Y. Landyshev.

S u m m a r y

Values S of the microviscosity of erythrocyte membranes (EM) (values of lipid wellregulation within the membrane) and the Tau-value (the correlation time of rotation rate) were studied with the technique of the electrone spin resonance using spin probes. The activity of POL was determined by the malone dialdehyde concentration. The investigations performed in 10 healthy donors, 12 patients with acute pneumonia and 13 patients with prolonged pneumonia allowed to discover enhancement of S-value indicating the increase in the microviscosity of the outer layer of EM and decrease in the microviscosity of inner layer in patients with pneumonia. In patients with prolonged pneumonia a normalization of spin-labelled probe parameters in EM occurred after inhalation therapy with using liposomes containing intal and prednison, which was combined with the disappearance of clinico-roentgenological manifestations of pneumonia. Changes in microviscosity of EM indicate the structural rebuilding of EM in pneumonia.

Р е з ю м е

Значения вязкости S (величина липидной регуляции стабильности внутри мембраны) и τ (время корреляции соотношения вращения) изучались при помощи техники электронного спинового резонанса с использованием спиновых проб. Активность ПОЛ определялась по концентрации малонового диальдегида. Исследования, проводимые на 10 здоровых донорах, на 12 больных с острой пневмонией и на 13 — с затяжной, позволили выявить увеличение величины S, что указывает на увеличение микровязкости внешнего слоя мембраны эритроцитов (МЭ) и снижение микровязкости внутреннего слоя у пациентов с пневмонией. В случае затяжной пневмонии происходила нормализация параметров меченых спиновых проб МЭ после ингаляционной терапии с использованием липосом, содержащих интал и преднизолон, которая сочеталась с исчезновением клинико-рентгенологических проявлений пневмонии. Изменения микровязкости МЭ указывают на структурные восстановления их при пневмонии.

В последние годы отмечен рост числа больных острой пневмонией, частый переход ее в затяжное течение, который составляет в различных регионах страны от 11 до 70%. Это заставляет искать новые нетрадиционные методы ранней диагностики и лечения пневмонии.

Особенности течения инфекционных воспалительных заболеваний легких в значительной степени обусловлены изменением физико-химических свойств биомембран [10]. Интегральным показателем состояния мембран является их вязкость, которая лимитирует функционирование мембранных рецепторов, ферментов и переносчиков [4]. Мембраны эритроцитов (МЭ) являются общепризнанной моделью структурно-функционального состояния клеточной мембраны, в том числе и легких [10]. Основной причиной нестабильности клеточных мембран при пневмониях считается интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), протекающая по свободнорадикальному пути [9]. Нормальная структурная (липидная) организация мембран является естественным антиоксидантом [3].

В связи с этим представляется целесообразным изучение взаимосвязи ПОЛ и вязкости мембран. Физико-химическое состояние мембран может служить показателем степени адаптации к воздействию инфекционно-токсического фактора на клетку. В отдельных работах [1,5,12] при неспецифических заболеваниях легких изучался фосфолипидный состав мембран эритроцитов, однако полученные данные противоречивы, что, видимо, связано с использованием недостаточно точного метода тонкослойной хроматографии.

Применение метода электронного парамагнитного резонанса с использованием спиновых зондов позволяет получить информацию о структуре мембраны на различной глубине, не внося изменений в ее структурно-функциональную организацию.

В качестве спиновых зондов для исследования мембран эритроцитов мы использовали спин-меченые аналоги 5-доксилстеариновой (зонд 1) и 16-доксилстеариновой (зонд 2) кислот фирмы «Sigma» (США). Спиновые зонды вводили в суспензию эритроцитов в виде этанольного раствора. Концентрация эритроцитов в образце составила $4-6 \cdot 10^9$ клеток/мл в 10 мМ трис-НС-буфера рН 7,4, содержащего 150 мМ NaCl, зонда $5 \cdot 10^{-5}$ М, этанола 1% (об/об). Спектры ЭПР регистрировали на радиоспектрометре «JEOL-ГХ6» (Япония) при температуре 37°C. Условия записи спектров были как в работе Панасенко и др. [7]. Из спектров зондов, включенных в мембраны клеток, рассчитывали параметр упорядоченности S и время корреляции вращений τ , малоновый диальдегид (МДА) в мембранах эритроцитов определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК).

Липосомы изготовлены во Всесоюзном кардиологическом центре методом диспергирования содержания интала 0,11 мг/мл, преднизолона 0,25 мг/мл, во внутреннем объеме. Стерилизация осуществлялась автоклавированием при температуре 120°C. Материалы: яичный фосфатидилхолин — ФХ и холестерин — ХЛ (Харьковское предприятие биопрепаратов). Соотношение ФХ/ХЛ = 7:2. Относительное количество продуктов ПОЛ определяли по содержанию субстанций,

реагирующих с ТБК. Пирогенность оценивали при введении кроликам в дозе 10 мл/мг (НС1 пироген). Проверка на стерильность и абактериальность липосом проведена в НИИ микробиологии (г. Москва). Функция внешнего дыхания у больных пневмонией исследовалась методом бодиплетизмографии на аппарате фирмы «Jaeger».

Нами изучено состояние микровязкости мембран эритроцитов и уровня МДА у 25 больных пневмонией: 13 больных остротекучей пневмонией (ОП) и 12 больных с затяжным течением пневмонии (ЗП) в динамике (в первые 5 суток после госпитализации и на 28—62-й день заболевания). Отбор больных с возможным развитием затяжного течения пневмонии осуществлялся на основании наличия у них факторов риска: длительные сроки госпитализации с момента начала заболевания — свыше 7 суток (у 10 больных), проведение нерациональной антибактериальной терапии; без учета чувствительности микрофлоры мокроты к антибиотикам (у 8 больных), наличие в анамнезе частых ОРВИ, свыше 2—3 раз в год (у 5 больных), острая пневмония в анамнезе (у 3 больных), курение (у 7 больных), злоупотребление алкоголем (у 3 больных), профессиональные вредности (запыленность, загазованность, переохлаждение — у 4 больных), наличие аллергии в анамнезе (у 2 больных), частый прием антибактериальных препаратов в анамнезе (у 4 больных). У всех обследованных больных ЗП имелось не менее 4 факторов риска. Возраст больных 21—52 года (мужчин было 8, женщин — 4).

По степени дыхательной недостаточности (ДН) больных ЗП распределялись следующим образом: ДН₀ 4 больных, ДН I ст. — 6 больных, ДН II ст. — 2 больных. Активность воспалительного процесса по клинико-лабораторным показателям диагностирована I ст. — у 9 больных, II ст. — у 3 больных. Крупозная пневмония имела у 2 больных ЗП, очаговая — у 10 больных. Локализация воспалительного процесса в верхних долях у 5 больных, в нижних — у 6, в средней доле — у 1 больного.

В группе больных остротекучей пневмонией выявилось не более трех факторов риска на развитие ЗП. Все больные были своевременно госпитализированы. Возраст больных 16—63 года, мужчин было 8, женщин — 5. ДН отсутствовала у 5 больных, у 4 имела I ст. ДН, у 3 — II ст. ДН и у 1 больного — III ст. Активность воспалительного процесса I ст. у 5 больных, II ст. — у 5, III ст. — у 3 больных. Крупозная пневмония диагностирована у 4 больных, очаговая — у 9 больных. Локализация воспалительного процесса в верхней доле — у 2 больных, нижней доле — у 9, средней и нижней доле — у 2 больных.

Нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) у больных ЗП проходило преимущественно по смешанному типу с преобладанием обструктивного компонента, снижением бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов. Так, ЖЕЛ в этой группе больных составила $4,83 \pm 0,24$ л, ОФВ₁ $3,47 \pm 0,19$, тест Тиффно $72,2 \pm 1,2\%$, ЖЕЛ₂₅ $1,33 \pm 0,06$, ЖЕЛ₅₀ $4,21 \pm 0,24$, ЖЕЛ₇₅ $7,91 \pm 0,28$.

В группе больных ОП преобладал рестриктивный тип нарушения внешнего дыхания: ЖЕЛ $4,16 \pm 0,16$; ОФВ₁ $78,6 \pm 0,14$; ЖЕЛ₂₅ $1,44 \pm 0,08$; ЖЕЛ₅₀ $4,22 \pm 0,20$; ЖЕЛ₇₅ $7,86 \pm 0,22$. Все больные получали традиционную терапию с применением антибиотиков с учетом

характера микрофлоры мокроты и чувствительности к ним, муколитиков, нестероидных противовоспалительных средств, дезинтоксикационной терапии, физиолечения.

Для исследования структурных изменений в мембране эритроцитов мы применяли метод спиновых зондов, в качестве которых использовали аналоги стеариновой кислоты, спин-меченые у 5-го и 16-го атомов углерода. Как известно, жирнокислотные спиновые зонды в биологических мембранах ориентируются вдоль ацильных цепей фосфолипидов [2], а локализация «репортерной» нитроксильной группы в разном положении углеводородной цепи зонда позволяет получить информацию с разной глубины липидного слоя.

У больных ОП в разгар заболевания при поступлении наблюдалось достоверное увеличение параметра S для зонда 1 по сравнению со значением этого параметра в мембранах эритроцитов, выделенных из крови здоровых доноров (табл.). Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ОП уменьшилась подвижность углеводородных цепей зонда 1 на глубине 0,5—0,7 нм [14] от поверхности мембраны (от поверхности раздела липид—вода) и соответственно уменьшилась подвижность (увеличилась упорядоченность) тех участков липидных молекул, которые окружают нитроксильные группы этих зондов.

Данные, полученные с помощью зонда 2, указывают, что у больных ОП при наличии активного воспалительного процесса происходит уменьшение значений τ (времени корреляции вращений) для нитроксильных групп, расположенных на глубине 2,0—2,2 нм от поверхности мембраны, что свидетельствует об увеличении вращательной подвижности этих групп и показывает уменьшение вязкости липидной фазы в микроокружении этих групп.

Аналогичные данные для зондов 1 и 2 получены в группе больных ЗП, у которых исследования проведены при поступлении в стационар. Таким образом,

изменения микровязкости мембран эритроцитов при наличии активного пневмонического очага у больных ОП и ЗП характеризуются повышением микровязкости наружного слоя и снижением микровязкости внутреннего слоя, что указывает на изменение липидного состава мембран.

После традиционной терапии у больных ОП наступило клиническое улучшение на 10—16-й день, исчезла инфильтрация в легочной ткани, произошла нормализация лабораторных показателей. Контрольную группу составили 10 больных затяжной пневмонией, получавших традиционную терапию, сопоставимые по степени тяжести пневмонии, степени ДН и активности воспалительного процесса. Микровязкость мембран эритроцитов в этой группе была: $S 0,622 \pm 0,002$; $\tau 1,52 \pm 0,002$.

После проведения курса традиционной терапии в течение 7 дней у этой группы полное клинкорентгенологическое выздоровление наступило только у 3 больных, у 2 отмечена положительная динамика в виде уменьшения клинических проявлений и исчезновения инфильтрации в легких, но сохранялось усиление легочного рисунка, у 5 положительная динамика отсутствовала. Показатели микровязкости после лечения сохранялись прежними ($S 0,62 \pm 0,002$; $\tau 1,53 \pm 0,002$), что свидетельствует о сохраняющихся нарушениях структурного состояния липидной фазы мембран. Активность ПОЛ по МДА в мембранах снижалась.

В группе наблюдения (12 больных ЗП) к 28-му дню заболевания сохранялись клинические симптомы в виде кашля, недомогания, слабости, одышки после умеренной физической нагрузки, инфильтрация в легочной ткани, ускоренная СОЭ (у 7 чел.), лейкоцитоз (у 3), положительные острофазовые реакции (у 2).

После проведения курса ингаляционной терапии фосфолипосомами, нагруженными инталом — 0,11 мг и преднизолоном — 0,25 мг на ингаляцию, в течение 6 дней у больных ЗП нормализовались параметры S (зонд 1) и τ (зонд 2) — см. табл.

Т а б л и ц а

Параметры упорядоченности S для зонда 1 и время корреляции вращений τ для зонда 2, встроенных в мембраны эритроцитов при температуре 37° С, изменения малонового диальдегида у больных острой и затяжной пневмонией до и после лечения фосфолипосомами ($M \pm m$)

Группа обследованных	Число обследованных	S (зонд 1)	τ НС (зонд 2)	МДА, мкг/мл
1. Здоровые доноры	10	$0,614 \pm 0,003$	$1,58 \pm 0,001$	$0,196 \pm 0,02$
2. Контрольная группа больных ЗП:				
а) до лечения	10	$0,622 \pm 0,002^*$	$1,52 \pm 0,002$	$0,312 \pm 0,04^{**}$
б) после лечения	10	$0,621 \pm 0,002^*$	$1,53 \pm 0,002^*$	$0,280 \pm 0,03^*$
3. Группа наблюдения:				
Больные ОП и ЗП до лечения липосомами	25	$0,621 \pm 0,002^{**}$	$1,53 \pm 0,002^*$	$0,338 \pm 0,04^{**}$
4. Больные ЗП:				
а) до лечения липосомами	12	$0,623 \pm 0,002^{**}$	$1,53 \pm 0,002^*$	$0,281 \pm 0,05$
б) после лечения липосомами	12	$0,615 \pm 0,002$	$1,59 \pm 0,002$	$0,319 \pm 0,06$
		$p_{2a-2b} > 0,05;$ $p_{4a-4b} < 0,01;$	$p_{2a-2b} > 0,5;$ $p_{4a-4b} < 0,05;$	$p_{2a-2b} > 0,05;$ $p_{4a-4b} > 0,05;$

П р и м е ч а н и е. Звездочка — $p_r < 0,05$; две звездочки — $p_r < 0,01$.

У всех больных отмечено улучшение состояния, нормализация рентгенологической картины и лабораторных данных на 7—10-й день после начала лечения липосомами.

Таким образом, при наличии инфильтративных изменений в легких у больных ЗП выявились структурные изменения липидной фазы мембран эритроцитов, которые исчезли после курсового лечения аэрозолем фосфолипосом с инталом и преднизолоном, что является свидетельством их мембраностабилизирующего действия.

Сопоставление содержания МДА в мембранах эритроцитов с параметрами спиновых зондов показало наличие отрицательной корреляционной связи с параметрами S зонда 1 ($r = -0,41$). Уровень МДА при поступлении был повышен как у больных ОП, так и у больных ЗП, но в большей степени повышался у больных ОП. После лечения больных ЗП фосфолипосомами с инталом и преднизолоном МДА нарастал, что может быть следствием повышенного образования МДА вследствие увеличения субстрата окисления в связи с накоплением фосфатидилхолина (ФХ) в мембранах. Повышение МДА является косвенным свидетельством «тлеющего» воспаления и указывает на необходимость диспансерного наблюдения за больными ЗП.

Таким образом, при острой и затяжной пневмонии происходит повышение вязкости мембран вследствие повышенного расхода ненасыщенных фосфолипидов в процессе ПОЛ под действием мембранных фосфолипаз, что может быть расценено как компенсаторно-приспособительная реакция. Накапливающиеся в мембранах сфингомиелин и холестерин, повышая вязкость наружного слоя мембраны, нарушают барьерную и матриксную функцию бислоя.

Для нормального функционирования мембранных рецепторов и ферментных систем большое значение имеет молекулярная подвижность в мембране. Длительное повышение вязкости мембран при затяжной пневмонии может приводить к нарушению функции клеток, что требует своевременной коррекции. Использование фосфолипосом, содержащих интал и преднизолон, у больных ЗП обусловлено многогранным взаимоусиливающим патогенетическим действием препарата ФХ, составляющего основу липосом, который может входить в структуру сурфактанта, а также включается в другие клеточные мембраны.

Интал, стабилизируя тучные клетки, устраняет выделение ими активных форм кислорода и простагландина D_2 — мощного бронхоконстриктора [13].

У больных затяжной пневмонией находили значительное снижение кортизола в крови во все сроки заболевания [8], что является основанием для использования в терапии этих больных глюкокортикоидных гормонов. Преднизолон в низких концентрациях не влияет на микробицидную функцию активированных макрофагов, разобщает патологическую связь Т-лимфоцитов и макрофагов, поддерживающих воспалительный процесс, блокирует стимулирующий эффект липополисахаридов и лимфокинов [6], способствует репаративным процессам в легких, блокирует фосфолипазу A_2 [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аряев Н.Л.* Клинико-патогенетическое значение изменений структуры и функции биомембран при заболеваниях легких у детей: Автореф. дис. ... канд.мед.наук.— Одесса, 1984.
2. *Берлинер Л.* Метод спиновых меток. Теория и применение: Пер. с англ.— М.: Мир, 1979.
3. *Блюгер А.Ф., Смоголь В.А., Сондоре В.Ю.* Современные методы изучения обмена липидов // Изменение липидного обмена при патологии внутренних органов.— Рига, 1987.— С.5—10.
4. *Бурлакова Е.В., Голощанов А.Н., Керимов А.А.* Взаимосвязь между содержанием природных антиоксидантов и вязкостью липидов в мембранах органелл в норме // Бюл. экспер. биол.— 1986.— № 4.— С. 431—433.
5. *Иванов Е.М., Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А. и др.* Фосфолипидный спектр сыворотки крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких в процессе восстановительного лечения // Тер. арх.— №3.— С. 94—97.
6. *Маянский Д.М.* Хроническое воспаление.— М.: Медицина, 1991.
7. *Панасенко О.М., Тирзите Д.Я., Тирзит Г.Д. и др.* Применение спинменченых липидных зондов в исследовании биологических мембран // Биол. мембраны.— 1984.— Т.1, № 9.— С.919—925.
8. *Панфилов Ю.А., Шаронов В.Г.* Некоторые нарушения в системах гипофиз-надпочечники и гипофиз-щитовидная железа у больных острой пневмонией и пути их терапевтической коррекции // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С.19—22.
9. *Сафарян М.Д., Карагезян К.Г.* Роль сочетанного применения α -токоферола, витамина С, нуклеината натрия в нормализации процессов перекисеобразования и антиокислительной активности крови при острой пневмонии // Клин. мед.— 1991.— № 7.— С.93—96.
10. *Сыромятникова Н.В., Гончарова В.Н., Котенко Т.В.* Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.
11. *Семенова А.А., Козлов Ю.П.* Метаболизм фосфолипидов и биомембраны.— Иркутск, 1988.
12. *Юлдашев К.Ю., Камиллов М.Х., Махмудова З.У. и др.* Эритроцитарные фосфолипиды, гемокоагуляция и состояние микроциркуляции у больных острой пневмонией // Клин.мед.— 1987.— № 3.— С.45—48.
13. *Holgati F., Beniony R., Howarth B.* // Int. Arch. Allergy.— 1985.— Vol. 77, N 1.— P. 47—56.
14. *Schreier-Muccillo S., March D.* // Arch. Biochem.— 1976.— Vol. 172, N 1.— P. 1—11.

Поступила 12.11.92.

А.В.Третьяков, А.Г.Чучалин, М.Я.Годяев, А.Р.Татарский

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНО-СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета РГМУ

RESULTS OF USE OF THE SUSTAINED HIGH-FREQUENCY VENTILATION OF LUNGS
DURING COMPLEX THERAPY OF CARDIO-PULMONARY INSUFFICIENCY IN PATIENTS
WITH CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES.

A.V.Tretiakov, A.G.Chuchalin, M.J.Godjaev, A.R.Tatarsky

S u m m a r y

During complex treatment of 12 patients with severe cardio-pulmonary insufficiency appearing on the background of the prolonged duration of chronic purulent obstructive bronchitis and infection-dependent asthma, the sustained high-frequency mechanical lung ventilation (SHFMV) was used with course application.

The analysis of the hemodynamic parameters changing and the gas content of arterial blood revealed the ability of SHFMV to increase considerably the efficacy of the treatment as a result of quick compensation of arterial hypoxemia, of the considerable decrease of the intrapulmonary blood shunt, and of the decrease of the pulmonary vascular resistance. During the oxygen inhalation through the facial mask, this changes were expressed negligibly or were absent with the minimal clinic effect.

Р е з ю м е

В комплексной терапии 12 больных с тяжелой степенью легочно-сердечной недостаточности, возникшей на фоне длительного течения хронического гнойного обструктивного бронхита и инфекционно-зависимой бронхиальной астмы, применили вспомогательную высокочастотную искусственную вентиляцию легких (ВЧИВЛ), проводимую сеансами.

Анализ динамики показателей гемодинамики и газового состава артериальной крови выявил способность ВЧИВЛ значительно повышать эффективность проводимой терапии за счет быстрого устранения артериальной гипоксемии, значительного снижения внутрилегочного шунтирования крови, снижения легочного сосудистого сопротивления, в то время как при использовании в лечении ингаляций кислорода через лицевую маску эти изменения либо выражены незначительно, либо отсутствуют, а клинический эффект минимален.

Во многих развитых странах мира из-за высокого уровня заболеваемости, инвалидности и смертности населения хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) являются большой медико-социальной проблемой. В нашей стране ХНЗЛ занимают первое место как причина заболеваемости с временной утратой трудоспособности и третье—четвертое — как причина инвалидности и смертности населения (Н.А.Богданов, И.Г.Цюра, В.И.Тышечский, В.В.Поляков, 1989).

Осложняя течение заболеваний этой группы, легочно-сердечная недостаточность (ЛСН), под которой подразумевается дыхательная недостаточность в сочетании с недостаточностью кровообращения по правожелудочковому типу, как одно из наиболее тяжелых осложнений является непосредственной причиной преждевременной инвалидизации больных, а декомпенсация легочного сердца нередко служит и причиной их смерти.

По сей день вопросы лечения больных с ЛСН остаются актуальными. Медикаментозная терапия ЛСН, по-видимому, исчерпала себя, и в настоящее время исследовательская мысль направлена на поиск, разработку и совершенствование немедикаментозных методов терапии ЛСН. Одним из таких методов

является вспомогательная искусственная вентиляция легких (ВИВЛ). ВИВЛ при ХНЗЛ в настоящее время рассматривается как обязательное терапевтическое воздействие при неконтролируемой медикаментами гипоксемии и гиперкапнии. ВИВЛ является в то же время и мерой преодоления рефрактерной застойной сердечной недостаточности при декомпенсации легочного сердца.

В последнее время увеличивается интерес к высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧИВЛ), обладающей рядом несомненных преимуществ по сравнению с традиционными методами ИВЛ: обеспечение эффективного газообмена [1,5, 9,11,12], отсутствие негативного влияния на гемодинамику за счет низкого пикового на вдохе интратрахеального давления [1,7,8], негерметичность контура «больной—респиратор», исключая возможность баротравмы легких, позволяющая не подавлять спонтанное дыхание больного. Реализуя эти преимущества, ВЧИВЛ с успехом используют в микроларинготрахеальной хирургии [10], при «шоковом легком» [4], при бронхоплевральных свищах [12], при проведении бронхоскопии [2,6], на догоспитальном этапе [1].

