

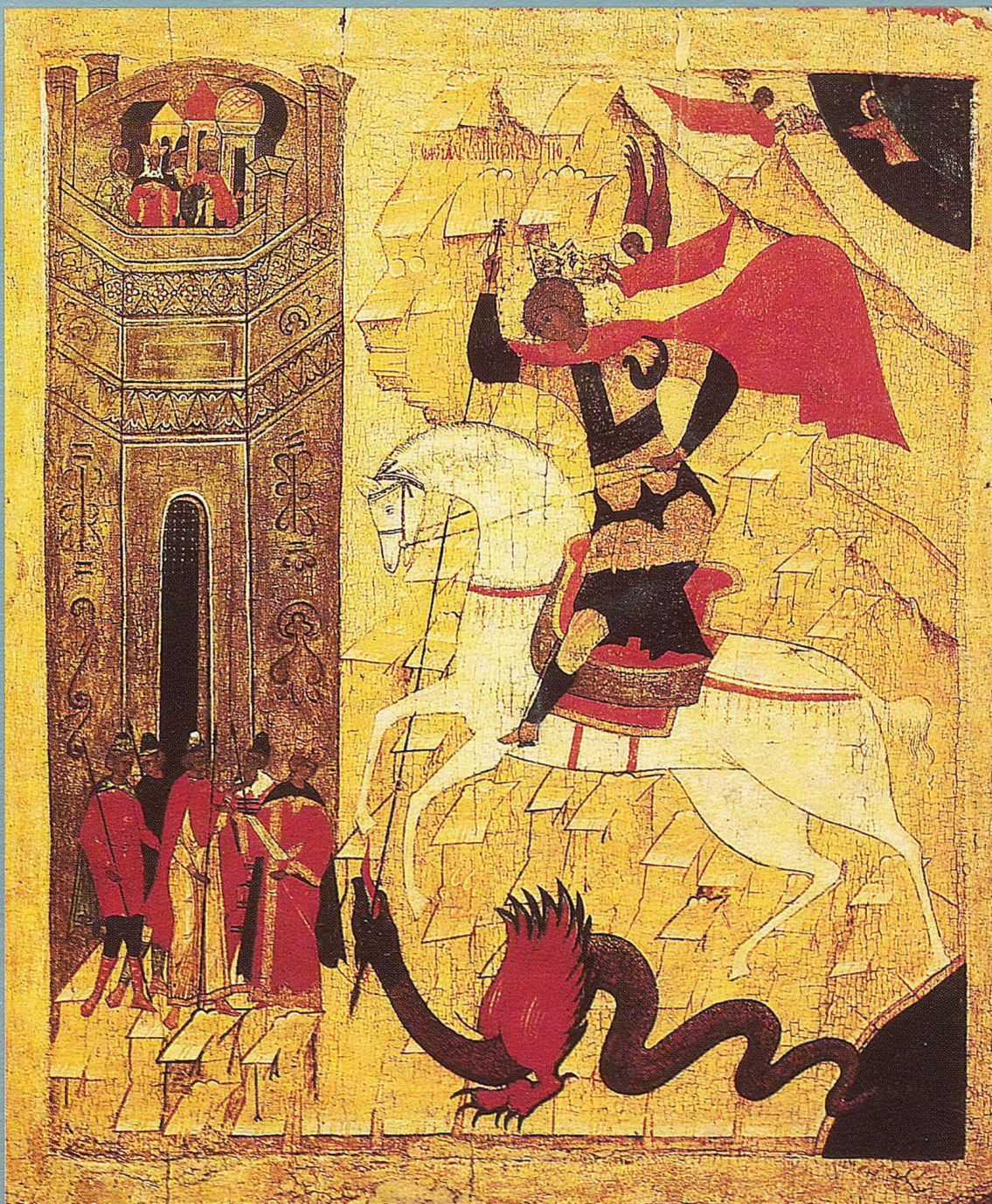
25.2.94

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

2'93

2
1748395



Современные критерии в лечении обструктивных заболеваний дыхательных путей

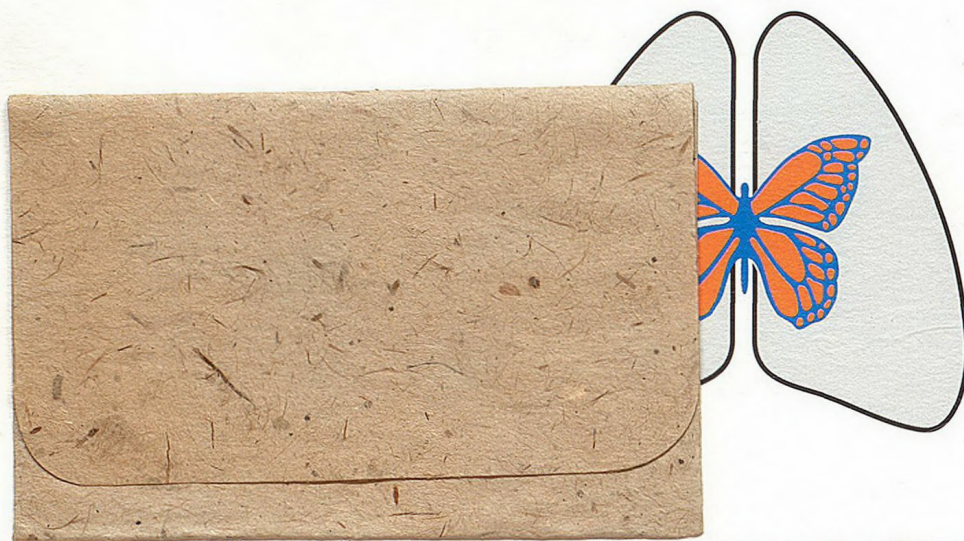
Ингалятивные стероиды должны применяться раньше и чаще, если пациенты с астматическими заболеваниями:

- регулярно ежедневно нуждаются в бронходилататорах
- страдают хроническими приступами чаще чем 2-4 раза в неделю

Мы рекомендуем
новый препарат фирмы Берингер Ингельхайм

Ингакорт®

флунизолид



Местный кортикостероид для ингалятивной терапии обструктивных заболеваний дыхательных путей

Дозированный аэрозоль **Ингакорт** содержит: 120 доз по 0,25 мг флунизолида
Обычная доза **Ингаорта** - **2 раза по 2 дозы** аэрозоля в день (утром и вечером)

Дальнейшая информация в следующем издании

**Boehringer
Ingelheim**



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

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

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



2'93

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А. Г. Чучалин — главный редактор
С. А. Булгаков, 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, 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), КИРИЛЛОВ М. М. (Саратов), КОРКИНА Л. Г. (Москва),
ЛУЦЕНКО М. Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д. Э. (Махачкала), НЕСТЕРОВСКИЙ Я. И.
(Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н. В. (Санкт-Петербург), РОМАНОВА Л. К.
(Москва), СЕДОВ К. Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л. Д. (Новосибирск), СИМБИР-
ЦЕВ С. А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г. И. (Владивосток),
ТРУБНИКОВ Г. В. (Барнаул), ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула), ШНИПАС П. А. (Каунас), ШУ-
ЛУТКО М. Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» (Германия)

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-22



Редактор И. В. Яшина
Корректор И. В. Яшина
Технический редактор Т. Н. Василейская

Художественный редактор П. П. Ефремов
С. П. Седулина

Сдано в набор 01.07.93. Подписано в печать 16.09.93. Формат 84×108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 10,08.
Усл. кр. отт. 16,80. Уч. изд. л. 11,99. Тираж 2000. Заказ 1122. Цена

Всероссийское научное общество пульмонологов
Ордена Трудового Красного Знамени
Чеховский полиграфический комбинат
Министерства печати и информации Российской Федерации
142300, г. Чехов Московской области

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовые статьи

- Путев Н. В. Совершенствование представлений об основных нозологических формах в пульмонологии за последние 25 лет 6
- Тыщевский В. И. Итоги и перспективы научно-организационной деятельности НИИ Пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург 11
- Левашев Ю. Н. Итоги научно-практической деятельности отдела хирургии и трансплантации легких за 25 лет 13