Однако в терапевтической практике этот метод до настоящего времени не нашел широкого применения.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности ВЧ ИВЛ, проводимой в качестве ВИБЛ у больных ХНЗЛ, лечение заболеваний которых осложнилось развитием ЛСН тяжелой степени, при неэффективности или малоэффективности медикаментозной терапии в сочетании с оксигенотерапией, а также расширение показаний к применению ВЧ ИВЛ.

Обследовано 12 больных в тяжелом состоянии, страдающих хроническим гнойно-обструктивным бронхитом (8 чел.), инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (4 чел.) с развитием эмфиземы легких, формированием хронического легочного сердца и ЛСН II—III ст. Исследование проводили в условиях самостоятельного дыхания кислородом, подаваемым объемом большим, чем минутный объем вентиляции при помощи лицевой маски, затем в условиях ВЧ ИВЛ. ВЧ ИВЛ проводили аппаратом «Спирон-601» с паровым увлажнителем «УДС-2» струйным способом через ротовой загубник у 8 больных и через интубационную трубку у 4 больных. ВЧ ИВЛ проводили сеансами по 30—60 мин каждые 2—3 часа в течение 24—72 часов при частоте дыхания от 60 до 200 в мин при неизменном подаваемом давлении кислорода; в последующем проводили исследования при подаваемом давлении кислорода 2—5 атм при неизменной частоте дыхания.

Газовый состав и параметры КЩС артериальной и смешанной венозной крови исследовали с помощью газоанализатора «ABL-3» фирмы «Radiometer Copenhagen» (Дания). Пробы артериальной крови для анализов брали пункционно из лучевой или локтевой артерий, пробы смешанной венозной крови — из катетера, установленного в легочной артерии. Изучали показатели центральной и периферической гемодинамики: АД, ЧСС, центральное венозное давление (ЦВД), давление в легочной артерии (ДЛА), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), индексы работы левого (ИРЛС) и правого сердца (ИРПС), внутрилегочный шунт

(ВЛШ). Сердечный выброс определяли методом термодилуции с помощью катетера типа Swan Ganz фирмы «Yugon», вводя катетер в легочную артерию из правого подключичного доступа. Показатели центральной гемодинамики рассчитывали с помощью компьютеризированного монитора «Horizon» фирмы «Mennen» (США).

За 1—1,5 часа до и во время ВЧ ИВЛ седативные препараты, наркотические анальгетики и миорелаксанты не вводили.

При сравнении полученных результатов напряжение кислорода и насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (PaO_2 и SaO_2) при проведении ВЧ ИВЛ были достоверно выше, чем при спонтанном дыхании кислородом ($p < 0,05$) — табл. 1. Это объясняется более эффективным газораспределением в легких, умеренным эффектом ПДКВ [3], улучшением вентиляционно-перфузионных соотношений, которые создаются при проведении ВЧ ИВЛ [11,12]. Существенных изменений напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), pH и BE не наблюдали. Выявлено, что повышение частоты дыхания свыше 150 в мин не вызывало существенного повышения PaO_2 , снижалась элиминация углекислоты в артериальной крови. Обнаружена достаточно четкая зависимость снижения $PaCO_2$ при повышении рабочего давления. Наиболее оптимальными параметрами проведения ВЧ ИВЛ у данной категории больных, по нашему мнению, являются: частота дыхания 80—150 в мин, рабочее давление 2—4 атм, соотношение вдох:выдох не более 1:2.

Мы не наблюдали неблагоприятного влияния ВЧ ИВЛ на АД, ЧСС, ЦВД. Статистически достоверных изменений этих показателей при переходе от спонтанного дыхания кислородом к ВЧ ИВЛ не выявлено, хотя отмечена тенденция к повышению систолического АД, урежению пульса и снижению ЦВД. В ходе исследования показателей центральной гемодинамики при переводе больных на ВЧ ИВЛ выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение сердечного индекса и индексов работы правых и левых отделов

Таблица 1

Основные показатели газового состава артериальной крови и некоторые гемодинамические показатели при самостоятельном дыхании кислородом и при применении ВЧ ИВЛ ($M \pm m$)

Условия дыхания	PaO_2 , мм рт. ст.	$PaCO_2$, мм рт. ст.	SaO_2 , %	ЧСС, уд/мин	СИ, л/мин/м ²
Самостоятельное дыхание кислородом	$69,7 \pm 3,1$	$50,8 \pm 3,2$	$80,3 \pm 2,8$	$98,4 \pm 4,9$	$4,65 \pm 0,23$
ВЧ ИВЛ	$97,6 \pm 4,1^*$	$48,5 \pm 4,0$	$94,7 \pm 2,7^*$	$80,1 \pm 4,5$	$3,63 \pm 0,21^*$

(Продолжение)

Условия дыхания	УИ, мл·мин/м ²	ЛСС, дин·с/см ⁵	ИРЛС, кг·м/м ²	ИРПС, кг·м/м ²	ВЛШ, %
Самостоятельное дыхание кислородом	$47,3 \pm 3,9$	$228,2 \pm 24,8$	$5,49 \pm 0,62$	$1,86 \pm 0,95$	$39,5 \pm 8,4$
ВЧ ИВЛ	$45,3 \pm 4,0$	$153,1 \pm 22,2^*$	$4,35 \pm 0,23$	$0,67 \pm 0,43^*$	$28,9 \pm 5,4$

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$.

сердца, вплоть до нормальных значений в некоторых случаях, отсутствие значительного снижения ударного индекса (см. табл.1). Это свидетельствует о том, что при проведении ВЧ ИВЛ у данной категории больных в значительной степени нивелируется перегрузка правых и левых отделов сердца при сохранении сократительной способности миокарда за счет более эффективного газообмена в легких, снятия гипоксической легочной вазоконстрикции, снижения внутрилегочного шунтирования крови, улучшения оксигенации миокарда.

Это нашло подтверждение в клинических проявлениях: у больных быстро исчезали признаки гипоксии, сохраняющиеся при спонтанном дыхании кислородом (значительно уменьшался цианоз, лицо розовело, уменьшалась влажность кожных покровов), больные успокаивались, визуально снижалось набухание шейных вен, улучшался трахеобронхиальный дренаж. Больные хорошо переносили сеансы ВЧ ИВЛ, отмечая так называемое «комфортное» дыхание. На фоне ВЧ ИВЛ заметно эффективнее проводилась медикаментозная терапия застойной сердечной недостаточности. Включение ВЧ ИВЛ в комплекс лечебных мероприятий при «снятии» больных с респираторов позволило уменьшить время проведения традиционной ИВЛ, активизировать спонтанное дыхание, улучшить возможности активации кашлевого рефлекса.

Особо ценными нам кажутся результаты применения ВЧ ИВЛ у больных, находившихся на грани декомпенсации дыхания, когда прямых показаний к ИВЛ еще нет, а консервативное лечение в сочетании с кислородотерапией существенно не улучшало состояния пациентов, или проведение традиционной ИВЛ было нежелательно из-за тяжелых гемодинамических расстройств, выраженного гнойного процесса в бронхах, истощения больного.

Больной М., 65 лет, переведен в БИТ московской городской клинической больницы №57 из терапевтического отделения с диагнозом: хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение, эмфизема легких, диффузный пневмосклероз, хроническое легочное сердце в стадии декомпенсации, ЛСН III ст. Перевод больного связан с неэффективностью проводимой консервативной терапии. При поступлении больной жаловался на одышку в покое, кашель с отделением небольшого количества мокроты желто-серого цвета, прогрессирующую отечность ног. При осмотре: состояние тяжелое, больной пониженного питания, кожные покровы влажные, цианоз губ, носа, пальцев рук, отеки голеней и стоп. Аускультативно в легких — ослабленное дыхание, сухие рассеянные хрипы во всех отделах, застойные влажные хрипы в нижних отделах с двух сторон. Частота дыхания 30 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент II тона на легочной артерии, ЧСС — 126 в мин., АД — 110/70 мм рт.ст. Печень выступает из под края реберной дуги на 4 см.

При исследовании газового состава артериальной крови выявлено: PaO_2 39,2 мм рт.ст., $PaCO_2$ 68,9 мм рт.ст., pH 7,23, SaO_2 63,8%, BE — 6,4 ммоль/л. По данным исследования центральной гемодинамики (см. табл.1) выявлено увеличение легочного сосудистого сопротивления более чем в 2 раза, выраженная перегрузка правых отделов сердца, значительное внутрилегочное шунтирование крови. Больному начата терапия, включающая антибиотики, вазодилататоры, мочегонные, эуфиллин, гликозиды, раствор бикарбоната натрия, проводилась оксигенотерапия через лицевую маску. На фоне этой терапии состояние больного немного стабилизировалось, но продолжало оставаться тяжелым, эффект диуретиков был незначительный. PaO_2 поднялось до 73,6 мм рт.ст., уровень $PaCO_2$ увеличился до 70,1 мм рт.ст., SaO_2 до 81,9%, BE без существенных изменений. При исследовании гемодинамических показателей значительных изменений не зарегистрировано. Учитывая сохраняющуюся выраженную гиперкапнию, выраженное утомление дыхательной мускулатуры, обсуждался вопрос об интубации трахеи и переводе больного на ИВЛ. Однако, учитывая истощение больного, то, что проведение традиционной ИВЛ может усугубить гемодинамические расстройства, осложнит эвакуацию гнойной мокроты, решено было воздержаться от проведения ИВЛ. Больному начали проводить сеансы ВЧ ИВЛ аппаратом «Спирон-601» по 40 мин каждые 1,5 часа через ротовой загубник. Был подобран режим вентиляции: 120 дыханий в мин при рабочем давлении 3 атм в соотношении вдох:выдох 1:2. На фоне ВЧ ИВЛ продолжалась интенсивная медикаментозная терапия, проводилась санационная и лечебная бронхоскопия. Через 10—15 мин после начала проведения ВЧ ИВЛ больной стал эффективно откашливаться, исчез цианоз, пациент успокоился, PaO_2 повысилось до 110 мм рт.ст., $PaCO_2$ снизилось до 60,5 мм рт.ст., АД поднялось до 130/70 мм рт.ст., ЧСС уменьшилась до 88 в мин. Динамика гемодинамических показателей (табл.2) демонстрирует значительно более выгодные условия работы левых и правых отделов сердца, снижение до приемлемого внутрилегочного шунтирования крови, легочного сосудистого сопротивления при переводе больного на ВЧ ИВЛ. Сеансы ВЧ ИВЛ проводились в течение 3 суток с перерывом на сон. За этот период состояние больного значительно улучшилось: уменьшилась выраженность дыхательной недостаточности, самостоятельное дыхание на фоне ВЧ ИВЛ урежалось до 22 в мин, удалось полностью ликвидировать отеки нижних конечностей, по данным бронхоскопии уменьшилось количество гнойной мокроты, она стала менее вязкой, более светлой. Больной хорошо переносил сеансы ВЧ ИВЛ. Постепенно продолжительность периодов самостоятельного дыхания увеличивали, а сеансов ВЧ ИВЛ уменьшали. На пятый день пребывания больного в БИТе при самостоятельном дыхании в условиях ингаляции кислорода признаков нарастания гипоксии и гиперкапнии не наблюдалось. Сеансы ВЧ ИВЛ были прекращены. На седьмой день больной был переведен в специализированное отделение, откуда через некоторое время был выписан.

Таким образом, в ходе применения ВЧ ИВЛ в комплексной терапии ЛСН выявлена высокая эффективность метода, значительно улучшающего результаты консервативного лечения. Учитывая это, а также появление в клиниках страны современных отечественных и зарубежных респираторов, способных обеспечивать проведение ВЧ ИВЛ, и создание портативных аппаратов, которые могут быть использованы в терапевтических отделениях,

Таблица 2

Динамика основных показателей газового состава артериальной крови и некоторых гемодинамических показателей у больного М. на различных этапах лечения

Условия дыхания	PaO_2 , мм рт. ст.	$PaCO_2$, мм рт. ст.	SaO_2 , %	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	СИ, л/мин/м ²	УИ, мл·мин/м ²	ДЛА, мм рт. ст.	ЛСС, дин·с/см ⁵	ИРЛС, кг·м/м ²	ИРПС, кг·м/м ²	ВЛШ, %
Состояние при поступлении	39,2	68,9	63,8	110/70	126	5,0	39,6	67/24	257	6,57	2,78	41,5
Спонтанное дыхание кислородом	73,6	70,1	81,9	110/70	120	4,6	38,3	56/22	226	5,26	2,16	36,8
ВЧ ИВЛ	110,1	60,5	98,7	130/70	88	3,9	44,3	50/19	186	4,21	0,75	22,3

позволяют надеяться, что в ближайшее время ВЧ ИВЛ получит более широкое распространение в интенсивной терапии неотложных состояний, обеспечивая более высокий уровень медицинской помощи больным с хронической легочной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассиль В.Л., Лескин Г.С. Высокочастотная искусственная вентиляция легких // *Болезни органов дыхания.*— М.: Медицина, 1989.— Т.1.— С.567—582.
2. Черный С.М., Щелкунов В.С., Ремизов В.Д. и др. Высокочастотная искусственная вентиляция легких при бронхоскопии // *Вестн. хир.*— 1985.— №4.— С.151.
3. Beamer W.C., Prough D.C., Royster R.L. et al. High-frequency jet ventilation produces auto-PEEP // *Crit. Care Med.*— 1984.— №9.— P.734—737.
4. Davey A.J., Leight J.M. High frequency venturi jet ventilation // *Anaesthesia.*— 1982.— №9.— P.670—674.
5. Eriksson I. The role of conducting airways in gas exchange during high-frequency ventilation — a clinical and theoretical analysis // *Anesth. Analg.*— 1982.— Vol.61, N7.— P.483—489.
6. Eriksson S., Sjostrand U. Effect of high-frequency positive-pressure ventilation (HF PPV) and general anaesthesia on intrapulmonary gas distribution in patients undergoing diagnostic bronchoscopy // *Ibid.*— 1980.— Vol.59, N8.— P.585—593.
7. Kiyohiko S., Kunio K., Hisashi H. et al. Effect of high frequency positive pressure ventilation on cardiopulmonary system // *Jpn. J. Anesth.*— 1978.— Vol.27, N12.— P.1437—1442.
8. Otto C.W., Quan S.F., Canahan T.S. et al. Hemodynamic effects of high frequency jet ventilation // *Anesth. Analg.*— 1983.— Vol.62, N3.— P.298—304.
9. Robertson H.T., Coffey R.L., Stadart T.A. et al. Respiratory and inert gas exchange during high-frequency ventilation // *J. Appl. Physiol.*— 1982.— Vol.52, N3.— P.683—689.
10. Rogers R.C., Gibbons J., Cosgrove S., Coppel D. High frequency jet ventilation for tracheal surgery // *Anaesthesia.*— 1985.— Vol.40, N1.— P.32—36.
11. Sjostrand U. Review of physiological rationale for development of high-frequency positive-pressure ventilation (HF PPV) // *Acta. Anaesth. Scand.*— 1977.— Suppl.64.— P.7—27.
12. Sjostrand U. High-frequency positive-pressure ventilation (HF PPV): a review // *Crit. Care Med.*— 1980.— Vol.8, N3.— P.345—364.

Поступила 13.02.93.

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.25-002-022:579.88

В.Т.Ивашкин, А.И.Синопальников, А.А.Будко, И.С.Тартаковский,
Ю.К.Дмитриев, Б.Н.Лыцарь

«ИЗОЛИРОВАННЫЙ ПЛЕВРИТ» РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кафедра терапии Военно-медицинского факультета при ЦИУВ на базе ГКВГ им. Н.Н.Бурденко,
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва

Согласно имеющимся данным, легионеллезная пневмония («болезнь легионеров») в 30—50% случаев осложняется развитием ограниченного пара-метапневмонического плеврита [2,5,6]. Как правило, данное осложнение характеризуется относительной доброкачественностью и разрешается на фоне адекватной этиотропной терапии. Лишь в единичных случаях указывается на возможность развития эмпиемы плевры при легионеллезе [3,4], объясняемой гноеродной суперинфекцией. В современной медицинской литературе нам встретилось лишь одно упоминание «истинного» легионеллезного плеврита [1], характеризовавшегося рецидивирующим течением, вне пневмонической инфильтрации. Однако уровень этиологической диагностики в представленном наблюдении «ограничен» лишь установлением факта сероконверсии у пациента с остролихорадочным заболеванием без соответствующего бактериологического и иммунологического подтверждения (ввиду технических осложнений получение культуры *Legionella pneumophila* путем посева плевральной жидкости на селективные питательные среды и определение легионеллезного антигена методом иммуноферментного анализа —

ИФА или прямой иммунофлюоресценции не проводились). Сложность признания легионеллезного плеврита как самостоятельной клинической формы обусловлена, по крайней мере, двумя обстоятельствами: первое из них состоит в том, что у больного с синдромом плеврального выпота по возможности надежно должен быть исключен факт параметапневмонического его происхождения (т.е. очаговая пневмоническая инфильтрация на всем этапе течения заболевания). И здесь, очевидно, недостаточно лишь серологического подтверждения динамики роста титра специфических противолегионеллезных антител, но важно и обнаружение легионеллезного антигена в плевральном содержимом. Второе обстоятельство заключается в том, что у больных с легионеллезной инфекцией ввиду известных сложностей этиологической диагностики заболевания на различных этапах течения последнего осуществляется разнообразная медикаментозная терапия, могущая вызвать развитие аллергического осложнения, в том числе и аллергического медикаментозно-зависимого плеврита. В последнем случае важным диагностическим подспорьем может оказаться преобладание эозинофильных клеток в цитограмме плевраль-

ного выпота. Все вышеизложенное и определило скрупулезность анализа двух нижеприводимых случаев легионеллезного плеврита вне пневмонической инфильтрации, на которых мы остановимся довольно подробно.

Больной Н., 38 лет, поступил в пульмонологическое отделение в связи с острым лихорадочным заболеванием, развившимся за три дня до этого. Помимо симптомов интоксикации, обусловленных лихорадочным состоянием, больного беспокоил упорный надсадный непродуктивный кашель и интенсивные боли в правой половине грудной клетки, усилившиеся при попытке глубокого вдоха и покашливании. При рентгенографии органов грудной клетки был выявлен ограниченный правосторонний гидроторакс без признаков пневмонической инфильтрации (рис. 1). В ходе повторных торакоцентезов у больного последовательно было эвакуировано из правой плевральной полости 600 и 450 мл жидкости соломенно-желтого цвета. Проведенные клинико-биохимические исследования плевральной жидкости, в цитогамме которой преобладали нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и мезотелиальные клетки, подтвердили ее экссудативный характер (белок 56 г/л; активность ЛДГ 718 МЕ/мл, удельный вес 1023). В поисках возможной причины правостороннего экссудативного плеврита больному была выполнена полипозиционная сцинтиграфия легких, исключившая тромбоз ветвей легочной артерии. На фоне назначения пенициллина и гентамицина температура тела в ближайшие дни снизилась до субфебрильных цифр, регрессировали явления интоксикации, однако при контрольных рентгенологических исследованиях вновь отмечалось патологическое скопление свободной жидкости в правой плевральной полости. Упорное рецидивирование плеврального выпота вынудило высказать предположение о легионеллезной его этиологии как одной из возможных причин. При исследовании сыворотки крови на 3-й и 5-й неделях заболевания методом непрямой иммунофлюоресценции был выявлен феномен «сероконверсии» — 1:64 и 1:512 соответственно (проведенное в последующем тестирование этих сывороток подтвердило полученные ранее данные — титр специфических антител составил в реакции ИФА 1:400 и 1:3200, в реакции пассивной агглютинации с иммунодисперсионным диагностикумом — РПА 1:800 и 1:6400 соответственно). После получения результатов первого серологического исследования больному был назначен эритромицин в суточной дозе 4,0 г, а в ходе повторно проводимых торакоцентезов внутриплеврально вводился гентамицин в дозе 80 мг. На этом фоне в ближайшие 10 дней полностью регрессировали клинические проявления заболевания, а по данным рентгенологического и ультразвукового методов исследования подтверждено разрешение плеврального выпота.



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного Н. (прямая проекция).

Справа — ограниченный гидроторакс.

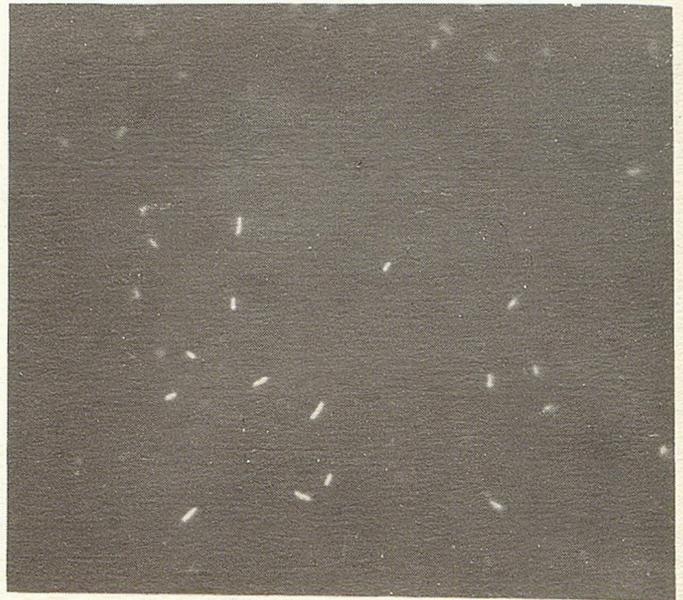


Рис. 2. Обнаружение легионелл в плевральном содержимом больного С. методом прямой иммунофлюоресценции. x 600.

В данном случае легионеллезный характер заболевания был документирован серологически. Примечательно, что в ходе динамического рентгенологического контроля (в том числе и после эвакуации жидкости из плевральной полости) пневмоническая инфильтрация не выявлялась.

Второе наблюдение в плане легионеллезного характера процесса представляется нам еще более убедительным.

Больной С., 40 лет, в течение двух недель, предшествовавших госпитализации, испытывал общее недомогание, боли в мышцах и крупных суставах; периодически отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. За три дня до госпитализации появились нарастающие в своей интенсивности боли в правой половине грудной клетки, одышка при привычных физических усилиях. Больной осматривался врачом поликлиники, заподозрившим наличие правосторонней нижнедолевой пневмонии, что и явилось поводом к настоящей госпитализации. Рентгенография органов грудной клетки, выполненная при поступлении в стационар, выявила наличие свободносмещающейся жидкости в правой плевральной полости в количестве до 1000 мл. При ее исследовании подтвержден экссудативный характер плеврального содержимого (удельный вес 1020, белок 48 г/л, активность ЛДГ 327 МЕ/мл), в цитогамме преобладали нейтрофильные лейкоциты с небольшим количеством мезотелиальных клеток. В анализах крови отмечалось увеличение числа лейкоцитов до $16,0 \cdot 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 18% и относительной лимфопенией до 15%, ускорение СОЭ до 50 мм/час. На фоне последовательного назначения пенициллина, гентамицина, кефзола, ампициллина клиническая симптоматика регрессировала, нормализовалась температура тела, однако, по данным рентгенологического обследования, отмечалось рецидивирование правостороннего плеврального выпота. Больному была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, констатирующая наличие в правой плевральной полости плащевидно расположенной свободной жидкости вокруг легкого и в междолевой щели, утолщение париетальной плевры, отсутствие в легких очаговых и инфильтративных изменений. Упорный характер течения плеврального выпота — всего за госпитализацию больному было выполнено семь торакоцентезов с эвакуацией в общей сложности более 3,5 л жидкости — вызывал значительные диагностические затруднения. Высказанное предположение о легионеллезном характере плеврита было подтверждено как в ходе исследования плевральной жидкости методом прямой иммунофлюоресценции, выявившей наличие легионелл (рис.2), и методом ИФА, также констатирующим наличие легионеллезного антигена, так и серологически — реакция непрямой гемагглютинации с легионеллезным диагностикумом оказалась положительной в титре 1:640 (ретроспективное исследование сывороток крови методами ИФА и РПА подтвердило наличие специфических противолегионел-

лезных антител в высоком титре — 1:6400 в обеих реакциях). Результаты экспресс-диагностики (прямой иммунофлюоресценции и ИФА) позволили утвердиться в этиологии процесса и назначить соответствующее этиотропное лечение. Длительный прием эритромицина, а затем и сумамеда (макролид пролонгированного действия) характеризовался разрешением плеврального выпота с исходом в ограниченный фиброторакс.

Таким образом, два описанных выше клинических случая достаточно определенно аргументируют выделение рецидивирующего плеврита в качестве отдельной клинической формы легионеллезоз.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24—002—06:616.126.46—002

Ф.Ю. Мухарлямов, М.А. Карнаушкина, Д.В. Гейне, Е.В. Маянцева

ИНФАРКТНАЯ ПНЕВМОНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СЕПСИСА НА ФОНЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОКАРДИТА ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА

Кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета Российского Государственного медицинского университета, Москва

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это воспалительное инфекционное заболевание, основным проявлением которого является поражение клапанных структур сердца и пристеночного эндокарда, обусловленное прямым внедрением возбудителя. В зависимости от предшествующего состояния клапанного аппарата все ИЭ делятся на первичные (ПИЭ) и вторичные [6].

Обычно ПИЭ протекают тяжелее, труднее и позже диагностируются; они плохо поддаются лечению и отличаются высокой летальностью. По данным А.А. Демина и В.П. Дробышевой [4], нераспознавание ПИЭ достигает 40%. Еще реже диагностируется ПИЭ при изолированном поражении трикуспидального клапана (ТК), которое наблюдается крайне редко [1]. Однако последние два десятилетия ознаменовались появлением своеобразной формы ИЭ — ИЭ у наркоманов [2,5,7], при котором ТК поражается не только чаще, но и преимущественно (в 32—83% случаев [6]).

Аускультативная симптоматика данного порока бедна, а наиболее информативный неинвазивный метод диагностики поражения клапанного аппарата — эхокардиография (ЭхоКГ) — позволяет верифицировать диагноз в 35—50% случаев [2]. Только рецидивирующий характер тромбоэмболии легочной артерии с развитием инфарктных пневмоний заставляет обратить пристальное внимание на состояние ТК и способствует диагностике ПИЭ [3,6]. Поэтому знакомство с каждым новым случаем этой патологии представляет несомненный практический интерес. Ниже приводим наше наблюдение.

Больной А., слесарь, 36 лет, 17.02.92 г. был направлен в 57 ГКБ с диагнозом: острая левосторонняя нижнедолевая пневмония.

При поступлении предъявлял жалобы на повышение температуры до 40°C, одышку в покое, боль в левой половине грудной клетки, усиливающуюся при дыхании (рис. 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский С.Н., Кузнецов В.П., Покровский В.И. и др. // Тер. арх.— 1988.— №11.— С.88—91.
2. Davis G.S., Winn W.C. // Clin. Chest. Med.— 1987.— Vol.8.— P.419—439.
3. Ribera E., Ferrer A., Gelabert R. et al. // Med. Clin. (Barc.).— 1989.— Vol.92.— P.605—607.
4. Ruf B., Schurmann D., Horbach J. et al. // Atemwegs— Lungenkr.— 1989.— Bd.14.— S.70—74.
5. Sahn S.A. // Semin. Respir. Infect.— 1988.— Vol.3.— P.322—324.
6. Shing W.T., Meyer R.D. // Infect. Dis. Clin. North. Am.— 1987.— Vol.1.— P.595—614.

Поступила 14.10.92

Заболел остро 28.01.92 г., когда внезапно появилась боль в левой половине грудной клетки, одышка, одновременно отметил подъем температуры до 39°C, сопровождавшийся ознобом, ночью появились проливные поты.

Из анамнеза известно, что в детстве перенес 11 пневмоний, дважды проводились оперативные вмешательства по поводу гнойной лимфадениты (последняя — 7 лет назад). 15 лет провел в заключении (освобожден в 1988 г.), наркоман.

Объективно: состояние тяжелое, температура 39,5°C, кожные покровы бледные, горячие на ощупь, ЧДД 22 в мин. Над всей поверхностью легких выслушиваются сухие хрипы, слева в нижних отделах влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация. Границы сердца не изменены, на верхушке систолический шум. ЧСС 110 уд. в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Печень увеличена (15x10x8 см), край плотный, заострен, болезненный при пальпации, поверхность печени гладкая. Селезенка не пальпируется.

В ходе проведенного лабораторно-инструментального исследования было установлено, что лихорадка имеет гектический характер. В анализе крови выявлена нормохромная анемия (Hb 74 г/л, эритроциты $2,4 \cdot 10^{12}$ /л, цв.пок. 0,9), лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево (лейкоциты $9,8 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы: палочкоядерные 25%, сегментоядерные 62%), повышение СОЭ до 55 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 75,9 г/л, диспротеинемия за счет гипоальбуминемии (34%) и повышения α -глобулинов (9%) и γ -глобулинов (27%); повышение щелочной фосфатазы до 1139 ед., γ -ГТ до 156 ед. и креатинина до 322 мкмоль/л. В анализе мочи: протеинурия (0,35 г/л), лейкоцитурия (10—15 в п/зр.), эритроцитурия (7—8 в п/зр.). Суточная потеря белка 0,75 г/сут. На ЭКГ диффузные изменения миокарда. При рентгенологическом исследовании грудной клетки — усиление легочного рисунка, облаковидные тени в правом и левом легочных полях, корни расширены, малоструктурны (рис. 2). При ЭхоКГ патологии не выявлено. УЗИ органов брюшной полости показало: печень увеличена (правая доля 14,6 см), контуры ровные, структура однородная; селезенка не увеличена; чашечно-лоханочная система почек расширена, деформирована, корковый слой эхооднородный. Иммунологический статус без особенностей.

На основании этих данных у больного был заподозрен септический процесс, изменения со стороны крови расценивались как анемия инфекционного генеза и синдром воспаления, изменения функции печени и почек — как печеночно-почечная недостаточность. Для подтверждения диагноза дважды производилось бактериологическое исследование крови и мочи, при которых из крови был высеян *Staphylococcus epidermidis*, при посеве мочи роста бактерий не выявлено.

Была назначена антибиотикотерапия: ампиокс 4 г/сут + гентамицин 240 мг/сут, затем доза ампиокса была увеличена до 6 г/сут; вследствие неэффективности терапии последовательно

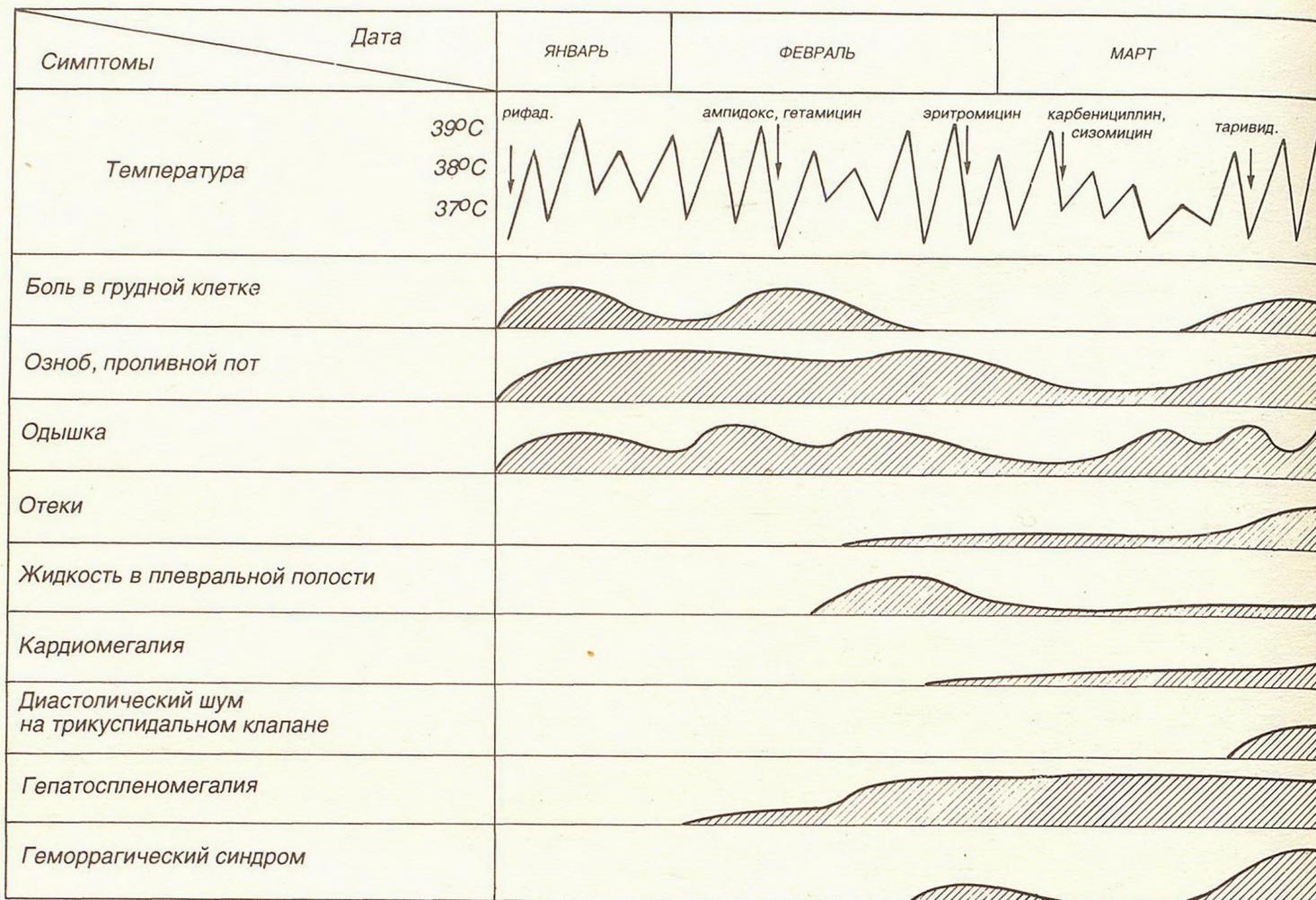


Рис. 1. Клиническое течение заболевания

проводилась смена препаратов — эритромицин 1,8 г/сут, карбенициллин 6 г/сут + сизомицин 240 мг/сут, таривид 600 мг/сут.

Проводились дезинтоксикационная терапия, переливание свежзамороженной антистафилококковой плазмы и альбуминов, гепаринотерапия. Несмотря на проводимое лечение, у больного сохранились гектическая лихорадка, выраженная одышка в покое

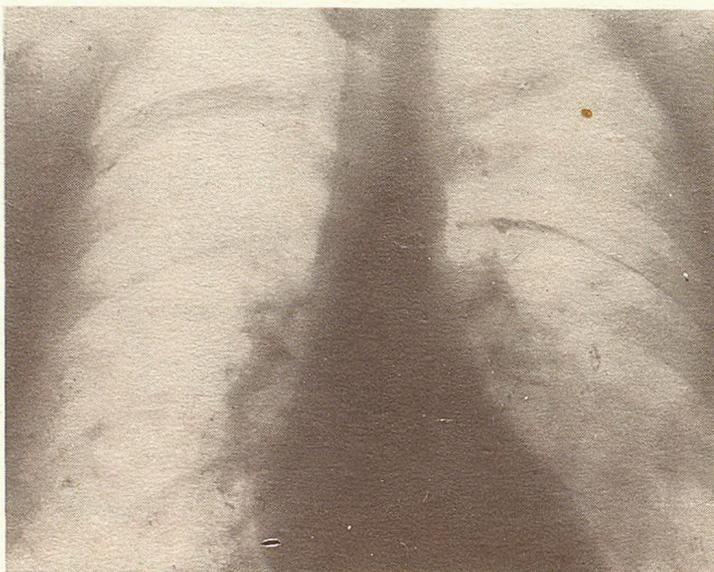


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больного А. при поступлении

(ЧДД 23 в мин.), его состояние прогрессивно ухудшалось. Выявились признаки полисерозита (жидкость в плевральных полостях и полости перикарда); увеличились размеры сердца (правая граница относительной тупости — на 1 см кнаружи от правого края грудины, левая — на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии). Стала пальпироваться селезенка, увеличились размеры печени, при УЗИ — селезенка 15,7 x 6,8 см, печень 20 x 16 x 12 см. На коже ступни появилась геморрагическая сыпь, при этом тромбоциты в крови составляли 100% ($240 \cdot 10^9$ /л), протромбин 72%. Учитывая вышесказанное, данный синдром был расценен как проявление капилляротоксикоза. Со стороны красной крови прогрессировала анемия: Нб 57 г/л, эритроциты $1,6 \cdot 10^{12}$ /л, цв.пок. 1,09, ретикулоциты 10%, железо крови 9,1 мкмоль/л, что могло быть расценено как присоединение постгеморрагической анемии. В то же время у больного нарастал лейкоцитоз (лейкоциты $12,9 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы: метамиелоциты 2%, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 80%), развилась лимфопения (7%), СОЭ повысилась до 73 мм/час. При повторных рентгенологических исследованиях легких было выявлено сохранение очаговых теней, их слияние с образованием полостей распада, жидкость в плевральных синусах (рис. 3). При ЭхоКГ впервые были зарегистрированы вегетации на ТК, расширение правого желудочка до 3 см, жидкость в полости перикарда (рис. 4).

Больному была произведена плевральная пункция: справа удалено 1100 мл, а слева — 1600 мл мутной геморрагической жидкости (белок 2,5%, реакция Ривольта отрицательная, эритроциты покрывают все поле зрения, лейкоциты до 100 в п/зр.: нейтрофилы 15%, лимфоциты 85%).

Учитывая гектический характер лихорадки, одышку в покое, наличие вегетаций на ТК, изменения на рентгенограммах, характер плеврального выпота, инфекционно-токсическое поражение печени и почек с развитием печеночно-почечной недостаточности,

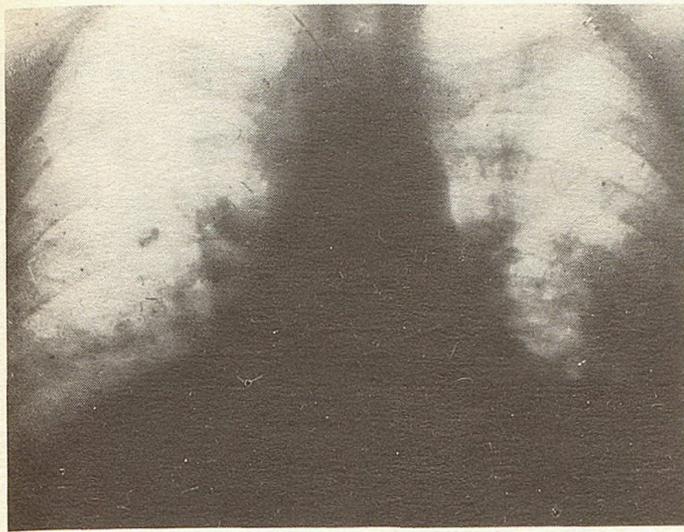


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма того же больного через месяц после начала лечения

положительную гемокультуру, данная клиническая картина была расценена как первичный острый инфекционный эндокардит ТК стафилококковой этиологии, активность III степени; НК IIБ; тромбоэмболия легочной артерии; инфарктная двусторонняя пневмония с абсцедированием; ДН III.

23.03.92 г. состояние больного резко ухудшилось: усилилась одышка (ЧДД 30 в мин.), стали нарастать признаки недостаточности кровообращения по большому кругу, появился диастолический шум в области мечевидного отростка, усиливающийся на вдохе, при ЭхоКГ был обнаружен разрыв створок ТК.

25.03.92 г. появились носовые кровотечения, на коже кистей рук, предплечий и левого бедра — гематомы. В ходе лабораторных исследований было выявлено: анализ крови — Нв 69 г/л, эритроциты $2,1 \cdot 10^{12}$ /л, цв. пок. 0,9, ретикулоциты 42%, тромбоциты 40% ($84 \cdot 10^9$ /л), лейкоциты $10,1 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 25 мм/ч. Анализ мочи — относительная плотность 1012, белок 0,6 г/л, лейкоциты 5—7 в п/зр., эритроциты 3—4 в п/зр., почечный эпителий 10—15 в п/зр., бактериурия. Коагулограмма: время рекальцификации плазмы 163 сек, протромбиновый индекс 76%, фибриноген 1,5 г/л, агрегация тромбоцитов с ристомидином 26 сек, агрегация тромбоцитов с АДФ 23 сек, фибринолитическая активность 170 мин.

27.03.92 г. больной скончался на фоне нарастающей сердечно-легочной, почечно-печеночной недостаточности и ДВС-синдрома. Данные нарушения привели к фатальному инфекционно-токсическому шоку, явившемуся непосредственной причиной смерти больного.

Клинический диагноз: Первичный острый инфекционный эндокардит трикуспидального клапана стафилококковой этиологии, активность III ст. Инфекционный миокардит. НК IIБ. Тромбоэмболия легочной артерии. (рис. 5). Инфарктная двусторонняя очаговая пневмония с абсцедированием. ДН III. Инфекционно-токсическая печень. Инфекционно-токсическая почка. Печеночно-почечная недостаточность. ДВС-синдром.

Протокол вскрытия: Кожные покровы бледные с геморрагическими высыпаниями. В брюшной полости 1750 мл прозрачной жидкости, в плевральных полостях по 1 л красноватого цвета жидкости. Слизистая пищевода гиперемирована, с багрово-красными геморрагиями. Слизистая трахеи и бронхов гиперемирована. Под плеврой множество участков желто-зеленого цвета. На разрезе легких: плотные участки желто-зеленого цвета, треугольной формы, в центре некоторые полости заполнены гноевидным содержимым. В просветах сегментарных ветвей легочной артерии обтурирующие серовато-желтого цвета эмболы. С поверхности разреза стекает умеренное количество пенистой жидкости. Миокард дряблый, тусклый, коричневатокрасный, полости сердца дилатированы. Эндокард гладкий, задняя створка трикуспидального клапана с множеством наложений грязно-серого цвета, очаговый диаметром 0,5 см сквозной разрыв створки. Другие створки утолщены, серовато-матового цвета. Почки — поверхность гладкая, бледная с множественным мелким красным крапом. На разрезе — рисунок стерт, бледный, тусклый. Слизистая лоханок и мочеточников бледная, складчатая. Печень — поверхность гладкая, на разрезе дряблая, тусклая, желтого цвета, с множественными полями сливающегося между собой красного крапа. Селезенка увеличена в размере — $15 \times 10 \times 7$ см, поверхность гладкая, на разрезе темно-вишневого цвета, соскоба не дает.

Заключение: Бактериальный эндокардит с поражением трикуспидального клапана. Разрыв створок. Тромбоэмболия легочной артерии. Абсцессы легких. Фибринозный плеврит. Шокоточные почки. Множественные петехиальные кровоизлияния кожи и внутренних органов. Двусторонний гидроторакс (1 л). Асцит (1750 мл). Отек легких. Отек подкожной жировой клетчатки.

Таким образом, данное наблюдение подтверждает сложность постановки диагноза ПИЭ при изолированном поражении ТК. В данном случае трудность была обусловлена тем, что начало заболевания

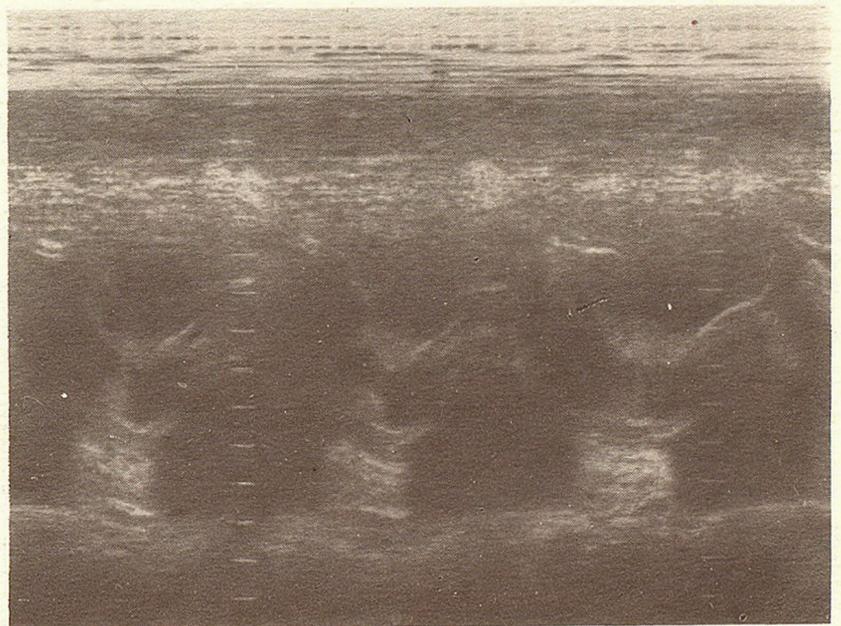


Рис. 4. ЭхоКГ трикуспидального клапана с вегетациями больного А.