Оригинальные исследования

- Вишнякова Л. А. Роль пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний органов дыхательной системы 17
- Зубков М. Н. Комментарий к статье Вишняковой Л. А. «Роль пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний органов дыхательной системы» 20
- Лебедева Е. С., Данилов Л. Н., Еропкина Е. М., Сесь Т. П., Афиногенов Г. Е., Булычев А. Г. Состояние антимикробной защиты легких у крыс с токсическим легочным фиброзом 21
- Данилов Л. Н., Лебедева Е. С., Окунева Н. Е., Кожемякин А. Л. Влияние пептидов слизистой оболочки трахеи на развитие экспериментального фиброза легких 26
- Суйромиятнникова Н. В., Гончарова В. А. Значение нарушений негазообменных функций легких в развитии патологии 30
- Лисочкин Б. Г., Двораковская И. В., Варламов В. В. Морфологические проявления долевой и односторонней эмфиземы у взрослых 36
- Сесь Т. П., Орлова Г. П., Булычев А. Г., Дембо Е. М., Журавлев А. В., Бажанов А. А. Показатели иммунореактивности у больных гистиоцитозом Х 42
- Перлей В. Е., Дундук Н. Н. Функция межжелудочковой перегородки у пульмонологических больных 49
- Гембицкая Т. Е., Куприна Е. А., Желенина Л. А. Организация помощи больным муковисцидозом и результаты длительного диспансерного наблюдения 52
- Блинова Т. В. Взаимосвязь мутации дельта F508 с особенностями иммунореактивности у больных муковисцидозом 56
- Горбенко П. П., Страшнова О. В. Галотерапия в профилактике и лечении больных бронхиальной астмой 61
- Поляков В. В., Булычев А. Г., Журавлев А. В., Котенко Т. В., Орлова Г. П., Сесь Т. П., Цюра Е. В., Яковлева Н. Г. Профессионально обусловленный альвеолит у рабочих производства никеля 66
- Орлова Г. П., Поляков В. В., Сесь Т. П., Журавлев А. В., Котенко Т. В., Бажанов А. А., Цюра Е. В. Риск развития диссеминированных процессов в легких у рабочих промышленных предприятий (предварительное сообщение) 70
- Федосеев Г. Б. Проблемы этиологии и патогенеза бронхиальной астмы и возможности немедикаментозного лечения 73

CONTENTS

Editorial column

Editorials

- Putov N. V. The imagination perfecting of basic nosological entities in pulmonology during recent 25 years.
- Tyshetski V. I. Basic results and perspectives of the scientific and organisational activity of institute of pulmonology, St.-Petersburgh.
- Levashev Y. N. The results of scientific and practical action of the pulmonary transplantation and surgery division during recent 25 years.

Original studies

- Vishnakova L. A. The role of pneumococcus and its infection in etiology and pathogenesis of acute and chronic pulmonary diseases.
- Zubkov M. N. Comments to studies of Vishnakova L. A. "The role of pneumococcus and its infection in etiology and pathogenesis of acute and chronic pulmonary diseases".
- Lebedeva E. S., Danilov L. N., Eroпкина E. M., Ses T. P., Aphynogenov G. E., Bulychev A. G. State of antimicrobial defence of lungs in rats with toxic pulmonary fibrosis.
- Danilov L. N., Lebedeva E. S., Okuneva N. E., Kodjemiankin A. L. The effect of tracheal mucous membrane peptides on the developmeny of experimental pulmonary fibrosis.
- Suiromiatnikova N. V., Goncharova V. A. The importance of nongas exchangable lung function impairments in the pathology development.
- Lisotchkina B. G., Dvorakovskaya I. V., Varlamov V. V. Morphological manifestations of lobar and monolateral emphysema in adults.
- Ses T. P., Orlova G. P., Bulychev A. G., Dembo E. M., Djuravlev A. V., Bajanov A. A. Parameters of immunoreactivity in histiocytosis-X patients.
- Perley V. E., Dundukov N. N. The interventricular partition (IVP) function in pulmonary patients.
- Gembitskaia T. E., Kuprina E. A., Djelenina L. A. Maitenance organization for patients with cystic fibrosis and results of long-duration dispensary supervision.
- Blinova T. V. Interrelation of delta-F-508 mutation with immunoreactivity features in patients with cystic fibrosis.
- Gorbenko P. P., Strashnova O. V. Halotherapy in preventive maintenance and treatment of patients with bronchial asthma.
- Poliakov V. V., Bulychev A. G., Djuravlev A. V., Kotenko T. V., Orlova G. P., Ses T. P., Tsura E. V., Yakovleva H. G. Occupational alveolitis in nickel-industry workers.
- Orlova G. P., Poljakov V. V., Ses T. P., Djuravlev A. V., Kotenko T. V., Bajanov A. A., Tsura E. V. The risk of the diffuse lung diseases development among workers of industrial enterprises.
- Fedosseev G. B. Bronchial asthma etyology and pathogenesis problems and nondrug treatment abilities.