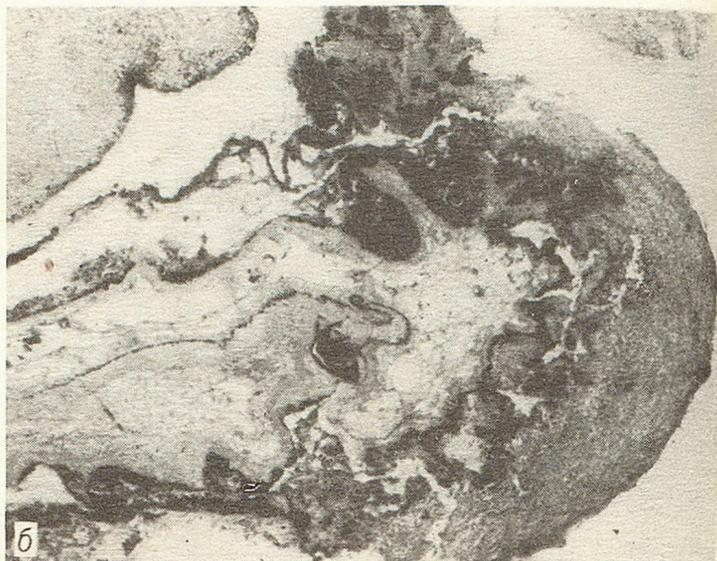
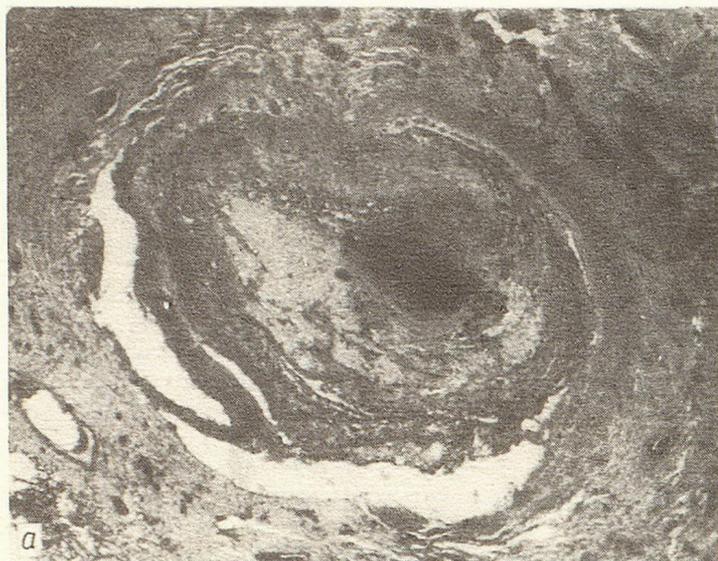


Рис. 5а. Бактериальный тромбоембол в легочной артерии

Рис. 5б. Створка трикуспидального клапана с колониями бактерий

проявилось признаками дыхательной недостаточности на фоне тромбоемболии легочной артерии. Эти признаки в скором времени трансформировались в развернутую картину тяжелой сочетанной полиорганной патологии, причиной которой явилось развитие септического процесса, источником его послужило стафилококковое поражение ТК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Б.Я., Пащикова Т.Л. Клиника, диагностика и лечение первичного подострого инфекционного эндокардита в современных условиях // Кардиология.— 1986.— N10.— С.115—120.

2. Будкевич О.М., Виноградова Т.Л. Экстракардиальная симптоматика инфекционного мискардита // Клин. мед.— 1982.— N8.— С.15—19.
3. Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальные эндокардиты.— М., 1978.
4. Демин А.А., Дробышева В.П. Бактериальный эндокардит: современное течение и диагностика // Тер. арх.— 1988.— N11.— С.7—9.
5. Демин Ал.А., Дробышева В.П. Стафилококковый эндокардит // Кардиология.— 1979.— N6.— С.88—89.
6. Диагностика и лечение внутренних болезней / Под ред. Ф.И. Комарова.— Т.1.— М., 1991.
7. Kham M.Y., Hall W.H. // Minn. Med.— 1975.— Vol.58.— P.244—247.

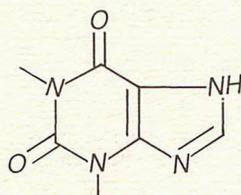
Поступила 30.10.92.

К.М.Фарзтдинов, Ф.С.Зарудий

ТЕОФИЛЛИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Башкирский государственный медицинский институт, Институт органической химии
УНЦ РАН, г.Уфа

Теofilлин является по химической структуре 1,3-диметилксантином, близким к кофеину и теобромину. Этот алкалоид сейчас получают синтетическим путем, но впервые в чистом виде он был выделен из листьев чая [18].



Теofilлин

В последние годы наблюдается возрождение интереса к терапевтическому использованию препаратов теofilлина благодаря появлению новых данных о биохимической основе его действия и фармакокинетических свойствах, созданию пролонгированных лекарственных форм и высокочувствительных методов определения теofilлина в крови.

Фармакологическая активность

Теofilлин обладает широким спектром фармакологической активности, но наиболее ценным, с терапевтической точки зрения, является его многостороннее влияние на дыхательную систему.

Восстановление нарушенной вентиляционной функции легких при введении теofilлина происходит в основном благодаря возбуждению дыхательного центра, стимуляции ретикулярной активирующей системы [18,27,82], увеличению дыхательной реакции на гипоксию [120], усилению сократимости дыхательных мышц и снижению их утомления [28,92], расслаблению гладких мышц и расширению вследствие этого крупных и мелких дыхательных путей [104,111,122].

Значительный вклад в благоприятный эффект на дыхание вносит противовоспалительное действие теofilлина: он стабилизирует барьерные свойства эпителия воздушных путей и стенок микрососудов, предотвращает активацию полиморфно-ядерных лейкоцитов, снижает высвобождение клеточных и плазменных медиаторов, уменьшает экссудацию плазмы в воздушные пути, снижает проникновение ингалируемых макромолекул через эпителий легких [51,100,105].

Кроме того, теofilлин усиливает синтез сурфактанта [27] и мукоцилиарный клиренс в легких [133].

Теofilлин обладает иммуномодулирующим действием. В малых дозах (0,5—2 мг/кг) он способен стимулировать клеточный иммунитет, существенно не влияя на антителообразование, а при увеличении дозы — подавлять иммунитет [6,16,25]. Иммуносупрессивное действие реализуется, по-видимому, через стимуляцию генерации и активности Т-супрессоров, нарушение макрофагального контроля антителогенеза, угнетение процессов межклеточной кооперации в системе Т—В-лимфоциты [20,54].

Немаловажное значение имеет выраженное влияние на гемодинамику: теofilлин уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление, снижает постнагрузку, увеличивает сократимость левого и правого желудочков сердца [92,101]. Теofilлин также снижает агрегацию тромбоцитов [14].

Помимо дыхательного центра, теofilлин возбуждает и другие жизненно важные центры продолговатого мозга,

кору головного мозга, средний и спинной мозг [18, 104].

Теofilлин проявляет диуретическое действие, к которому, однако, быстро развивается толерантность [18,120,122]. Изменение диуреза обусловлено увеличением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, снижением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек.

Под влиянием теofilлина могут снижаться тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и перистальтика, увеличиваться кислотность и объем желудочной секреции [106].

Метаболические и гормональные эффекты теofilлина заключаются в усилении выброса катехоламинов, увеличении потребления кислорода тканями, подъеме уровня глюкозы и свободных жирных кислот в плазме крови [17,27,41].

Биохимический механизм действия

Фармакологические эффекты теofilлина являются следствием сложного, многокомпонентного и во многом еще не ясного взаимодействия различных его биохимических эффектов.

Считается, что наибольшее значение имеет способность теofilлина увеличивать уровень цАМФ и изменять содержание ионизированного кальция в клетке [122]. На инозитолфосфатную систему теofilлин не оказывает существенного влияния [29].

Изменение теofilлином содержания цАМФ в клетках происходит прежде всего в результате конкурентной, но неизбирательной блокады аденозиновых рецепторов, сопряженных с аденилатциклазой [12]. Выделяют два типа рецепторов по чувствительности к синтетическим аналогам аденозина: А1-рецепторы — преимущественно возбуждаемые N⁶-фенилизопропил-аденозином, опосредующие ингибирование аденилатциклазы и снижение уровня цАМФ; А2-рецепторы — преимущественно возбуждаемые 5N-этилкарбоксамидоаденозином, опосредующие активацию аденилатциклазы и увеличение уровня цАМФ [7,69].

Увеличение уровня цАМФ может быть следствием конкурентного, неизбирательного ингибирования теofilлином всех изоформ фосфодиэстераз, ферментов, гидролизующих цАМФ [95], но в связи с тем, что для значительного снижения активности этих ферментов необходимы концентрации теofilлина, в 5 раз превышающие терапевтические, некоторые авторы считают этот механизм лишь дополнительным к аденозиновому [12].

Содержание ионизированного кальция в клетках гладких мышц под влиянием теofilлина снижается, как в результате увеличения уровня цАМФ, так и независимо от цАМФ — за счет перераспределения кальция и усиления его депонирования в митохондриях [78]. В клетках с развитым саркоплазматическим ретикуломом (миокард, поперечнополосатые мышцы) теofilлин увеличивает уровень кальция, высвобождая его из этого внутриклеточного депо [139], а также стимулирует медленный входящий ток кальция в клетку [28,79].

Роль указанных механизмов в реализации фармакологических эффектов теofilлина окончательно не установлена. Это касается и влияния его на дыхание.

Известно, что аденозин при введении в желудочки мозга подавляет дыхание [49]. Аналогично действует цАМФ [31]. При внутривенном введении аденозин стимулирует дыхание, действуя как медиатор гипоксии на А2-рецепторы каротидной зоны [56]. Теofilлин предотвращает все эффекты аденозина. С одной стороны, более сильный антагонист аденозиновых рецепторов, но более слабый ингибитор фосфодиэстеразы — 8-фенилтеofilлин — не оказывает стимулирующего действия на дыхание, хотя

Влияние некоторых лекарственных средств и заболеваний на клиренс теофиллина

Увеличивают	Уменьшают	Не изменяют
Барбитураты [72]	Азатиоприн [123]	Амоксициллин [72]
Бенздиазепины [131]	Аллопуринол [72]	Ампициллин [43]
Дифенин [72]	Анаболические стероиды [123]	Атенолол [47]
Зиксорин [124]	l-аспарагиназа [123]	Доксициклин [72]
Изадрин [72]	Верапамил [131]	Иозамицин [72]
Морицизин [131]	Дилтиазем [131]	Кетоконазол [65]
Тербуталин [58]	Изониазид [123]	Кортикостероиды [72]
Фелодипин [131]	Кофеин [68]	Котримоксазол [72]
	Левомецетин [123]	Ломефлоксацин [85]
Гипертиреоз [71]	Линкомицин [34]	Меквитазин [63]
Курение [72]	Мексилетин [57]	Метопролол [72]
Муковисцидоз [71]	Метилдофа [123]	Метронидазол [26]
	Метотрексат [123]	Недолол [47]
	Меркаптопурин [123]	Орципреналин [72]
	Морфин [114]	Пикумаст [137]
	Нифедипин [131]	Пинацидил [99]
	Норфлоксацин [116]	Пирензепин [118]
	Оральные контрацептивы [72]	Пироксикам [91]
	Офлоксацин [116]	Понсиномицин [48]
	Парацетамол [123]	Репиринаст [125]
	Пропранолол [72]	Риопростил [84]
	Ранитидин [72]	Сульбактам [43]
	Рифампицин [72]	Темафлоксацин [115]
	Тролеандомицин [72]	Темеластин [45]
	Фторотан [123]	Терфенадин [89]
	Циклофосфамид [123]	Тетрациклин [72]
	Циметидин [72]	Фамотидин [87]
	Ципрофлоксацин [116]	Флероксацин [102]
	Эноксацин [116]	Флозехинан [74]
	Эритромицин [72]	Фуросемид [70]
		Цефаклор [72]
	Болезни печени [72]	Цефалексин [107]
	Вирусная инфекция [71]	Цефоницид [42]
	Гипотиреоз [71]	
	Сердечная недостаточность [71]	

предотвращает его снижение аденозином [67]. С другой стороны, введение ингибитора фосфодиэстеразы нексантинового ряда ролипрама оказывает действие, аналогичное теофиллину [67], тогда как энпрофиллин — производное теофиллина, не блокирующее аденозиновые рецепторы, но сильнее ингибирующее фосфодиэстеразу — не обладает стимулирующим дыханием действием [106].

Предполагают, что аденозин является специфическим бронхоконстриктором, поскольку во время бронхоспазма увеличивается его содержание в крови, а ингаляции аденозин вызывают бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, но не у здоровых людей [66,108]. В экспериментах *in vitro* показано, что аденозин оказывает двухфазное действие на гладкие мышцы и тучные клетки воздушных путей: в низких концентрациях аденозин сокращает гладкие мышцы трахеи и потенцирует высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток, а в высоких — расслабляет гладкие мышцы и ингибирует высвобождение медиаторов [53,103]. Считают, что в первом случае активируются А1-рецепторы, либо рецепторы, чувствительные к 5N-этилкарбоксамидоаденозину, но не сопряженные с аденилатциклазой, либо рецепторы неизвестного пока подтипа, а во втором случае — А2-рецепторы [55,103]. Высказано предположение, что при бронхиальной астме имеется дисбаланс аденозиновых рецепторов, аналогичный адренергическому дисбалансу, с преобладанием рецепторов, реализующих бронхоконстрикторное действие аденозина [66]. Не исключено, что теофиллин способен восстанавливать нарушенное соотношение указанных рецепторов.

Несмотря на то, что теофиллин в терапевтических концентрациях мало изменяет нормальный уровень циклических нуклеотидов,

показано, что этот препарат в терапевтической дозе у больных бронхиальной астмой снижает повышенную в период приступа активность фосфодиэстеразы и увеличивает пониженный уровень цАМФ [25]. Поскольку активность фосфодиэстеразы повышена, то даже небольшое (5—20%) ее ингибирование может привести к значительному подъему уровня цАМФ [100]. Кроме того, существует достоверная корреляция в ряду производных ксантина между ингибирующей фосфодиэстеразу цАМФ и бронхолитической активностью [127], тогда как такой корреляции с антиаденозиновой активностью не наблюдается [76].

Высокая бронхолитическая активность и меньшие побочные эффекты энпрофиллина и доксофиллина, производных теофиллина, практически не блокирующих аденозиновые рецепторы, позволили ряду исследователей утверждать, что антиаденозиновое действие обуславливает только побочные эффекты теофиллина, а истинный механизм бронхолитического действия теофиллина неизвестен [46,104,106].

Фармакокинетика

Теофиллин быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта при введении его в виде растворов внутрь и ректально или быстрорастворимых таблеток внутрь [18,33]. Некоторые лекарства, например альмагель [19] и фелодипин [39], могут снижать всасывание теофиллина. Всасывание из ректальных суппозиториях — нестабильное и неполное [18]. Биодоступность и скорость всасывания препаратов теофиллина с замедленным высвобождением сильно варьирует в зависимости от технологии,

обеспечивающей длительность высвобождения, pH среды, наличия пищи и ее объема, функционального состояния желудочно-кишечного тракта [75,88]. В частности, биодоступность препарата теопэк чувствительна к объему среды растворения, поэтому теопэк рекомендуют запивать водой объемом не менее 250 мл [23]. Высвобождение теофиллина из препаратов теопэк [23] и Theolair («Riker», США) [64] является pH-зависимым и повышается при увеличении pH.

Пища не изменяет биодоступность, но несколько снижает скорость всасывания таких препаратов, как Slo-Bid («Roger», США), Somophyllin-CRT и Somophyllin-12 («Graham Laboratories», США), Theobid Duracap («K-V Laboratories», США), Theo-Dur («Key Pharmaceuticals», США), Theolair-SR («Riker», США) [64]. Биодоступность и скорость всасывания капсул Theo-Dur Sprinkle («Key Pharmaceuticals», США) под влиянием пищи снижается. Увеличение биодоступности, но снижение скорости всасывания пищи вызывает у препаратов Theograd («Abbot Laboratories», США) и Uniphil («Purdue Frederick», США). Оба параметра увеличиваются под влиянием пищи у Theo-24 («Searle», США) [64].

Пик плазменной концентрации достигается в течение 1,5—2 часов после приема обычных таблеток, а замедленных форм высвобождения — обычно через 4—6 часов после приема [59]. После всасывания 35% теофиллина обратимо связывается с белками плазмы [128]. Теофиллин быстро распределяется во всех тканях, объем распределения составляет около 0,5 (0,3 : 0,7) л/кг веса тела [134]. Концентрация лекарства в слюне составляет около 60%, в плаценте — 70—80%, в спинномозговой жидкости — около 60%, в грудном молоке — около 80% от уровня теофиллина в плазме [34].

Метаболизм теофиллина зависит от активности по крайней мере двух изоферментов цитохрома P-450, обеспечивающих деметилирование и C₈-гидроксигирование [93]. У взрослых 90% теофиллина метаболизируется следующим образом: 45—55% — до 1,3-диметилмочевой кислоты, 15—20% — до 3-метилксантина и 20—25% — до 1-метилмочевой кислоты; 10% лекарства остается неизмененным [113]. У новорожденных и грудных детей до 20% теофиллина метаболизируется в кофеин, обладающий, в отличие от других метаболитов, фармакологической активностью [33]. У взрослых этот путь незначителен. Выводится теофиллин и его метаболиты в основном почками, частично с калом.

Период полужизни колеблется от 2 до 16 часов. У здоровых и некурящих он составляет в среднем 8 часов, у детей — 4 часа, у курящих взрослых — 4 часа [135], у недоношенных новорожденных до 30 часов [110]. Некоторые лекарства и сопутствующие заболевания могут изменять клиренс теофиллина и требовать коррекции дозы (таблица).

У большинства людей фармакокинетика теофиллина описывается линейными моделями, но у некоторых она может быть нелинейной, зависящей от вариабельности генетических, физиологических и окружающих факторов [109]. Наиболее важными источниками нелинейности являются зависимость от времени почечный клиренс и насыщаемый метаболизм теофиллина по пути N₁-деметилирования [86]. Находящийся под генетическим контролем полиморфизм метаболизма теофиллина близок к полиморфизму метаболизма антипирина, но отличается от такового дебризохина и спартеина [132].

Препараты теофиллина

Теофиллин выпускается в виде основания — в порошке, таблетках, свечах, и в виде этилендиаминовой соли — в таблетках и растворах для инъекций (эуфиллин, аминофиллин). При расчете терапевтических доз следует помнить, что эуфиллин содержит лишь 80% теофиллина.

Значительным достижением в терапии препаратами теофиллина явилось создание лекарственных форм с замедленным высвобождением [24]. Наиболее стабильное поддержание концентрации теофиллина в крови обеспечивают препараты неотеопэк [11], Theo-Dur («Key Pharmaceuticals», США) [64], Euphilong («Byk Gulden», ФРГ) [121], ретафиллин («Orion Pharmaceutica», Финляндия) [10].

Фармакокинетические профили разных пролонгированных форм теофиллина сильно варьируют, что вместе с достаточно узким терапевтическим индексом затрудняет взаимозамену. Больным не следует самостоятельно, без консультации с лечащим врачом, менять препарат. Неоценимую помощь врачу в выборе оптимального препарата и режима лечения, в осуществлении лекарственного мониторинга может оказывать клинический фармацевт [36], однако в нашей стране, к сожалению, клиническая фармация еще не получила должного развития.

Терапевтическое применение

В клинике теофиллин применяется в основном для лечения бронхиальной астмы и других неспецифических заболеваний легких, для лечения апноэ. Ранее теофиллин широко использовали как мочегонное средство, но в настоящее время его применяют лишь для усиления действия других диуретиков [120].

Бронхиальная астма

Основная терапевтическая стратегия — достижение и поддержание средней концентрации теофиллина в плазме крови около 10 мг/л с учетом переносимости и контроля симптомов болезни [34,135], хотя у части больных хорошей контроль астмы достигается при концентрациях менее 10 мг/л [52].

Для лечения острого бронхоспазма и астматического статуса теофиллин вводят внутривенно. Нагрузочная доза — 5 мг/кг (6 мг/кг эуфиллина) — вводится в течение 20—40 минут. При отсутствии желаемого эффекта и признаков токсичности возможно введение дополнительно 3 мг/кг эуфиллина [110]. Нагрузочная доза может быть определена из расчета: на каждый мг/л теофиллина плазмы необходимо 0,5 мг/кг нагрузочной дозы. Определение концентрации лекарства в плазме через 30 минут после нагрузки позволяет определить необходимость дополнительной дозы и является основой для контроля концентрации при дальнейшей поддерживающей терапии.

Поддерживающая терапия может быть продолжена при инфузии теофиллина в дозе 0,8 мг/кг/час (1,0 эуфиллина) для детей в возрасте 1—9 лет, 0,6 мг/кг/час (0,8 эуфиллина) для детей от 9 до 16 лет и 0,4 мг/кг/час (0,5 эуфиллина) для некурящих взрослых, 0,6 мг/кг/час (0,8 эуфиллина) для курящих [110]. Доза для детей первого года жизни может быть рассчитана по формуле (0,008 x возраст в неделях + 0,22) мг/кг/час [134].

Расчет дозы иногда производят по специальным номограммам [73]. У пациентов с сердечной недостаточностью или заболеваниями печени рассчитанные дозы должны быть уменьшены наполовину.

Перевод больных на пероральный прием пролонгированных препаратов теофиллина должен быть начат непосредственно после окончания внутривенного введения в адекватных дозах, причем целесообразно уменьшить рассчитанную дозу на 20% в первые три дня с последующей ее коррекцией [22].

При лечении хронической астмы хорошо апробирован следующий режим введения препаратов теофиллина внутрь с постепенным доведением дозы до терапевтической на основе результатов определения концентрации лекарства в плазме крови [135] (схема).

Метод ступенчатого повышения суточной дозы используется также для индивидуализации эуфиллинотерапии у детей с упорно рецидивирующей бронхиальной астмой [3].

Для детей первого года жизни максимальные суточные дозы теофиллина могут быть ориентировочно определены с помощью эмпирической формулы: (0,3 x возраст в неделях + 8) мг/кг/день [97].

У пациентов со значительными колебаниями концентрации теофиллина при приеме пролонгированных форм рациональным является снижение интервала между приемами с 12—24 часов до 6—8 часов с сохранением суточной дозы [59].

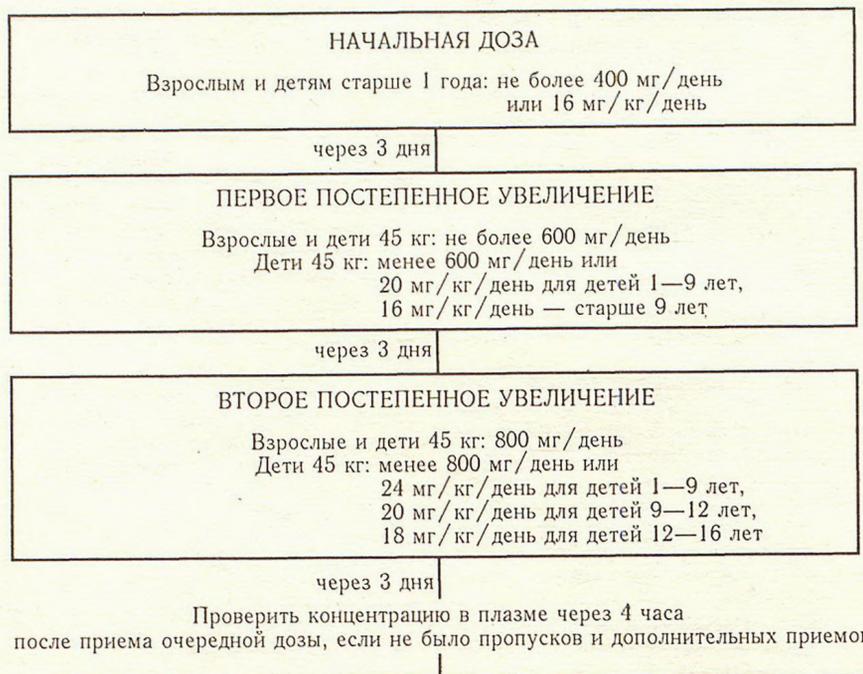
При невозможности в повседневной поликлинической практике определять концентрацию теофиллина в плазме рекомендуют назначать пролонгированные препараты взрослым начиная с очень небольшой дозы (100—150 мг/день), постепенно увеличивая ее до 200—450, но не более 600 мг/день [5].

Теофиллин часто используют вместе с другими бронхолитическими средствами. Сочетание теофиллина с β-адреномиметиками обеспечивает аддитивный терапевтический эффект [9,110], однако у больных с сопутствующими нарушениями сердечно-сосудистой системы могут усиливаться и побочные эффекты: тахикардия, гипокалиемия, гипергликемия [98]. Комбинация с кетотифеном [136] или холинолитиками [80] также дает аддитивный эффект, но в отличие от предыдущего сочетания позволяет уменьшить побочные эффекты теофиллина. Увеличение эффективности теофиллина может быть достигнуто введением α-адреноблокаторов, например тропafenа или фентоламина [8].

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)

Теофиллин при лечении больных ХНЗЛ применяют вместе с кортикостероидами и β-адреномиметиками в дозах, как при бронхиальной астме, хотя нет еще ясности в мнениях об оптимальной дозе [120,130].

Установление оптимальной дозы теофиллина у амбулаторных больных. (У тучных людей следует использовать для расчетов идеальный вес) (по Weinberger M., Hendeles L., 1986)



Концентрация теофиллина мг/л	УКАЗАНИЯ
10—12	Поддерживать дозу при переносимости. Проверять концентрацию теофиллина в плазме с интервалом 6—12 месяцев.
20—25	Снизить дозу не менее чем на 10%
25—30	Пропустить очередную дозу и уменьшить последующие не менее чем на 25%
более 30	Пропустить две очередные дозы, уменьшить последующие на 50% и проверить концентрацию теофиллина для решения о дальнейшем уточнении дозы.
7,5—10	Увеличить дозу на 25% при переносимости.
менее 7,5	Увеличить дозу на 25% и проверить концентрацию теофиллина в плазме для решения о дальнейшем уточнении дозы.
Примечание.	Звездочка — уточнение дозы и более раннее определение концентрации может быть необходимо при наличии сопутствующих заболеваний или взаимодействия с лекарствами.

Апноэ

Удовлетворительный эффект при апноэ недоношенных новорожденных наблюдается при концентрации теофиллина в плазме 3—5 мг/л, что достигается нагрузочной дозой 2,5—5 мг/кг и поддержанием ее на уровне 2 мг/кг/день [27,110]. Хотя не обнаружено существенного влияния теофиллина на развитие детей, длительность лечения должна быть как можно меньше, обычно — несколько недель.

Теофиллин уменьшает частоту апноэ и периодического дыхания у доношенных новорожденных в дозах 6—12 мг/кг/день (6—9 мг/л плазмы) [110].

Хронофармакология теофиллина

Ночью средняя концентрация теофиллина ниже, чем днем, поскольку снижена его абсорбция [30]. Кроме того, ночью у большинства больных усиливаются нарушения дыхания, что связывают со снижением концентрации в крови кортизола и адреналина, увеличением содержания гистамина, усилением реактивности воздушных путей на гистамин и ацетилхолин, подъемом тонуса парасимпатической и снижением тонуса симпатической нервной системы [21,30]. Учитывая эти данные, предложены следующие режимы приема теофиллина, адаптированные к циркадным ритмам: прием равных доз в 12 и 20 часов; прием неравных доз в 7 и 19 часов (вечерняя доза составляет 2/3 суточной); однократный прием пролонгированных форм только вечером [60].

Побочные эффекты теофиллина

Для проявления терапевтического эффекта необходимо создание концентрации теофиллина в плазме 5—20 мг/л [135]. В этом диапазоне бронхорасширяющий эффект пропорционален концентрации. Увеличение концентрации свыше 20—30 мг/л при передозировке или одновременном приеме лекарств, снижающих клиренс теофиллина, приводит к появлению нежелательных и токсических эффектов, которые могут наблюдаться у отдельных особенно чувствительных больных уже при 15 мг/л [34]. К нежелательным эффектам, помимо раздражения слизистой желудка при приеме непокрытых таблеток, относятся возбуждение, головная боль, бессонница, тахикардия, тошнота, рвота, тремор [18,50,61]. Особенно опасными для жизни являются аритмогенные и судорожные эффекты теофиллина [119].

Теофиллин может усиливать симптомы желудочно-пищеводного рефлюкса у больных, хотя он не вызывает его развития у здоровых [32,106]. При длительном введении теофиллина может снижаться содержание пиридоксальфосфата в крови [129]. Возникающий дефицит восполняют дополнительным назначением витамина B₆ по 10 мг ежедневно.

Эуфиллин (этилендиаминовая соль теофиллина) иногда вызывает аллергические реакции, обусловленные наличием этилендиамина [96].

Лечение отравлений

При острой интоксикации теофиллином для предотвращения или снижения всасывания из кишечника вводят 50—100 г активи-

рованного угля внутрь вместе с 75—100 мл 70% раствора сорбитола, а для удаления теофиллина из крови вводят внутрь каждые два часа по 20 г активированного угля [61]. Из экстракорпоральных методов наиболее эффективным является гемоперфузия на колонке с активированным углем [81].

По показаниям вводят антиаритмические средства (пропранолол, верапамил, лидокаин), противосудорожные препараты (дифенин, фенобарбитал, диазепам), а также препараты калия [50].

Несмотря на наличие некоторого ослабления токсических эффектов при инфузии 0,5% раствора аденозина в дозе 40—80 мкг/кг/мин, авторы не рекомендуют использовать аденозин для лечения отравлений теофиллином [94].

Определение концентрации теофиллина

В настоящее время используется несколько методов определения теофиллина.

Спектрофотометрический метод — дешев, прост, доступен, однако недостаточно специфичен [2]. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) из всех методов обеспечивает наиболее точное определение концентрации теофиллина [13]. Кроме того, этот метод высокоспецифичен, быстр и высокопроизводителен.

Широко используются удобные, обеспечивающие высокую точность иммуноферментные системы EMIT (Syva, Palo Alto) [1]. Применяются также наборы Seralyzer («Ames»), Kodak DT-60 и Kodak ectachem 700XR («Kodak») и другие. Разработана отечественная иммуноферментная тест-система во ВНИИ биотехнологии [4]. Иммуноферментные методы по сравнению с ВЭЖХ могут давать завышенные результаты при определении токсических концентраций теофиллина [1,90]. Созданы высокоавтоматизированные, но дорогие анализаторы типа TD_x («Abbott») на основе иммунофлюоресцентного метода [1].

В отличие от указанных систем, применение метода иммуноферментной хроматографии, например индикаторных полосок Acculevel («Syntex Medical Diagnostics»), требует минимального оборудования и квалификации. Метод относительно точен и воспроизводим. Для проведения анализа достаточно капиллярной крови из пальца — определение можно проводить непосредственно в кабинете врача или даже обучить самих пациентов [59].

Радиоиммунологические и газохроматографические методы не получили широкого распространения.

Время взятия проб для анализа зависит от препарата: для быстрорастворимых таблеток и растворов внутрь — через 1—2 часа после приема, для медленно высвобождающих форм — через 4—6 часов после приема (время достижения максимальной концентрации теофиллина в плазме крови) [59].

Помимо определения концентрации теофиллина в плазме крови, для контроля режима дозирования применяют определение в слюне [13]. Особенно перспективен этот неинвазивный метод контроля у детей [126].

Производные теофиллина

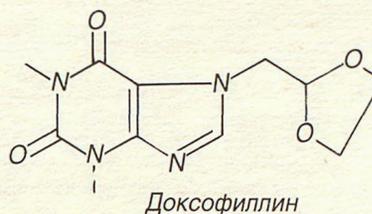
К настоящему времени получено несколько производных теофиллина. Они, хотя и применяются в клинической практике, не сумели полностью его вытеснить.



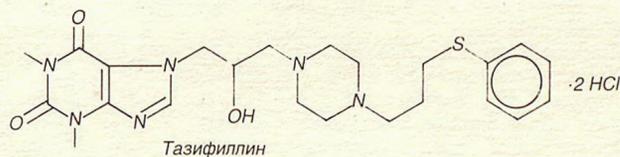
Одним из наиболее старых производных теофиллина является дипрофиллин, менее токсичное, но и менее активное бронхолитическое средство. Применяется в дозах по 200—500 мг три — четыре раза в день внутрь или по 125—250 мг внутривенно [15].



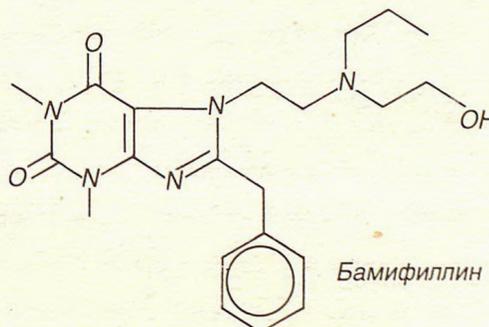
Новый бронхолитик энпрофиллин («АВ Дгасо», Швеция) отличается отсутствием ряда побочных эффектов, присущих теофиллину. Превосходя теофиллин в три раза по бронхолитической активности, он не оказывает диуретического и судорожного действия, хотя также может вызывать головные боли и тошноту [44,106]. Указанные свойства объясняют более низким сродством энпрофиллина к аденозиновым рецепторам, большей ингибирующей фосфодиэстеразу активностью, меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер [106,127]. Энпрофиллин выводится в практически неизменном виде почками, период его полуэлиминации составляет всего 2 часа [38,44]. Применяют внутрь в дозах 300—450 мг два раза в день. Для снятия приступа бронхиальной астмы вводят энпрофиллин внутривенно в дозе 1,5 мг/кг, а затем поддерживают капельной инфузией 0,4 мг/кг/час [138]. Терапевтические концентрации в плазме равны 1—5 мг/л, а побочные эффекты возникают при уровне выше 3 мг/л [83]. Создана пролонгированная форма энпрофиллина («Astra Pharma», Швеция) [44].



Новое производное теофиллина — доксофиллин («АВС Pharmaceutici», Италия) — активное бронхолитическое средство с противокашлевым эффектом, практически лишенное побочных эффектов теофиллина [46,62], что по мнению авторов связано с отсутствием антиаденозинового действия. Препарат применяют в дозах по 400 мг два раза в день внутрь, в основном при хронических неспецифических заболеваниях легких. При таком режиме введения максимальная концентрация препарата в плазме составляет 15 мг/л, а период полуэлиминации — 7 часов [37].



Клинические испытания как антиаллергическое и антигистаминное средство прошел тазифиллин («Syntex», Франция). При введении внутрь тазифиллин эффективен в дозах по 10—15 мг два раза в день, не проявляя при этом, в отличие от классических антигистаминных средств, существенного седативного действия [77,112]. Антиаллергический эффект сохраняется длительно, период полуэлиминации равен 15 часам [40].



Бамифиллин («Chiesi Pharmaceutici», Италия) не уступает по бронхолитической активности теофиллину, но обладает лучшей переносимостью: не стимулирует нервную систему и миокард [35]. У этого препарата больший, чем у теофиллина, объем распределения (18 л/кг) и период полуэлиминации (20,5 часов) [117]. Данные отличия, а также относительно высокое сродство к тканям легких обусловлены большей липофильностью и образованием фармакологически активных метаболитов. Терапевтический эффект проявляется при очень низкой концентрации лекарства в плазме — 0,18 мг/л, порог токсических концентраций одинаков с теофиллином — 20 мг/л [117].

Таким образом, теофиллин и по сей день остается одним из наиболее эффективных и надежных средств лечения бронхиальной астмы и апноэ. Важными условиями безопасного применения этого препарата являются назначение его в индивидуальных дозах и динамический контроль уровня лекарства в плазме крови.

К наиболее перспективным, на наш взгляд, направлениям дальнейших исследований относится создание высокоспецифичных, но простых и дешевых тест-систем определения теофиллина, изучение возможности прогнозирования нелинейности фармакокинетики у отдельных больных, а также поиск новых производных теофиллина, обладающих большим, чем теофиллин, терапевтическим индексом.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Боговский Б.П., Барманова Е.Ю. // *Вопр.мед.химии.*— 1991.— N3.— С.80—82.
2. Гавалов С.М., Иванова Т.А., Казначеев Л.Ф. // *Фармакол. и токсикол.*— 1986.— N5.— С.27—29.
3. Гусель В.А., Зисельсон А.Д., Смирнов Д.П. // *Педиатрия.*— 1990.— N7.— С.52—54.
4. Данилова Н.П., Бекман Н.И., Шустова Л.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.*— 1989.— N7.— С.871—875.
5. Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Хадарцев А.А. и др. // *Нов.лекарств.препараты.*— 1990.— N3.— С.8—12.
6. Долгов К.Д. Изучение иммуномодулирующих эффектов в ряду метилксантинов: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.— Челябинск, 1988.
7. Елисеев В.В., Полтавченко Г.М. Роль аденозина в регуляции физиологических функций организма.— СПб.: Наука, 1991.
8. Зарудий Ф.С. // *Фармакол. и токсикол.*— 1984.— N6.— С.81—84.
9. Зарудий Ф.С. // Там же.— 1985.— N5.— С.105—108.
10. Карттунен П., Тукиаинен Х., Никянен С. и др. // *Пульмонология.*— 1991.— N3.— С.28—32.
11. Кеменова В.А., Алексеев К.В., Харенко А.В. и др. // *Российская науч.конф. Создание лекарственных средств.*— М.: НПО Биотехнология, 1992.— С.222.
12. Кулинский В.И. // *Успехи соврем.биол.*— 1988.— Т.106, N3.— С.347—363.
13. Кушкенбаева Б.Е., Арзамасцев А.П., Гнеушев Е.Т. и др. // *Хим.-фарм.журн.*— 1988, N4.— С.501—503.
14. Лакин К.М., Овтанарова М.С., Матяшова М.А. и др. // *Бюл.экспер.биол.*— 1980.— N2.— С.181.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.*— М.: Медицина, 1986.— Т.1.— С.459—460.
16. Рубцова Е.Р., Подымова Н.Г. // *Фармакол. и токсикол.*— 1986.— N3.— С.74—77.
17. Сапрыгина Т.В., Цой А.Н., Кушкенбаева Б.Е. // *Хим. — фарм.журн.*— 1988.— N11.— С.1311—1313.
18. Слущкий М.Е. *Эуфиллин.*— М.: Медгиз, 1960.
19. Смирнов Д.П., Заволинская Е.Л. // *Фармакол. и токсикол.*— 1989.— N6.— С.82—83.
20. Соколов Е.И., Глан П.В., Сашкина Т.И. // Там же.— N4.— С.67—70.
21. Хронобиология легких. Федосеев Г.Б., Агаджанян Н.А., Воронов И.Б. и др.— Л.: Наука, 1987.
22. Цой А.Н., Гавриленко Л.Н., Боговский Б.Л. // *Сов.мед.*— 1990.— N6.— 77—81.
23. Цой А.Н., Гнеушев Е.Т., Майорова Е.М. и др. // *Фармакол. и токсикол.*— 1990.— N5.— С.39—42.
24. Чучалин А.Г., Кетенова В.А., Кукес В.Г. и др. // *Тер.арх.*— 1989.— N8.— С.30—37.
25. Ялкут С.И., Котова С.А. Циклические нуклеотиды и особенности гомеостаза при аллергии.— Киев: Наукова Думка, 1987.
26. Adebayo G.I., Mabadeje A.N. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.24, N1.— P.110—113.
27. Aranda J.V., Chemtob S., Laudignon N. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.773—780.
28. Aubier M. // *Ibid.*— P.787—792.
29. Barnes P.J. // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Vol.68, Suppl.144.— P.217—265.
30. Barnes P.J. // *Sustained Release Theophylline and Nocturnal Astma* / Ed. A.F. Isles, P. von Wichert.— Amsterdam; Elsevier Sci. Publ., 1985.— P.29—35.
31. Barraco R.A., Schoener E.D., Polasek P.M. et al. // *Neuropharmacology.*— 1988.— Vol.27, N12.— P.1285—1294.
32. Becker D.J., Sinclair J.W., Sears V.W. et al. // *Gastroenterology.*— 1989.— Vol.96, N5, Pt 2.— Suppl.— P.35.
33. Berdel D., Heiman G. // *Br. J. Clin. Pract.*— 1984.— Vol.38, N9.— Suppl.35.— P.29—36.
34. Bernocchi D., Castiglioni C.L. // *J. Int. Med. Res.*— 1988.— Vol.16, N1.— P.1—18.
35. Berti F., Magni F., Rossoni G. et al. // *Arzneim.— Forsch.*— 1988.— Bd 38, N1.— S.40—44.
36. Blackburn J., Sunderland V.B. // *Drug Intell. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.21, N10.— P.811—816.
37. Bologna E., Lagana A., Terracino D. et al. // *J. Int. Med. Res.*— 1990.— Vol.18, N4.— P.282—288.
38. Borga O., Lunell E., Tegner K. et al. // *Anti-Asthma Xanthines and Adenosine* / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.243—247.
39. Bratel T., Billing B., Dahlqvist R. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.36, N5.— P.481—485.
40. Bruno R., Jullien I., Auger J. et al. // *Biopharm. Drug Dispos.*— 1989.— Vol.10, N1.— P.115.
41. Cathcart-Rake W.F., Kyner J.L., Azarnoff D.L. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1979.— Vol.26, N1.— P.89—95.
42. Cazzola M., Lobefalo G., Lupis F. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*— 1989.— Vol.9, N3.— P.169—173.
43. Cazzola M., Santangelo G., Guidetti E. et al. // *Ibid.*— 1991.— Vol.11, N1.— P.11—15.
44. Chapman K.R., Boucher S., Hyland R.H. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85, N2.— P.514—521.
45. Charles B.G., Schneider J.J., Norris R.L.G. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.24, N5.— P.673—675.
46. Cirillo R., Barone D., Franzone J.S. // *Arch. Int. Pharmacodyn.*— 1988.— Vol.295, N1.— P.221—237.
47. Corsi C.M., Nafziger A.N., Pieper J.A. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol.29, N2.— P.265—268.
48. Couet W., Ingrand I., Reigner B. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.37, N1.— P.101—104.
49. Eldridge F.I., Millhorn D.E., Waldrop T.G. et al. // *Respir. Physiol.*— 1983.— Vol.53, N2.— P.239—261.
50. Ellis E.F. // *Anti-Asthma Xanthines and Adenosine* / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.352—361.
51. Erjefalt I., Persson C.G.A. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143, N5.— Pt 1.— P.1008—1014.
52. Fairshier R.D., Busse W.W. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.77, N4.— P.646—648.
53. Farmer S.G., Canning B.J., Wilkins D. // *Br. J. Pharmacol.*— 1988.— Vol.95, N2.— P.371—378.
54. Fink G., Mittelman M., Shohat B. et al. // *Clin. Allergy.*— 1987.— Vol.17, N4.— P.313—316.
55. Froidi G., De Biasi M., Fassina G. et al. // *Nucleosides and Nucleotides.*— 1991.— Vol.10, N5.— P.1151—1153.
56. Fuller R.W., Maxwell D.L., Conradson T.B. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.24, N3.— P.309—317.
57. Gannou J.M., Mohiuddin S.M. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1991.— Vol.49, N2.— P.142.
58. Garty M., Paul-Keslin L., Ilfeld D.N. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.36, N1.— P.25—28.
59. Glynn-Barnhart A., Hill M., Szeffler S.J. // *Drugs.*— 1988.— Vol.35, N6.— P.711—726.
60. Godfrey K.R. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.36, N2.— P.103—109.
61. Goldberg M.G., Park G.D., Berlinger W.G. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.811—817.
62. Grossi E., Franzone J.S., Biffignanandi P. et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1989.— Vol.45, N2.— P.168.
63. Hasegawa T., Takagi K., Kuzuya T. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol.38, N3.— P.255—258.
64. Hendeles L., Weinderger M. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.743—751.
65. Heusner J.J., Dukes G.E., Rollins D.E. et al. // *Drug Intell. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.21, N6.— P.514—517.
66. Holgate S. // *Allergy Today.*— 1985.— Vol.1, N4.— P.42—44.
67. Howell L.L., Morse W.H., Speelman R.D. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1990.— Vol.254, N3.— P.786—791.
68. Jackson S.H.D., Johnston A., Shah K. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1988.— Vol.25, N1.— P.134.
69. Jacobson K.A., Galen van P.J.M., Williams M. // *J. Med. Chem.*— 1992.— Vol.35, N3.— P.407—422.
70. Janicke U.A., Krudewagen B., Schulz A. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.33, N5.— P.487—491.
71. Jenne J.W. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.727—735.
72. Jonkman J.H.G. // *Ibid.*— P.736—742.
73. Jusko W.J., Koup J.R., Vance J.W. et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1977.— Vol.86, N4.— P.400—404.
74. Kamali F., Edwards C., Rawlins M.D. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1991.— Vol.32, N1.— P.124—126.