- Федосеев Г. Б., Линцов А. Е., Услонцев Б. М., Плескач Н. М., Прокофьева В. В., Михельсон В. М. Анализ нарушений цитогенетического гомеостаза у больных бронхиальной астмой 80
- Сесь Т. П., Походзей И. В., Булычев А. Г., Леонтьева Е. А. Иммунологические и биохимические особенности патогенеза саркоидоза легких и идиопатического фиброзирующего альвеолита 83
- Панасик О. Л., Картавова В. А. Рентгенологическая характеристика заблокированного абсцесса легкого 86

Заметки из практики

- Левашев Ю. Н., Молодцова В. П., Варламов В. В., Мосин И. В., Лебедев В. Л. Редкое наблюдение множественных врожденных пороков развития легкого, трахеи и пищевода у ребенка 11 лет 89

Обзоры

- Таджиев Ф. С., Кокосов А. Н., Сыромиятникова Н. В. Стероидные гормоны и микроэлементы при хронических заболеваниях легких (литературный обзор с приведением собственных данных) 91

Хроника. Информация.

- Fedoseev G. B., Lintsov A. E., Uslontsev B. M., Pleskach N. M., Prokofieva V. V., Mikhelson V. M. The cytogenetic homeostasis impairments analysis in patients with bronchial asthma. 80
- Ses T. P., Pochodsey I. V., Bulychiev A. G., Leonteva E. A. Immunological and biochemical characteristics of pathogenesis of cryptogenic fibrosing alveolitis and sarcoidosis. 83
- Panasik O. L., Kartavova V. A. The roentgenologic characteristics of blocked pulmonary abscess. 86

Clinical notes

- Levashev Y. N., Molodsova V. P., Varlamov V. V., Mosin I. V., Lebedev V. L. The rare observation of multiform inborn defects of the lung, trachea, and oesofagus development in 2 years child 89

Reviews

- Tadjiev F. S., Kokosov A. N., Suiromiatnikova N. V. Steroid hormones and microelements during chronic pulmonary diseases (a review with original data). 91

Current events. Information

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 змееборчества. Описание чуда Георгия о змие встречается уже в ранневизантийской житейной литературе.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Туберкулез, опасное инфекционное заболевание, остается большой проблемой для всех государств мира.

В настоящее время среди 5-миллиардного населения земного шара туберкулезом страдает более 20 млн. человек. Ежегодно заболевает 10 млн. бациллярными и столько же небациллярными формами и умирает до 3 млн. человек. Более 80 % всех случаев заболевания и более 70 % всех случаев смерти от туберкулеза приходится на трудоспособные возрастные группы населения.

В современных социально-экономических условиях положение с туберкулезом характеризуется неблагоприятными тенденциями во многих странах. Документы ВОЗ свидетельствуют, что в некоторых развивающихся странах распространенность туберкулеза быстро увеличивается в связи с эпидемией СПИДа. В России, по данным 1992 г., общая заболеваемость туберкулезом выросла по сравнению с 1991 г. на 5 %, заболеваемость туберкулезом детей увеличилась на 11 %, смертность — на 12,5 %.

Причин этого несколько. Победные реляции высоких руководителей 20—25 лет назад о скорой победе над туберкулезом уменьшили эпидемиологическую настороженность медицинских работников и руководящих органов. Врачи-терапевты «забыли» о туберкулезе. Не случайно, что заболеваемость туберкулезом медицинских работников значительно выше, чем населения.

Эффективность борьбы с туберкулезом связана с его своевременным выявлением. Для массового скрининга на туберкулез ведущим способом остается рентгенофлюорографический. Недостаток передвижных флюорографов, закупаемых на Западе, может быть восполнен отечественными, разработанными Московским НИИ туберкулеза Минздрава РФ совместно с конверсионными предприятиями ВПК; в перспективе — серийный выпуск малодозных флюорографов. Однако почти полностью «выпадают» из поля зрения медицинских работников такие источники инфекции, как беженцы, мигранты, лица без определенного места жительства, освободившиеся из исправительно-трудовых учреждений (ИТУ). Ежегодно мигрирует значительное число больных туберкулезом, более 50 % из них — с заразными формами. Именно эта часть населения является основным резервуаром туберкулеза и других заболеваний.

Роль своеобразного «питомника» туберкулеза играет система ИТУ МВД России. Доля социально-дезадаптированных больных туберкулезом из мест лишения свободы в пополнении контингентов больных туберкулезом территорий за 10 лет возросла в 5 раз и составляет до 20 % среди впервые взятых на учет, 60 % среди контингентов длительного наблюдения, 57 % среди бактериовыделителей.

Туберкулез излечим при раннем его выявлении. Эйфория от противотуберкулезных препаратов у фтизиатров прошла. Они не всегда решают проблему. Отрицательную роль в этих случаях играет появление устойчивости МБТ к этим препаратам и заражение лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий (7—15 %).