75. Karim A. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.695—703.
76. Karlsson J.A., Kjellin G., Persson C.G.A. // J.Pharm. Pharmacol.— 1982.— Vol.34, N12.— P.788—793.
77. Kiuranta J., Stenius-Aarniala B., Reuter C. et al. // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.11, N2.— P.119—121.
78. Kolbeck R.C., Speir W.A., Carrier G.O. et al. // Lung.— 1979.— Vol.156, N3.— P.173—183.
79. Kolbeck R.C., Speir W.A. // J. Appl. Physiol.— 1991.— Vol.70, N5.— P.1993—1997.
80. Kreisman H., Cohen C., Chezzo H. et al. // Ann. Allergy.— 1984.— Vol.52, N2.— P.90—93.
81. Kukes V.G., Tsoy A.N., Gavrilenko L.N. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.183, N6.— P.2373.
82. Lahive K.C., Weiss J.W., Weinberger S.E. // Respir. Physiol.— 1988.— Vol.72, N2.— P.163—170.
83. Laursen L.C. // Dan. Med. Bull.— 1987.— Vol.34, N6.— P.289—297.
84. Lauture D.D., Rey E., D'Athys P. et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 1989.— Vol.24, N164.— P.63—67.
85. Le Bel M., Vallee F., St-Laurent M. // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34, N6.— P.1254—1256.
86. Lesko L.J. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.723—727.
87. Lin J.H., Chremos A.N., Chiou R. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.24, N5.— P.669—672.
88. Lohman A., Dingler E., Sommer W. // Arzneimittel.— Forsch.— 1991.— Bd 41, N7.— S.732—734.
89. Luskin S.S., Fitzsimmons W.E., Macleod C.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, N2.— P.406—411.
90. Magnusson A., Wallinder H., Angback K. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.36, N36.— Suppl.— P.229.
91. Maponga C., Bartow J.C., Schentag J.J. // Drug Intell. Clin. Pharmacol.— 1990.— Vol.24, N2.— P.123—126.
92. Matthay R.A., Mahler D., Hanover N.H. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.793—799.
93. McManus M.E., Miners J.O., Gregor D. et al. // J. Pharm. Pharmacol.— 1988.— Vol.40, N6.— P.388—391.
94. Minton N.A., Henry J.A. // Hum. Exp. Toxicol.— 1991.— Vol.10, N6.— P.411—418.
95. Murad F. // Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.10—15.
96. Nakazawa T., Matsui S. // J. Asthma.— 1990.— Vol.27, N4.— P.207—212.
97. Nasiff E.G., Weinberger M., Shannon D. et al. // J. Pediatr.— 1981.— Vol.98, N1.— P.158—161.
98. Niclas R.A., Balazs T. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.806—811.
99. Nielsen-Kudsk E.J., Nielsen C.B., Mellekj S. et al. // Pharmacol. Toxicol.— 1990.— Vol.67, N2.— P.156—158.
100. Nielson C.P., Crowley J.J., Morgan M.E. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, N1.— P.25—30.
101. Ogilvie R.I. // Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.327—339.
102. Parent M., St-Laurent M., Le Bel M. // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34, N6.— P.1249—1253.
103. Peachel P.T., Lichtenstein L.M., Schleimer R.P. // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1991.— Vol.256, N2.— P.716—726.
104. Persson C.G.A. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.780—787.
105. Persson C.G.A. // Ibid.— 1988.— Vol.81, N3.— P.615—617.
106. Persson C.G.A., Andersson K.-E., Kjellin G. // Life Sci.— 1986.— Vol.38, N12.— P.1057—1072.
107. Pfeifer H.J., Greenblatt D.J., Freidman P. // Clin. Pharmacol. Ther.— 1979.— Vol.26, N1.— P.36—40.
108. Polosa R., Holgate S.T., Church M.K. // Pulm. Pharmacol.— 1989.— Vol.2, N1.— P.221—226.
109. Popovic J. // Period. Biol.— 1988.— Vol.89, N4.— P.343—346.
110. Rall T.W. // Pharmacologic Basis of Therapeutics / Ed. A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman.— New York: MacMillan Publ.Co, 1985.— P.589—603.
111. Rall T.W. // Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.3—9.
112. Ring J., Galosi A., Harlow B.J. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1988.— Bd 38, N2.— S.308—311.
113. Robson R.A., Matthews A.P., Miner J.O. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.24, N3.— P.293—300.
114. Rocci M.L., Mojaverian P., Sacchar C.C. // Pharmacol. Res.— 1984.— Vol.15, N5.— P.231—233.
115. Ruff F., Santais M.S., Callens F. et al. // Am. J. Med.— 1991.— Vol.91, N6A.— P.6—8.
116. Sano M., Kawakatsu K., Yamamoto I. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.36, N3.— P.323—324.
117. Schiantarelli P., Acerbi D., Botta G.C. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1989.— Bd 39, N1.— S.215—220.
118. Sertl K., Rameis H., Meryn S. // Int. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.25, N1.— P.15—17.
119. Sessler C.N. // Am. J. Med.— 1990.— Vol.88, N6.— P.567—576.
120. Sharp J.T. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.800—805.
121. Steinijans V.W., Sauter R., Bohm A. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1988.— Bd 38, N8A.— S.124—125.
122. Svedmyr N. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136, N4.— Suppl.— P.68—70.
123. Szeffler S.J. // Br. J. Clin. Pract.— 1984.— Vol.38, N9.— Suppl.35.— P.10—16.
124. Szeitz A., Herjavec I., Debreczeni L.A. // Arzneimittel.— Forsch.— 1988.— Bd 38, N12.— S.1811—1814.
125. Takagi K., Kuzuya T., Horiuchi T. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1989.— Vol.37, N3.— P.301—303.
126. Tal A., Aviram M., Gorodisher R. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol.86, N2.— P.238—243.
127. Tanaka H., Ogawa K., Takagi K. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.183, N6.— P.2123—2124.
128. Trnavska Z. // Arzneimittel.— Forsch.— 1990.— Bd 40, N2.— S.166—169.
129. Ubink J.B., Delport R., Bissbort S. et al. // J. Nutr.— 1990.— Vol.120, N11.— P.1352—1359.
130. Ukena D., Sybrecht G.W. // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.627—633.
131. Upton R.A. // Clin. Pharmacokinetic.— 1990.— Vol.20, N1.— P.66—80.
132. Vessel E.S. // Xenobiotica.— 1986.— Vol.16, N5.— P.401—420.
133. Wanner A. // Am. J. Med.— 1985.— Vol.79, N6A.— P.16—21.
134. Weinberger M. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.73, N5.— P.525—540.
135. Weinberger M., Hendeles L. // Ibid.— 1986.— Vol.78, N4.— P.762—768.
136. Wiebmann K.-J., Rinast E. // Therapiewoche.— 1989.— Bd 39, N1/2.— S.62—66.
137. Wittenbrink-Dix A.M., Neugebauer G., Fuhr U. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1989.— Bd 39, N10A.— S.1339—1343.
138. Youngchaiyud P., Charoenratanakul S., Nana A. et al. // J. Int. Med. Res.— 1990.— Vol.28, N6.— P.473—482.
139. Zavec J.H. // Eur. J. Pharmacol.— 1989.— Vol.160, N1.— P.187—161.

Поступила 13.02.93.

И.П.Соловьева

КЛАССИФИКАЦИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И ТИПОВЫЕ ПРИЗНАКИ ЕГО ОСНОВНЫХ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИХ ФОРМ

Московский НИИ туберкулеза МЗ РФ

Туберкулез (ТБ) — тяжелое, распространенное инфекционное заболевание с многообразием клинико-анатомических проявлений и исходов. Особенности отдельных форм этого заболевания, своеобразие их течения, актуальность обоснования и применения специальных методов лечения диктуют необходимость создания унифицированной классификации ТБ, в отношении принципов построения которой среди специалистов по настоящее время имеются серьезные разногласия.

История создания классификации ТБ начинается с прошлого столетия и варианты его классификации определяются как уровнем представления о патогенезе ТБ, так и развитием медико-биологических наук.

Примечательно, что одной из первых, несовершенных классификаций была клинико-анатомическая, предложенная Лаппес [8], выделившим три стадии «бугорчатки»: образование и скопление бугорков, их размягчение и образование каверн. Однако врачебная практика нуждалась в учете протяженности процесса. Этому требованию отвечала классификация Turban [10] и Hergard [7].

Распространенность процесса учитывалась также по трем стадиям:

1) верхушечные двусторонние или односторонние поражения, занимавшие не более половины одной доли и не спускавшиеся ниже II ребра;

2) двусторонние процессы, протяженностью не более половины верхних долей, или не более одной доли при одностороннем поражении;

3) поражения большие, чем в предыдущих стадиях. Однако указанная классификация не освещала качественных особенностей процесса. Вновь появляются группировки туберкулезных поражений, основанные на анатомических разработках Albrecht [5], выделяя фиброзную, узловатую и экссудативную формы ТБ, а образование каверн считая их осложнением. Aschoff [6] различал при ТБ только продуктивный и экссудативный процессы. Однако Aschoff выделил не формы, а всего лишь фазы течения туберкулезного воспаления. В дальнейшем А.И.Абрикосов [1] выделил первичный и вторичный периоды развития заболевания также с продуктивными и экссудативными тканевыми реакциями.

С развитием иммунологии сделана попытка обоснования цикличности течения ТБ [10] в виде трех стадий: 1 — первичного аффекта, 2 — генерализации (гематогенных метастазов), 3 — развития органного туберкулеза.

Попытка ввести в классификацию элементы функциональной характеристики процесса (понятие о компенсации, суб- и декомпенсации) предпринята в классификации ТБ, предложенной II Всероссийским съездом фтизиатров (1923).

Наиболее удачной из клинико-анатомических классификаций ТБ оказалась предложенная на основании клинико-рентгеноанатомических исследований [2] (Анатомо-клиническая схема форм туберкулеза А.И.Струкова прочно вошла в прозекторскую практику и на современном этапе может быть лишь незначительно дополнена).

Следует указать, что вопрос о классификации ТБ на протяжении всей истории отечественной фтизиатрии оставался программным от съезда к съезду, и последняя клиническая классификация ТБ, коррелирующая с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти (МКБ), принята VIII Всесоюзным съездом фтизиатров (1973). Выделение форм ТБ, по этой классификации, дополняется сведениями о 1) локализации и протяженности патологического процесса, 2) особенностях фазы (активная — «инфильтрация, распад, обсеменение», затихание проявлений активного туберкулезного воспаления/стабилизация — рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление), 3) наличии/отсутствии бацилловыделения, 4) осложнениях. В классификацию введен рубрикат «Остаточные изменения после излеченного туберкулеза». В ныне действующей клинической классификации, к сожалению, не отражены патогенетические представления о первичном, гематогенном и вторичном туберкулезе и клинические формы ТБ разделены на ТБ-интоксикацию (I), ТБ органов дыхания (II) и ТБ других органов и систем (III).

Туберкулезная интоксикация, как правило, не имеет специфического анатомического эквивалента, поэтому приводимую ниже характеристику клинико-анатомических форм ТБ мы начинаем с первичного ТБ. Группировка форм заболевания излагается в соответствии с патогенетическими периодами его развития и с указанием на соответствующие рубрикаты МКБ IX пересмотра.

I. ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Морфологическим проявлением первичного туберкулеза является **первичный туберкулезный комплекс** (010) с общеизвестной триадой — аффект,

лимфангит, лимфаденит, протекающий по схеме — заживление или прогрессирование. Последнее может носить локальный (прогрессирующий первичный аффект или лимфожелезистый компонент первичного комплекса) или генерализованный характер (лимфогенный, гематогенный, смешанный путь прогрессирования).

Осложнения, связанные с прогрессирующим течением первичного комплекса: трансформация первичного аффекта в очаг типа туберкулемы, каверну, прорыв в плевру с развитием плеврита (эмпиема). Следствием казеозного бронхоаденита являются ряд бронхолегочных осложнений обструкционного генеза (аспирация казеозных масс с развитием казеозной пневмонии), гипер- и гиповентиляция, ателектаз, фиброателектаз, бронхоэктазы, поликистоз, а также развитие туберкулезного перикардита.

Переход первичного ТБ в хронические формы отличает длительный волнообразный характер течения с поражением лимфоузлов и наличием описанных А.И.Струковым [9] параспецифических изменений. Суть последних сводится к появлению в тканях и органах лимфомакрофагальных инфильтратов, фибриноидных изменений соединительной ткани и стенок артериол, развитию диспротеиноза (амилоидоз), гиперпластических процессов в кроветворной ткани. Параспецифические реакции являются анатомическим эквивалентом клинического представления о «масках» ТБ. А.И.Струков [3] выделил четыре основные группы «масок» ТБ — нейродистрофическую, сердечно-сосудистую, кроветворную и полисерозитную. Типичным примером «масок» является поражение суставов, известное под названием ревматизма Понсе.

Последние десятилетия в проявлениях туберкулезного комплекса отмечается «биполярность» — преобладание изменений во внутригрудных лимфатических узлах при минимальных легочных проявлениях. Высок удельный вес т.н. «малых» форм ТБ внутригрудных лимфатических узлов со стертой клинической симптоматики.

К числу наиболее ярких особенностей туберкулеза в современных условиях относится развитие его на фоне различного генеза несостоятельности системы иммунной защиты.

Клинические проявления первичного ТБ многообразны по своему спектру и степени выраженности, зависят от фазы процесса, его распространенности, особенности течения, включая развитие осложнений и одновременного наличия нетуберкулезной патологии, от состояния иммунного гомеостаза. Чаще всего клиническая симптоматика сходна с пневмонией. Возможно появление лихорадочной температуры, кашля (без мокроты). Над пораженным участком легкого может прослушиваться бронхиальное дыхание, при деструкции появляются влажные хрипы. Выявляется умеренный лейкоцитоз, лимфопения, повышается СОЭ. При «свежем» заражении отмечается выраж туберкулиновых реакций (внутрикожный тест Манту/ градуированная кожная проба с различными концентрациями туберкулина). Длительное течение сопровождается повышенными туберкулиновыми реакциями. Рентгенологические изменения (рис. 1, а, б) зависят от стадии развития первичного комплекса: типичным в легких считают наличие воспалительного очага с различной четкостью границ, увеличение прикорневых лимфатических узлов и

симптом «биполярности» в виде линейного лимфангита, соединяющего указанные компоненты.

II. ГЕМАТОГЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Гематогенный ТБ является «послепервичным» и развивается, как правило, на базе очагов отсевов периода первичной инфекции. Принято различать три разновидности гематогенного туберкулеза: генерализованный, с преимущественным поражением легких и с преимущественными внелегочными поражениями. Следует иметь в виду, что последние могут также осложнить течение первичного ТБ.

А. Генерализованный милиарный туберкулез протекает в форме острейшего туберкулезного сепсиса (форма Ландузи «тифобациллез»); острого общего милиарного туберкулеза и острого общего крупноочагового ТБ.

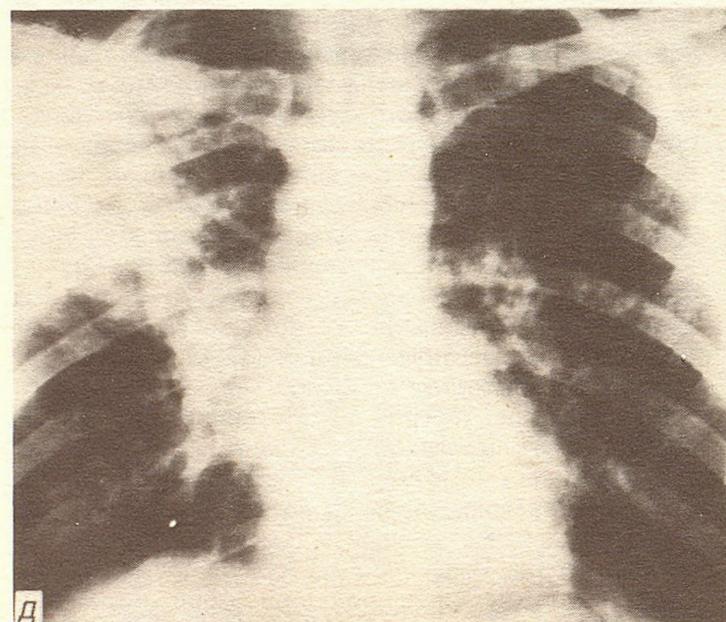
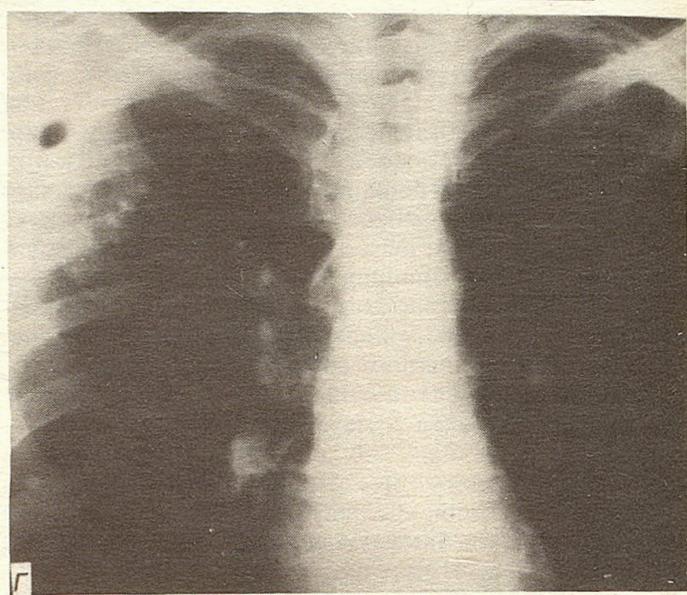
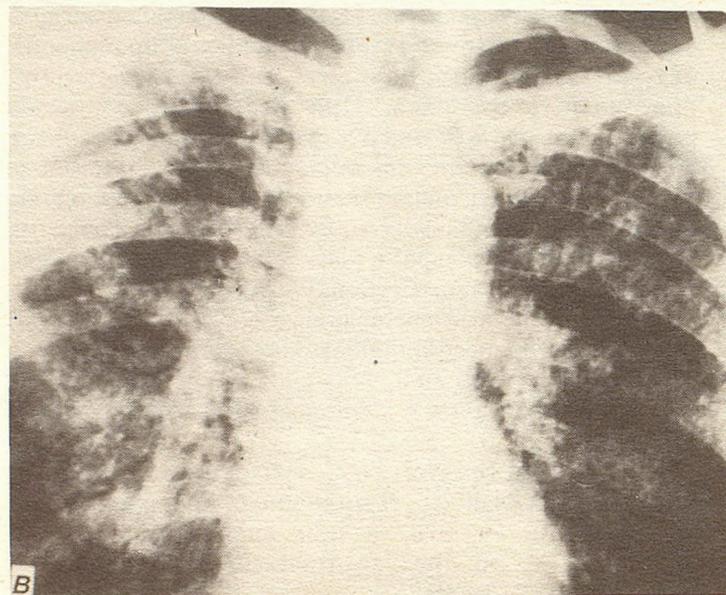
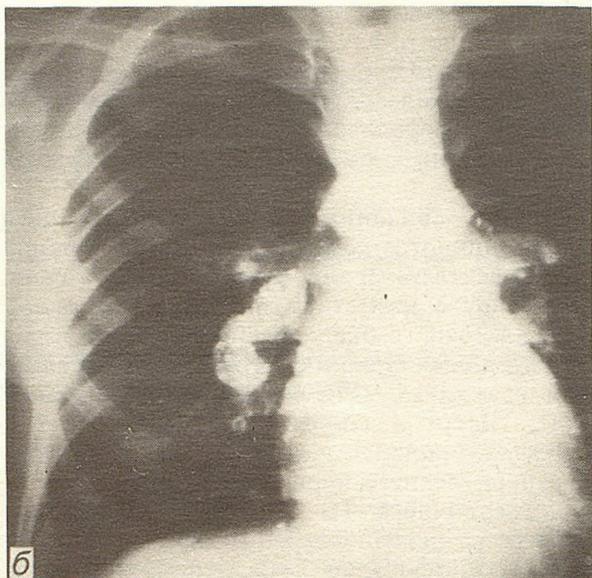
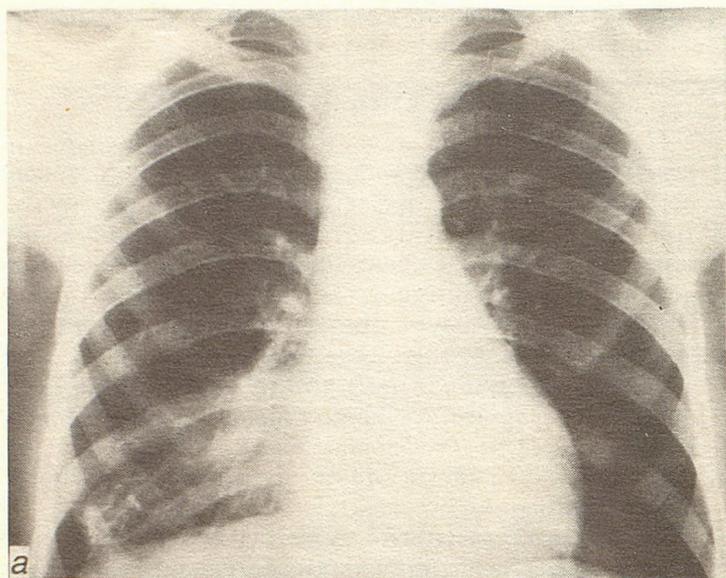
Б. Гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких встречается в остром и хроническом вариантах. При первом из них в легких, особенно в верхних отделах, на фоне проявлений острой эмфиземы находят множество мелких просовидных бугорков. При вторичном — очаги разнотипны, часть из них рубцуется. Процесс отличает кортикоплевральная локализация, симметричность поражений, продуктивная тканевая реакция, возможное наличие так называемых «очковых» каверн, развитие сетчатого пневмосклероза, эмфиземы, легочного сердца, наличие внелегочного туберкулезного очага.

Нераспознанные и нелеченные формы хронического гематогенного (диссеминированного) туберкулеза через фазу инфильтративной вспышки с распадом могут трансформироваться в кавернозные формы туберкулеза.

Шифруется гематогенный туберкулез по МКБ IX при генерализованных и милиарных поражениях как «милиарный» — 018, а при вариантах органной патологии — по предусмотренным для этих форм рубрикам (013—018).

Острые формы диссеминированного ТБ легких характеризуют: лихорадка, резко выраженная интоксикация — при «тифозном» варианте и дыхательная недостаточность в сочетании с интоксикацией — при «дыхательном» варианте. Крупноочаговые процессы сопровождаются кашлем, одышкой, порой кровохарканьем, выслушиваются сухие и влажные хрипы. В мокроте частая находка — микобактерии. Рентгенологически (рис. 1, в) диссеминацию отличает наличие множественных очаговых теней, одинаковых по величине и интенсивности; при переходе процесса в лобулярную казеозную пневмонию крупные очаговые тени имеют размытые контуры («снежная буря»).

Хроническое течение гематогенного ТБ легких протекает без выраженных клинических проявлений «волнообразно» — со сменой обострения и затихания, могут быть кровохарканья, кровотечения, развивается дыхательная недостаточность. В мокроте выявляются микобактерии. Выражены туберкулиновые пробы. Рентгенологически в большей мере поражены верхушечные отделы легких. Легочные очаги преимущественно мелкие, слабой интенсивности, с размытыми контурами, часть очагов плотная. Определяются пневмосклероз и эмфизема.



Продолжение рисунка на странице 89.

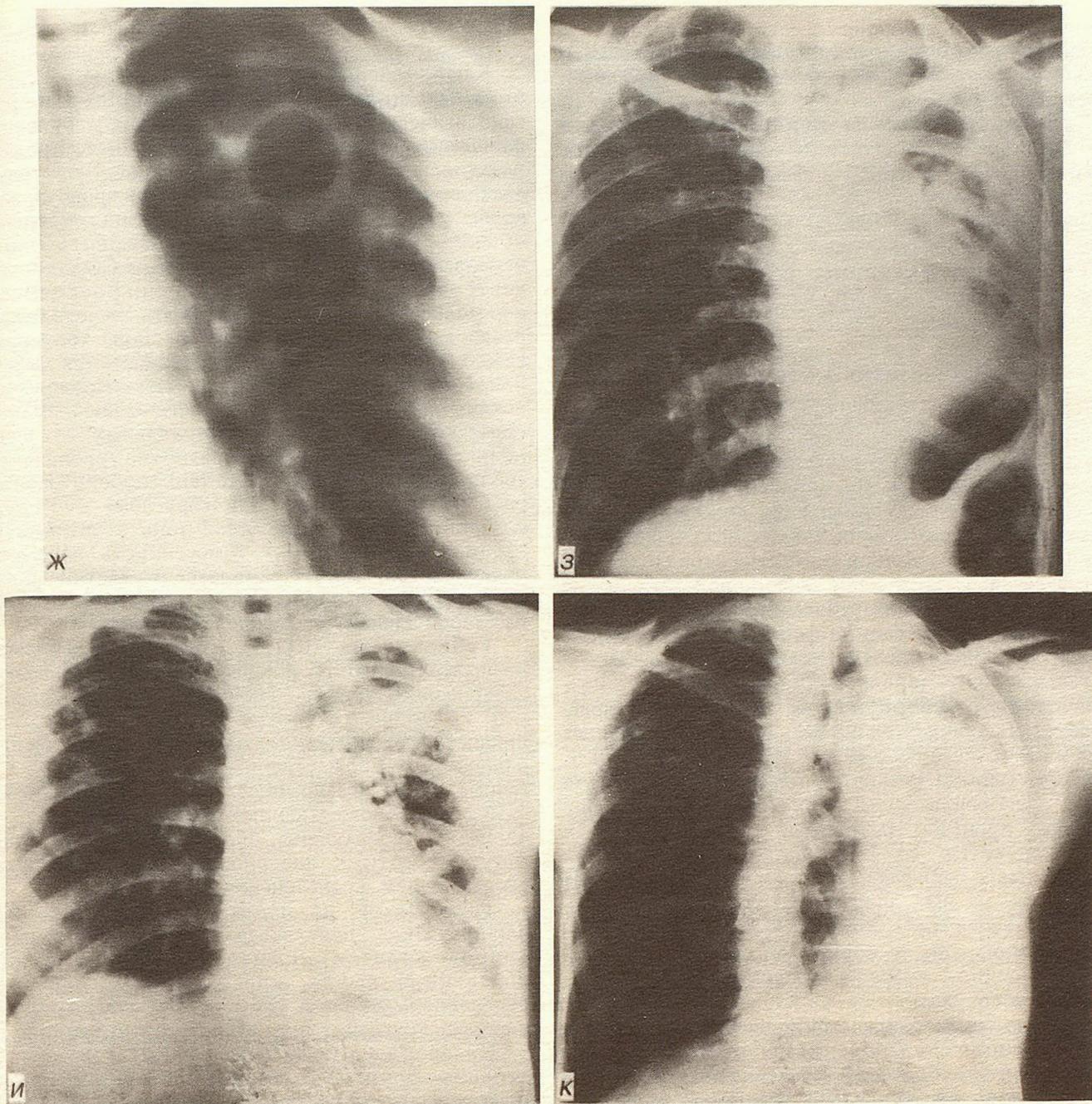


Рис. 1. Рентгенологическая характеристика форм легочного туберкулеза.

а — первичный туберкулезный комплекс; *б* — туберкулезный бронхоаденит (фаза кальцификации); *в* — диссеминированный туберкулез легких — картина «снежной бури»; *г* — очаговый туберкулез; прикорневые кальцинаты; *д* — «инфильтративный» туберкулез — казеозный лобит с распадом; *е* — туберкулема; *ж* — фиброзно-кавернозный туберкулез с бронхогенной диссеминацией; *з* — фиброзно-кавернозный туберкулез с казеозной пневмонией; *и* — фиброзно-кавернозный туберкулез с цирротической деформацией левого легкого; *к* — посттуберкулезный пневмоцирроз.

В. Гематогенный туберкулез с преимущественно внелегочными поражениями.

Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы. (013.0, 013.1 и 320.4). Выделяют три основные формы менингита — базиллярный, менингоэнцефалит, спинальный. Солитерные туберкулезные очаги в различных отделах головного мозга обозначаются как туберкулемы. Наиболее тяжелое осложнение менингита — гидроцефалия.

Туберкулез костей и суставов (015). Наиболее частые локализации процесса — поражение тел позвонков (туберкулезный спондилит), эпифизы костей, образующих коленный (гонит) и тазобедренный (коксит) суставы. Осложнения ТБ костно-суставной системы: деформация, спинальные расстройства,

развитие свищей, абсцессов, амилоидоза, а в исходе заболевания — артрозы и пр.

Туберкулез мочеполовых органов (016). В зависимости от тяжести и распространенности заболевания с поражением мочевой системы (016—015) различают варианты — от милиарного до кавернозного, вплоть до тотального разрушения почки, с поражением мочеточника, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала. К посттуберкулезным изменениям относят неспецифический пиелонефрит, нефросклероз, гидронефроз, гидрокаликоз, рубцовые изменения мочевого пузыря («микроцистит»), стриктуры мочевыводящих путей.

Туберкулез мужских половых органов (016.2, 016.3) протекает, как правило, в очаговом и кавернозном

вариантах.

Туберкулез женских половых органов (016.4) связан чаще всего с поражением маточных труб, эндо- и метроэндометрия.

Туберкулез кожи и подкожной клетчатки (017.0) больного генетически связан с периодом первичной туберкулезной инфекции, и группировка форм его достаточно громоздка.

Туберкулез глаз (017.3) включает «параспецифические» и специфические поражения.

Туберкулез брюшины (014) осложняет ТБ органов брюшной полости, имеет экссудативную и слипчивую формы.

III. ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Вторичный туберкулез, реинфекционный, развивается обычно у взрослого человека, ранее перенесшего первичную инфекцию. Длительное время ограничивается легкими, прогрессируя главным образом по контакту (бронхи, кишечник) при пассаже содержащей микобактерии туберкулеза мокроты. В отношении происхождения легочных очагов вторичного ТБ отдается предпочтение эндогенной теории: на основе очагов отсевов периода первичной инфекции при реверсии в патогенные формы персистирующих L-форм микобактерий ТБ. Различают семь взаимосвязанных форм вторичного ТБ.

Очаговый туберкулез легких (011.1) характеризуется наличием одиночных или множественных очагов различного генеза, давности и активности. К очаговым формам относятся мягко-очаговый (в том числе очаг реинфекции Абрикосова) и фиброзно-очаговые процессы размерами не более 1 см и протяженностью до 2 сегментов. Значительная выраженность перифокальных изменений заставляет определять их как инфильтративный туберкулез. Очаговый туберкулез может быть как самостоятельной формой, так и вариантом заживления инфильтративного, фиброзно-кавернозного и гематогенного туберкулеза.

Недавно возникшие («мягко-очаговые») процессы в течение определенного периода обычно малосимптомны. Однако в фазу инфильтрации, вне зависимости от давности процесса в целом, наблюдаются симптомы интоксикации, моноцитоз, лимфоцитоз, иногда лимфопения, ускорение СОЭ. Выявление бациллярности (она маркер распада) нередко требует посева промывных вод бронхов или желудка. На рентгенограммах (рис. 1, з) видны округло-пятнистые тени в виде групп, на ограниченном участке. Проведение томографии — условие для обнаружения ранних проявлений распада. Давность процесса определяет усиление плотности очагов, включающие в них извести, появление фиброзной тяжистости, участков гиперпневмоторакса.

Инфильтративный туберкулез (011.0) развивается как следствие прогрессирования мягко- и фиброзноочагового туберкулеза. Перифокальные экссудативные изменения при этом выходят за пределы дольки или сегмента. Объем же казеозных изменений незначителен. Так возникает очаг — инфильтрат Ассмана—Редекера. Клинически как варианты инфильтративного ТБ выделяют инфильтраты — лобулярные, округлые, облаковидные, лобиты, перициссуриты.

Прогрессирование и распад очагов инфильтрата ведет к переходу в казеозную пневмонию и кавернозный ТБ.

Клиническое течение инфильтративного ТБ у 1/3 больных инаперцептно и выявляется рентгенологически. Заболевание симулирует неспецифические воспалительные легочные процессы различной этиологии. При общем удовлетворительном состоянии больного может отмечаться кровохарканье, кровотечение. Появляется невысокий лейкоцитоз, обычно без левого палочкоядерного сдвига нейтрофилов, лимфопения, ускорение СОЭ. Развитие деструкции сопровождается микроскопически определяемым бактериовыделением. У части больных развиваются симптомы интоксикации, температура (до 38°C). В зоне инфильтрата ослабляется дыхание, появляется притупление, распад сопровождается появлением хрипов. Рентгенологические изменения определяют характер инфильтративных изменений, появление эндобронхита, развитие распада: при «облаковидном» инфильтрате тень слабоинтенсивна с размытыми контурами; при «круглом» — округлая слабоинтенсивная гомогенная тень с четкими контурами; при «лобитах» гомогенность затемнения утрачивается, могут намечаться участки распада (рис. 1, д); при «перициссурите» четкость тени с одной из сторон зависит от междолевой щели.

Туберкулема (011.8) генетически связана с инфильтративным ТБ, но может быть формой эволюции кавернозного процесса. Наиболее частая локализация I, II, VI легочные сегменты. К туберкулемам относят инкапсулированные казеозные очаги (по числу — одиночные и множественные, по структуре — гомогенные, слоистые, конгломеративные), диаметром более 1—1,5 см. Множественные крупные (свыше 4 см в диаметре) туберкулемы, прогрессируя и распадаясь, могут перейти в кавернозный ТБ, осложниться обсеменением, кровотечением.

Туберкулемы на протяжении ряда лет могут клинически не проявляться. Обострение туберкулем сопровождается симптомами интоксикации, появлением кашля, кровохарканья, небольшим отделением мокроты. Рентгенологически типично наличие округлой тени с четкими контурами (рис. 1, е).

Казеозная пневмония (011.6) как самостоятельная форма ТБ легких обычно связана с прогрессированием инфильтративного ТБ, при условии преобладания на фоне перифокальных изменений казеификации. Казеозно-пневмонические очаги по величине занимают от ацинуса — до доли (последнее нередко на фоне лобита). Казеозная пневмония может также осложнить терминальный период любой формы туберкулеза.

Казеозная пневмония протекает с острой клинической симптоматикой, сходной с проявлениями бронхопневмонии, крупозной пневмонии, малярии и др., сопровождается высокой температурой, обильным потом, кашлем, отделением гнойной мокроты, болями в груди, одышкой, цианозом губ, акроцианозом, выделением микобактерий. Выслушиваются звучные влажные хрипы, отмечается лейкоцитоз, эозинофилия, палочкоядерный сдвиг, достигающий 20%, лимфопения, СОЭ — до 60 мм/час, в белковых фракциях α_2 - и γ -гиперглобулинемия. Казеозную пневмонию часто сопровождает анергия. Рентгенологически множественные крупные участки гомогенного затемнения, часто симметричные, нередко лобарные; появление на этом фоне участков просветления документирует распад.

Согласно МКБ IX туберкулезные пневмонии (казеозная, соответственно, не является исключением) подлежат шифровке по специальной подрубке — 011.6 и их не следует относить к инфильтративным формам ТБ (011.0).

Кавернозный туберкулез (011.2) — образование полости распада и каверны из очага инфильтрата, очага типа туберкулемы (с предсуществовавшей капсулой) и на фоне прогрессирующих диссеминированных поражений. Формирование каверны — качественно новый этап заболевания в связи с массивным бактериовыделением и опасностью бронхогенного обсеменения легких. Клинически, совершенно необоснованно, «кавернозным» процесс считается при условии «сформировавшейся» каверны, без перифокального воспаления, выраженных фиброзных изменений и распространенных свежих очагов отсева. Таким образом, отнеся практически все полости деструкции к «фазе распада», фтизиатры искусственно увеличили группу инфильтративных поражений, относящихся к тому же к ранним и «своевременно выявленным» процессам. Как показывает статистический анализ структуры летальных исходов от туберкулеза, при этом не только искажено, но и по существу изъято из употребления клинико-анатомическое понятие о кавернозном процессе.

Клинически формирование каверны чаще всего сопровождается достаточно бурным течением заболевания, как это имеет место при прогрессирующем инфильтративном ТБ и казеозной пневмонии. В дальнейшем заболевание проявляется периодическими вспышками с синдромом интоксикации (температура, слабость). При обострении появляется кашель, выделяется мокрота, бывают кровохарканья. Бактериовыделение постоянно. Аускультация позволяет выслушать над каверной влажные хрипы, при больших размерах полости определяется бронхиальное дыхание. Бронхоскопически находят специфические и неспецифические изменения бронхов. Рентгенологическая характеристика каверны требует выполнения прямого, бокового и томографического исследований.

Фиброзно-кавернозный туберкулез (011.2) возникает из кавернозного ТБ при хронизации процесса. Его характеризует наличие «фиброзной» каверны и выраженного фиброза в окружающей легочной ткани. В легких выявляется наличие очагов бронхогенной диссеминации, пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы. Изменения могут быть двусторонними, каверны — множественными, различной давности. Бактериальная флора у таких больных смешанная, с широким спектром резистентности к лекарственным препаратам. Наиболее частые осложнения — кровотечение, казеозная пневмония как одно из выражений прогрессирования процесса, легочное сердце, амилоидоз. С клинических позиций выделяют три варианта течения фиброзно-кавернозного ТБ: ограниченный и относительно стабильный, прогрессирующий и с наличием осложнений (также прогрессирующий). Для первого из указанных процессов характерно длительное отсутствие проявлений обострения, а порой и бактериовыделения. Прогрессирующее течение фиброзно-кавернозного ТБ протекает с достаточно частой сменой обострения и ремиссии. Во время обострения — с интоксикацией, кровохарканьем, болями в груди, одышкой, с эндобронхитом, возможным гнойным плевритом, присоединением казеозной пневмонии. При осложненном варианте фиброзно-кавернозного ТБ клиническое течение носит волнообразный характер.

В проявлениях болезни доминирует развитие легочно-сердечной недостаточности. Типичны повторные легочные кровотечения. Нередок амилоидоз, как правило, с развитием хронической почечной недостаточности. При хроническом характере течения легочной деструкции появляются очаги бронхогенной диссеминации, прогрессируют пневмосклероз, эмфизема, формируются бронхоэктазы. Наблюдается *habitus phthisicus*. Отделение мокроты большее, чем при бронхоэктатической болезни. Аускультативная картина достаточно пестрая. Над кавернами прослушиваются крупнопузырчатые звонкие влажные хрипы, при гигантских (свыше 6 см) кавернах определяется амфорическое дыхание.

На рентгенограммах (рис. 1, ж, з, и) обнаруживаются каверны с инфильтративными и пневмоническими изменениями в перикавернозной зоне с очагами отсева, распространенные фиброзные изменения, плевральные сращения, ограничение подвижности диафрагмы, смещение органов средостения в сторону локализации каверн, изменение конфигурации грудной клетки и пр.

Цирротический туберкулез легких (011.4) развивается на основе фиброзно-кавернозного, хронического гематогенного, реже — инфильтративно-пневмонического ТБ и поражений плевры. Характеризуется мощным развитием соединительной ткани, наличием бронхоэктазов, эмфиземы, плевральных сращений. Сохраняется активность туберкулезного процесса (деформированные, щелевидные каверны, очаговые изменения). Цирротический ТБ может быть односторонним и двусторонним, тотальным и ограниченным (сегментарным, лобарным). Наиболее тяжелая форма цирротического ТБ, так называемое «разрушенное легкое», кавернозно-цирротического, поликавернозно-цирротического или апневматозно-цирротического типа. Основные осложнения: легочно-сердечная недостаточность, амилоидоз (в том числе с нарастающей хронической почечной недостаточностью). От цирротического ТБ легких следует отличать циррозы легких как остаточные посттуберкулезные изменения после клинического излечения при утрате проявлений активности специфического воспаления.

Клиническая картина связана с объемом структурных легочных изменений, степенью функциональных нарушений. Так, процесс может протекать со скудной симптоматикой, нарастающими по интенсивности кашлем и мокротоотделением, кровохарканьем, одышкой, симптомами интоксикации, скудным бактериовыделением. Обострения сопровождаются повышением температуры, умеренный лейкоцитоз, гипохромная анемия, увеличение СОЭ. В числе осложнений — амилоидоз. Рентгенологически находят затемнение с ячеистыми просветлениями (бронхоэктазы, эмфизема), определяются плевральные наслоения и деформация грудной клетки. Тени крупных сосудов в нижних отделах приобретает вертикальное направление («ветви плачущей ивы»), корни легких подтянуты кверху, тень сердца сжата, вытянута.

Туберкулезный плеврит (012.0) чаще всего сочетается с первичным туберкулезным комплексом, бронхоаденитом, гематогенными, инфильтративными, кавернозными формами ТБ. Плеврит как манифестация первичной туберкулезной инфекции может сопровождаться наличием фликтен, узловатой эритемы, полиартрита, ТБ периферических лимфатических узлов, туберкулезного полисерозита, характерного для хронически текущего первичного туберкулеза. Экссудат по характеру может быть серозным, серозно-

фиброзным, фибринозным, геморрагическим, серозно-геморрагическим, гнойным, холистериновым. Наряду с экссудатом в плевре возможно проявление диссеминации разнотипных очагов. ТБ плевры с гнойным экссудатом — эмпиема — может быть обусловлена спонтанным пневмотораксом, прорывом в плевральную полость каверны и образованием бронхоплеврального свища (в т.ч. после оперативного вмешательства на легких). При затяжном течении ТБ плевры процесс усугубляется развитием фибротракса с деформацией грудной клетки.

Клинические проявления туберкулезного плеврита зависят от условий его возникновения, объема и характера экссудата (необходимо проведение пункции), локализации. В течении плеврита выделяют три стадии: нарастания клинических проявлений и накопления экссудата, стабилизации, резорбции. При самой частой форме плеврита (экссудативной) экссудат может быть лимфоцитарным, эозинофильным (до 20%), нейтрофильным (свыше 20% клеточного состава). Процесс протекает с высокой температурой, болями в грудной клетке, сухим кашлем, тахикардией, одышкой. При эмпиеме как наиболее тяжелой форме специфического плеврита имеет место тяжелая интоксикация, кашель, боли в боку, одышка, может появиться бронхиальный свищ. Высоких цифр (40—60 мм/час) достигает СОЭ, выражены лимфопения, лейкоцитоз. Наблюдается и «холодное» течение процесса. Рентгенологическое исследование характеризует локализацию и объем выпота, выявляет коллабирование легкого, наличие бронхоплевральных свищей, пневмоторакс.

Отдаленные последствия туберкулеза (137) — «остаточные» изменения после клинически излеченного, потерявшего активность процесса в результате химиотерапии, хирургических вмешательств или спонтанно. Обычно это различной протяженности фиброзные изменения, содержащие так называемый «туберкулезный архив». К отдаленным последствиям туберкулеза органов дыхания, например, относят рубцы на месте заживших каверн, фиброзно-очаговые буллезные изменения, кальцинаты в лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз (рис.1,к), бронхоэктазы и состояние после оперативных вмешательств.

Завершая краткую характеристику основных клинико-анатомических форм ТБ, следует остановиться на том, что новые методы терапии ТБ обусловили появление самостоятельной (в ранге нозологических форм) группы осложнений, обозначенной в МКБ IX как «Осложнения, вызванные хирургическим и терапевтическим вмешательством (см. рубрики 996—999, Е 870—979, Е 990—949 и др.)». Среди них заслуживают упоминания неблагоприятные реакции на введение медикаментозных средств — анафилактический шок, сывороточные и трансфузионные реакции и др.

Структура диагноза ТБ в соответствии с приведенной классификацией требует определения его клинической формы (только одной при ТБ органов дыхания), указания локализации, фазы процесса, наличия/отсутствия бактериовыделения (БК₊, БК₋; последнее касается только клинического диагноза). При прогрессировании ТБ или выздоровлении форма, фаза процесса, как и сведения о бактериовыделении, могут меняться. Ниже приводятся примеры диагнозов ведущих форм ТБ легких.

1. Первичный туберкулез (фаза прогрессирования): первичный аффект в VIII сегменте правого легкого, казеозный лимфоаденит бронхопульмональных, бифуркационных и паратрахеальных лимфатических узлов.

Базиллярный лептоменингит, гидроцефалия и отек головного мозга. Милиарные очаги в легких, печени, селезенке, почках.

2. Хронический гематогенно-диссеминированный туберкулез (фаза прогрессирования): множественные милиарные, ацинозные и казеозные легочные очаги. Очагово-деструктивный эпидидимит.

Легочное сердце (масса, ЖИ). Амилоидоз печени и почек. Уремия.

3. Отравление алкоголем (содержание алкоголя в сыворотке крови). Инфильтративный туберкулез 3 сегмента правого легкого с переходом в кавернозную форму. Истощение. (Необходимо указать, что инфильтративный ТБ, как и очаговый, не должен быть причиной смерти).

4. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких (фаза прогрессирования): поликаверноз правого легкого, гигантская плотностенная каверна левого легкого, ацинозные и сливные лобулярные очаги казеозной пневмонии в базальных легочных сегментах, облитерация плевральных полостей. Язвенный туберкулез плеоцекальной области.

Легочное сердце (масса, ЖИ). Сахарный диабет. Истощение.

5. Отдаленные последствия туберкулеза органов дыхания: посттуберкулезный пневмосклероз и мелкие кальцифицированные очажки в исходе диссеминированного туберкулеза, эмфизема, нижнедолевые бронхоэктазы.

Легочное сердце (масса, ЖИ). Гидроторакс, гидроперикард, анасарка.

Эпидемиологическая концепция 50-х годов о возможности глобальной ликвидации ТБ как распространенного заболевания на современном этапе не нашла подтверждения. Сохраняется и увеличивается высокий уровень инфицированности населения, растет заболеваемость и смертность, появляются новые «группы риска». Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные с деструктивным легочным процессом и бактериовыделением. Все это требует самого активного решения вопросов профилактики заболевания, его своевременного выявления и лечения, а также постоянного эпидемиологического контроля. Напряженность сложившейся по ТБ ситуации обуславливает необходимость повышения уровня знаний об основных изложенных выше клинико-анатомических формах ТБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов А.И. Аллергия и вопросы патологии. — М., 1963. — С.281—286.
2. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. — М., 1948.
3. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. — М., 1986.
4. Хоменко А.Г. Клиническая классификация туберкулеза // Туберкулез органов дыхания / Под ред. А.Г.Хоменко. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1988. — С.194—206.
5. Albrecht E. Zur Klinischen Einteilung der tuberkulose Prozesse in der Lunden // Frankf.Z.Pathol. — 1907. — Bd 1. — S.361—370.
6. Aschoff L. Zur Nomenklatur der Phthise // Z.Tuberk. — 1917. — Bd 27. — S.28.
7. Gerhard Цит.по Хоменко А.Г. — С.194.
8. Laennec Цит. по Huebschmann P.Pathologische Anatomie der Tuberkulose. — Berlin: Springer-Verlag, 1928. — S.58.
9. Панке К.Е. Первичный аффект, вторичный и третичный периоды туберкулеза легких. — М.: Наркомздрав, 1928.
10. Turban K. Einheitliche Untersuchungs-nomenklatur und einheitliche Klassifikation der Lungentuberkulose als Grundlage internationaler Verständigung // Internationales Tuberkulosekonferenz. — Berlin, 1902. — S.118—119.

Поступила 24.05.93.

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФ. В.П.СИЛЬВЕСТРОВА



11 сентября 1993 года исполнилось 70 лет со дня рождения доктора медицинских наук профессора Владимира Петровича Сильвестрова — одного из ведущих терапевтов-пульмонологов страны.

Высшее медицинское образование Владимир Петрович получил в Ленинграде в Военно-медицинской Академии, которую окончил в 1948 году с золотой медалью.

После окончания адъюнктуры и защиты кандидатской диссертации в 1953 году В. П. Сильвестров был оставлен для преподавательской работы на кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской Академии. В 1962—1965 гг. Владимир Петрович был главным терапевтом Южной группы войск, затем возвратился в Военно-медицинскую Академию. Работа в клинике Н.С.Молчанова на долгие годы определила научные и врачебные интересы В.П.Сильвестрова. В 1972 году он назначается заместителем начальника кафедры терапии для усовершенствования врачей Военно-медицинской Академии, осуществляет подготовку специалистов для лечебных учреждений армии, щедро делится со своими учениками опытом клинической, педагогической и научно-исследовательской работы.

В марте 1976 года Владимир Петрович переводится в Правительственный медицинский центр, где работает и по настоящее время.

Профессор В.П.Сильвестров является одним из основателей современной отечественной пульмонологии. Он создал новые научные направления: разработка проблемы затяжного разрешения воспалительных процессов легких, иммунокорригирующая терапия заболеваний органов дыхания, немедикаментозные воздействия для устранения бронхообструктивного синдрома, применение импульсной гелиево-кислородной гипоксии для лечения ряда болезней, в том числе и бронхолегочной системы.

На протяжении ряда лет В.П.Сильвестров настойчиво изучает этиологию, патогенез и методы лечения затяжных воспалительных заболеваний легких. Результатом его работ явилась монография «Затянувшиеся пневмонии и их лечение», вышедшая в 1968 году и ставшая первым в отечественной и зарубежной литературе обобщающим клиническим исследованием по этому вопросу. Книга выдержала четыре издания, последнее из которых вышло в 1986 году под названием «Затяжные пневмонии».

Владимир Петрович один из первых начал разработку основных принципов реабилитации больных острой пневмонией в стационаре, санатории и поликлинике, что позволило значительно сократить переход заболевания в хронические формы.

Одним из наиболее значительных этапов работы профессора В.П.Сильвестрова является большой комплекс исследований, связанных с изучением иммунологических нарушений у больных с патологией органов дыхания, и разработка методов их коррекции. По сути дела автором впервые получены первостепенной важности результаты, не только вскрывающие механизмы изменений иммунной системы при заболеваниях органов дыхания, но и позволившие разработать новые подходы в их лечении. Впервые выяснены основные звенья патогенеза, иммунных перестроек при легочных заболеваниях и их изменения под влиянием лечебных мероприятий.

Под руководством В.П.Сильвестрова проводится изучение легочной гипертензии и легочного сердца. Предложено выделение функциональных классов легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом, что имеет существенное значение для предупреждения развития декомпенсированного легочного сердца.

Заслуживают внимания исследования В.П.Сильвестрова и сотрудников кислородного режима тканей у человека в норме и при гипоксии, возникающей у больных воспалением легких и острым инфарктом миокарда. Показано насколько эти заболевания влияют на изменение кислородного гомеостаза, вызванного нарушением вентиляции, кровообращения и микроциркуляции.

В.П.Сильвестровым получены весьма важные для науки данные при изучении других форм патологии человека: артериальной гипотонии, гипертонической болезни у пожилых, аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы.

Результаты изучения сосудистых рефлексов и изменений гемодинамических показателей позволили подойти к расшифровке некоторых сторон патогенеза артериальной гипотонии. Практические рекомендации работы используются при проведении лечебных и профилактических мероприятий и при экспертной оценке у некоторых категорий военнослужащих.

Перу В.П.Сильвестрова принадлежит более 350 работ в различных разделах внутренней медицины,

что характеризует его как ученого широкого профиля. Владимир Петрович является академиком Международной академии информатизации, лауреатом премии Совета Министров СССР, автором ряда монографий, статей в медицинской энциклопедии, редактором научных сборников. Под руководством В.П.Сильвестрова выполнены 36 кандидатских и докторских диссертаций.

Глубокие профессиональные знания, неизменная доброжелательность и внимание к окружающим снискали Владимиру Петровичу уважение сотрудников, которым он передает свой клинический опыт, навыки в научно-практической работе.

Поздравляя Владимира Петровича со славным юбилеем, желаем ему еще много лет сохранять крепкое здоровье, творческую активность, неиссякаемую энергию и душевную молодость.

Новое о лекарственных препаратах

НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ — ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ВВЕДЕНИЕ

Из всех поддающихся лечению заболеваний астма является единственным, заболеваемость которым и смертность от которого продолжает повсеместно расти, несмотря на появление новых и более совершенных лекарственных препаратов. Причины такого роста и распространения астмы не ясны, но очевидно, что в этом повинно растущее загрязнение окружающей среды как следствие роста промышленности и увеличения количества автомобилей. Недавно получены данные, позволяющие предположить, что некоторые противоастматические препараты, особенно ингаляционные бета-2-агонисты, также могут приводить к росту заболеваемости астмой и смертности от нее. Регулярное применение бета-2-агонистов в качестве средства для длительной поддерживающей терапии приводит к потере контроля над симптомами заболевания в противоположность терапевтическим схемам, в которых эти лекарственные средства используются только по мере необходимости. Значительное внимание было уделено изучению взаимосвязи между применением бета-2-агонистов и возникновением так называемых «эпидемий» бронхиальной астмы. Как явствует из результатов проведенных исследований, излишнее доверие к этой группе бронходилататоров сопряжено с повышенным риском летальных исходов и угрозы их наступления при астме. Являются ли бета-2-агонисты на самом деле причиной смерти при астме или нет остается вопросом спорным, однако нетрудно понять, что чрезмерное их употребление может скрывать истинную картину заболевания.

К настоящему времени установлено, что астма — это заболевание, характеризующееся воспалением дыхательных путей и повышенной реактивностью бронхов. В этой связи Международный Консенсус по проблемам диагностики и лечения астмы подчеркивает необходимость по возможности наиболее раннего применения противовоспалительных агентов для лечения астмы даже легкого течения. Это является залогом успешной терапии заболевания и важным шагом вперед на пути к широкомасштабному сокращению заболеваемости и смертности от астмы. Хромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды — вот немногие противовоспалительные препараты, доступные на сегодняшний день для применения в виде ингаляций. Хромогликат натрия и недокромил натрия не оказывают серьезных побочных эффектов, что делает эти средства приемлемыми для начальной регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы.

Хромогликат натрия был разработан и внедрен в клиническую практику более 20 лет назад. Хотя механизм его действия до сих пор точно неизвестен, его наиболее изученное свойство — это способность ингибировать дегрануляцию тучных клеток и таким образом предотвращать развитие бронхоконстрикции и последующую активацию клеток воспалительной реакции, таких как эозинофилы. Хромогликат натрия предотвращает развитие бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, а также раннюю и позднюю фазы астматической реакции при аллергенном воздействии. Он также подавляет развитие бронхиальной гиперреактивности (БГР), связанной с поздней астматической реакцией, а в клинической практике он уменьшает сезонную БГР у астматиков. Хромогликат натрия широко используется для лечения легких форм аллергической астмы в

основном у детей и лиц молодого возраста, однако это не исключает возможности его эффективного применения и у лиц более зрелого возраста.

Предметом данного обзора является недавно внедренный в клиническую практику противовоспалительный агент — недокромил натрия (Тайлед — зарегистрированная торговая марка фармацевтического отделения фирмы «Файсонс», Великобритания). Это новое химическое соединение представляет собой первое из серии соединений — пиранохинолинов, специально разработанных для лечения воспаления дыхательных путей, которое обычно имеет место при заболеваниях, характеризующихся наличием обратимой обструкции дыхательных путей, в том числе и при астме. Химически это соединение не похоже ни на одно из существующих противоастматических средств. Оно хорошо растворимо в воде и мало растворимо в жирах. Оно полностью диссоциирует на ионы при физиологическом значении pH. Эти свойства позволяют предположить, что его биологическая активность осуществляется через взаимодействие лекарства с неким, еще не идентифицированным рецептором на поверхности клетки. Недокромил натрия быстро абсорбируется пористыми тканями (например, легкими) и выводится в неизменном состоянии с мочой и желчью.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ НА МОДЕЛЯХ АСТМЫ

Недокромил натрия был широко изучен во многих клеточных системах *in vitro* и на животных моделях *in vivo*, имитирующих отдельные компоненты воспалительных процессов в дыхательных путях астматиков.

Значительное внимание было уделено роли эозинофилов в развитии астмы, т.к. именно эта клетка обладает способностью к высвобождению многих мощных медиаторов воспаления, и в ряде опытов показано, что количество активированных эозинофилов коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений заболевания. Недокромил натрия ингибирует высвобождение из эозинофилов как депонированных (гистамин), так и вновь синтезируемых медиаторов, таких как производные арахидоновой кислоты. Хемотаксический ответ эозинофилов на такие раздражители, как лейкотриен В₄ и ФАТ (фактор, активирующий тромбоциты), также блокируется недокромилом натрия. Эти свойства могут объяснить некоторые эффекты недокромила натрия *in vivo* на моделях клеточной инфильтрации и бронхиальной гиперреактивности.

Недокромил натрия ингибирует высвобождение депонированных и вновь синтезированных медиаторов из альвеолярных макрофагов, стимулированных анти-IgE-антителами, т.е. ингибирует реакцию, которая тоже может вносить известный вклад в аллергическое воспаление. Кроме того, недокромил натрия ингибирует высвобождение медиаторов из тучных клеток легкого человека после иммунологической активации. В число этих медиаторов входят простагландины, гистамин и цитокины. Возможно, цитокины как раз и обеспечивают развитие поздней астматической реакции в ответ на

провокацию антигеном и поддерживают хроническое воспаление при астме. Таким образом, ингибирующая активность недокромилла натрия объясняет его противовоспалительное действие при хронических состояниях.

Не существует моделей астмы на животных, целиком воспроизводящих астму человека, но на целом ряде моделей можно имитировать многие отдельные компоненты острого воспаления при астме. Так было показано, что недокромил натрия подавляет индуцированную антигеном и ядовитыми газами (двуокиси серы) инфильтрацию легких клетками, участвующими в воспалении, у некоторых видов животных, в том числе у овец, морских свинок и собак. Поздняя фаза астматической реакции и развитие БГР в этих моделях блокируются недокромиллом натрия. В экспериментальной модели астмы на овцах недокромил натрия, вводимый перед провокацией антигеном, ингибирует как раннюю астматическую реакцию, так и позднюю фазу ответа. Более существенно, что недокромил натрия подавляет позднюю фазу, если его вводит после наступления ранней фазы. Сходные результаты, полученные в условиях лабораторий клинической фармакологии, будут представлены далее. Способность этого препарата ингибировать позднюю астматическую реакцию в данной ситуации подразумевает, что он предотвращает поступление эозинофилов в легкие независимо от его действия на тучные клетки.

Предварительные клинические испытания недокромилла натрия показали его способность подавлять кашель у астматиков. Это свойство ранее уже было продемонстрировано на собаках, у которых кашель индуцировался ингаляцией аэрозоля лимонной кислоты. В этом эксперименте недокромил натрия вызывал существенную задержку времени появления первых кашлевых толчков, которая достоверно не отличалась от таковой при использовании кодеинфосфата (внутривенное введение за 20 минут до провокации). Эти результаты доказывают, что *in vivo* недокромил натрия действует и на нейрогенные механизмы.

Противовоспалительные свойства недокромилла натрия, обнаруженные в этих моделях астмы — либо на животных, либо на тканях человека *in vitro*, — приняты на вооружение большинством специалистов: как научными сотрудниками, так и медицинскими работниками. Значимость для клиники этой обширной научной программы становится очевидной при проведении испытаний в лаборатории клинической фармакологии.

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРОВОКАЦИОННЫХ ТЕСТАХ У ЧЕЛОВЕКА

Клинико-фармакологические эксперименты ясно демонстрируют, что недокромил натрия ингибирует бронхоспазм, вызванный физическими, химическими и нейрогенными провокациями, а также ингаляцией аллергенов. В этих экспериментах оценивалось действие разовой дозы недокромилла натрия (две ингаляции по 2 мг из дозированного ингалятора) на группе добровольцев в фазе ремиссии заболевания. Недокромил натрия предотвращает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой или вдыханием холодного сухого воздуха. В одном из недавних экспериментов оценивалось действие недокромилла натрия у лиц, чувствительных одновременно к физической нагрузке и ко вдыханию холодного воздуха. У этих пациентов вдыхание холодного воздуха во время физической нагрузки приводило к дальнейшему ухудшению дыхательной функции, вызванному нагрузкой. Однократное введение одной дозы недокромилла натрия перед такой комбинированной провокацией оказывало значительное протективное действие. В ряде экспериментов исследовалось протективное действие недокромилла натрия при провокации аденозином — агентом, вызывающим бронхоспазм, возможно, посредством дегрануляции тучных клеток. По сравнению с протективным действием хромогликата натрия в этой ситуации недокромил натрия действовал значительно сильнее. Сходным образом недокромил натрия предотвращал ухудшение легочной функции, вызванное вдыханием двуокиси серы и аэрозоля метабисульфита натрия. Считается, что эти агенты индуцируют бронхоспазм за счет стимуляции нервных рефлексов. При провокациях данными агентами недокромил натрия оказался также значительно сильнее хромогликата натрия. Однократное введение недокромилла натрия незадолго до провокации аллергеном предотвращает как раннюю, так и позднюю астматические реакции, причем по меньшей мере он столь же эффективен, как и хромогликат натрия. Однако в отличие от хромогликата натрия недокромил натрия предотвращает развитие поздней фазы астматической реакции при его применении в период между ранней и поздней фазами. Данное исследование у человека проводилось по той же схеме, что и опыты на алергизированных овцах, и полученные результаты свидетельствуют о том, что недокромил

натрия ингибирует процесс миграции и активации клеток воспаления (таких, как эозинофилы), который происходит вслед за дегрануляцией тучных клеток.

В условиях лаборатории клинической фармакологии было показано, что в дополнение к ингибированию поздней астматической реакции недокромил натрия ингибирует развитие БГР на провокационные агенты, такие как метахолин и гистамин. Последнее обстоятельство имеет важное значение для уменьшения проявлений хронической БГР у астматиков.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ

Эффективность потенциального противоастматического лекарства в отношении различных провокационных тестов вовсе не подразумевает, что оно будет также эффективно при ежедневном лечении астмы. Это возможно установить лишь с помощью проведения программы клинических испытаний. Эффективность недокромилла натрия при лечении пациентов с астмой была установлена в целом ряде различных клинических испытаний с использованием плацебо в качестве контроля. Эффективность недокромилла натрия неразрывно связана с его противовоспалительными свойствами. Так, лечение недокромиллом натрия приводит к дополнительному увеличению пикового потока выдоха (ППВ) по сравнению с достигнутым на фоне применения бронходилататоров. Под его влиянием уменьшается БГР к ряду провоцирующих стимулов, а также выраженность суточных колебаний ППВ, часто используемых в качестве маркера БГР.

Недавно опубликованный итоговый анализ клинических испытаний показал, что наилучший клинический эффект при использовании недокромилла натрия в виде ежедневных четырехразовых ингаляций отмечается у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания, получающих лишь ингаляционные или пероральные бронхорасширяющие препараты. Эти данные находятся в полном соответствии с недавно опубликованным докладом по Международному Консенсусу по проблемам диагностики и лечения астмы. В нем, в частности, рекомендуется подключать к лечению недокромил натрия в тех случаях, когда применение ингаляционных бета-2-агонистов лишь по необходимости не обеспечивает адекватного контроля за симптомами бронхиальной астмы.

Однако определенные преимущества при добавлении к лечению ежедневных двух- или четырехразовых ингаляций недокромилла натрия отмечают и пациенты, получающие другие противоастматические препараты, в частности ингаляционные стероиды, вне зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы и начальной дозы стероидов.

При добавлении недокромилла натрия (дважды в день) к лечению теофилином *per os* отмечалось существенное улучшение симптомов астмы, утренних и вечерних значений ППВ, а также уменьшение потребности в ситуационном применении бета-2-агонистов. Последующая отмена теофилина приводила показатели эффективности лечения к исходному уровню (до момента назначения недокромилла натрия), что наглядно демонстрирует возможность замены поддерживающей терапии препаратами теофилина недокромиллом натрия. В аналогичном клиническом испытании, но с введением недокромилла натрия четыре раза в день, дополнительные преимущества при лечении данным препаратом сохранялись даже несмотря на полную отмену теофилина. Интересно, что в этом исследовании существенное улучшение всех симптомов было достигнуто в первые 3 дня испытаний «двойным слепым методом» после добавления недокромилла натрия к поддерживающей терапии бронходилататорами.

Эффективность недокромилла натрия при замене перорального теофилина обнадеживает. Побочные действия этого бронходилататора хорошо известны. Узкий терапевтический спектр теофилина требует тщательного мониторинга его содержания в сыворотке крови. Ввиду этого обстоятельства, а также благодаря появлению более совершенных противоастматических препаратов использование теофилина в современной клинической практике сокращается. Но несмотря на это, теофилины по-прежнему применяются в лечении «ночной» астмы, которая зачастую бывает рефрактерна к другим видам лечения. В одном из недавних исследований недокромилла натрия, посвященных этой проблеме, было установлено, что препарат достоверно уменьшал выраженность ночных проявлений бронхиальной астмы и чувства стеснения в груди по утрам, а также количество бета-2-агонистов, применяемых в ночные часы.

Два недавних исследования были посвящены сравнительному изучению недокромилла натрия и сальбутамола «двойным слепым методом» (оба препарата применялись 4 раза в сутки). В исследуемую

группу вошли пациенты с легким и среднетяжелым течением астмы, которые, по мнению клиницистов, не имели адекватного контроля за своим заболеванием. Добавление к терапии недокромила натрия приводило к ослаблению симптомов заболевания, улучшению дыхательной функции и уменьшению БГР. Терапия салбутамолом сопровождалась ухудшением вышеуказанных показателей. Результаты проведенных исследований лишней раз свидетельствуют о том, что больные, которым не помогают обычные дозы бета-агонистов, должны переводиться на противовоспалительную поддерживающую терапию, как рекомендовано в отчете о Международном Консенсусе по проблемам диагностики и лечения астмы.

Обладает ли недокромил натрия стероидсберегающим эффектом? Ответ на этот вопрос был получен в целом ряде исследований, в которых начальная доза ингалируемых кортикостероидов сокращалась либо до рандомизированного распределения больных по группам, либо уже непосредственно во время проведения двойного слепого периода испытаний. В первом исследовании дозу ингаляционного стероида, вводимого пациенту, ступенчато снижали на протяжении вводного периода исследования до появления симптоматики легкого обострения. Таким способом можно продемонстрировать эффективность исследуемого препарата у пациентов, адекватно контролируемых с помощью других лекарственных средств. В результате дозу ингаляционных стероидов удалось снизить в среднем на 330 мкг в день. Во время двойного слепого периода исследования показатели эффективности проводимого лечения в группе пациентов, получавших ежедневные четырехкратные ингаляции недокромила натрия, вернулись к исходным значениям (до момента снижения дозы ингаляционных стероидов). Во втором примере дозу ингаляционных стероидов начинали снижать спустя четыре недели после начала двойной слепой фазы исследования. В исходном периоде больные получали по меньшей мере 1000 мкг беклометазона в сутки. Несмотря на то, что между активным веществом и плацебо существовали лишь незначительные различия, максимальная эффективность недокромила натрия была отмечена в группе пациентов, получавших на момент исследования 2000 мкг беклометазона в сутки. У этих пациентов суточную дозу ингаляционных стероидов удалось снизить на 625 мкг.

Оставляя в стороне вопрос о целесообразности снижения дозы ингаляционных стероидов, подобного рода исследования служат мерилем терапевтической мощи недокромила натрия. Нужно или нет добиваться сокращения дозы ингалируемого стероида, но эти эксперименты обеспечивают выявление эффективности действия недокромила натрия. Дополнительные исследования показали, что применение недокромила натрия приводит к дальнейшему улучшению контроля за течением заболевания, что отмечается даже у пациентов, состояние которых, как полагают, полностью контролируется большими дозами ингаляционных стероидов. По-видимому, этот

факт отражает различие в механизмах действия этих групп препаратов и наводит на мысль о наличии дополнительных противовоспалительных свойств у этого препарата.

СРАВНЕНИЕ НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ С ХРОМОГЛИКАТОМ НАТРИЯ

В этой статье приведен краткий обзор данных, подтверждающих противовоспалительное действие недокромила натрия. В чем состоит его отличие по сравнению с ранее созданным хромогликатом натрия? Большинство доказательств, демонстрирующих различия между ними, были получены из экспериментов на моделях астмы, а именно: на клеточных системах *in vitro* и *ex vivo*, на животных *in vivo*, а также в клинико-фармакологических исследованиях. Согласно последним, имеющим наиболее важное значение для клиники, основное различие между ними заключается в способности недокромила натрия в большей степени оказывать протективное действие при неиммунологических провокациях, о чем уже говорилось выше. Хорошо известно, насколько трудна попытка разграничить в клинической ситуации терапию, проводимую двумя активными препаратами, тем более что в комплекс лечения больного входит множество различных препаратов, различна степень тяжести течения заболевания, а следовательно, и весьма проблематичен вопрос о возможности достижения улучшения в каждом конкретном случае.

Для решения хотя бы некоторых из этих проблем, возникающих при сравнительных испытаниях препаратов, было проведено одно исследование на группе астматиков, получавших лечение ингаляционными кортикостероидами и страдавших стероидной зависимостью. В течение вводного периода доза стероидного препарата была сокращена на 50%, что привело к ухудшению контроля над заболеванием. Все пациенты были разбиты по случайному признаку на три группы: одна получала недокромил натрия, другая — хромогликат натрия, третья — плацебо. Оба лекарственных препарата превосходили по активности плацебо, причем недокромил натрия по эффективности существенно превосходил хромогликат натрия.

Согласно современным международным рекомендациям, хромогликат натрия занимает прочные позиции в качестве препарата для начальной терапии астмы детского возраста, в то время как недокромил натрия, являющийся более мощным средством в отношении стимулов, приводящих к развитию хронического персистирующего воспаления дыхательных путей, как нельзя лучше подходит для начальной терапии всех форм бронхиальной астмы у взрослых. Все вышеприведенные доказательства четко определяют место этих препаратов в арсенале терапевтических средств для лечения бронхиальной астмы легкого и среднетяжелого течения, которые необходимо подключать как только ситуационно применяемые бета-2-агонисты перестают обеспечивать должный контроль за симптомами заболевания.

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



**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гвз мбХ, Вена
Представительство в Москве
З.Хорошевский пр-д, д.3

Телефон: 941 11 16, 941 29 93
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

**Boehringer
Ingelheim**



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

Телефон: 941 11 16, 941 29 9
Телефакс: 941 11 00
Телекс: 413828 бимоссу