Большое количество медикаментов необходимо при наличии у больного сопутствующих заболеваний. Общепринятые режимы с 4—5 препаратами обуславливают большую медикаментозную нагрузку на адаптационные системы организма. Фармакокинетические и фармакодинамические исследования дают возможность определить оптимальные дозы, кратность приема и интервалы между приемом различных препаратов. Другой возможностью уменьшить лекарственную нагрузку и сократить сроки лечения является использование различных патогенетических (антиоксиданты, иммунокорректоры и др.) и немедикаментозных (лазеры, физиотерапия) средств.

Плохо и недостаточно леченные, поздно выявленные больные не только обуславливают драматический исход, но и представляют собой резервуар инфекции, способствуют ее распространению.

Улучшение ситуации по туберкулезу — задача не по силам одним фтизиатрам. Необходимо взаимодействие медицинских работников многих профилей, в первую очередь терапевтов, пульмонологов, педиатров. Однако усилий медицинской службы в борьбе с туберкулезом также недостаточно. В решении проблемы обязательно участие сельскохозяйственной службы, МВД и других государственных органов. Поэтому необходимы Закон и Государственная (Федеральная) программа по борьбе с туберкулезом, отсутствие которых — наиболее существенная причина ухудшения эпидемиологических показателей. Выполнение программы потребует немалых финансовых вложений. Однако она не будет убыточной. Возвращение больных к труду, уменьшение смертности, инвалидности по туберкулезу быстро окупят все необходимые для этого расходы.

Директор Московского НИИ туберкулеза
А. А. Приймак

Н. В. Путов

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ОСНОВНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 25 ЛЕТ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

В конце шестидесятых годов, когда был организован ВНИИП, отечественные представления об основных формах неспецифической легочной патологии резко отличались не только от современных, но и от существовавших в то время на Западе. Господствующей концепцией было умозрительное псевдодиалектическое и претензионное «учение о хронической пневмонии», в соответствии с которым едва ли не все легочные болезни, за исключением рака и туберкулеза, считались результатом «хронизации» острой пневмонии, которая якобы закономерно переходила в стадийно прогрессирующие хронические формы (пресловутые три стадии хронической пневмонии по Минской 1967 г. и Тбилисской 1972 г. классификациям). Эти, официально рекомендованные к применению «стадии», так или иначе поглощали конкретные формы хронической легочной патологии (хронический бронхит, бронхиальная астма, абсцесс, бронхоэктазии, фиброзирующие альвеолиты и т. д.), а объединительный диагноз «хроническая пневмония» той или иной стадии препятствовал распознаванию конкретных болезней, назначению правильных, в том числе хирургических, методов лечения и изучению конкретно существующих нозологических форм.

Таким образом, к началу семидесятых годов возникла настоятельная необходимость в наведении порядка в представлениях об основных клинических формах в отечественной пульмонологии, так как ее дальнейшее развитие в русле «учения» о хронической пневмонии представлялось бесперспективным. Возникла идея о разработке современной классификации бронхолегочных заболеваний в противовес упоминавшимся классификациям хронической пневмонии и об определении хотя бы основных форм легочной патологии.

После проработки многочисленных вариантов такую классификацию удалось создать усилиями сотрудников ВНИИП (Н. Н. Канаев, М. М. Илькович, Т. Е. Гембицкая, Н. В. Путов и др.). Она была построена, насколько оказалось

возможным, по этиолого-патогенетическому принципу и содержала 12 основных, большое число вторичных, третичных рубрик, включая до трехсот заболеваний и патологических состояний, бронхолегочной системы.

Новая классификация, точнее, не столько она, сколько тесно связанная с ней критика весьма прочно укоренившихся представлений о хронической пневмонии, вызвала неожиданно упорное сопротивление со стороны авторитетных и влиятельных специалистов, и на подробностях трудной и многолетней дискуссии по этому вопросу, почти не допущенной на страницы «центральной» медицинской печати, вряд ли есть смысл останавливаться. Тем не менее, благодаря многочисленным выступлениям представителей ВНИИП и возрастающего числа их единомышленников на конференциях, пленумах, выездных семинарах, увеличивающемуся знакомству отечественных пульмонологов с западной литературой и иностранными специалистами, а также естественному уходу от активной деятельности влиятельных ревнителей «хронической пневмонии», старые представления все же ушли в прошлое. «Хроническая пневмония» перестала быть предметом научных исследований, а соответствующий диагноз стал, как правило, свидетельствовать о невысокой квалификации его авторов.

Представления об острой пневмонии считались на протяжении многих лет вполне сложившимися и не требующими пересмотра. Вместе с тем многие, в том числе зарубежные классификации этого заболевания, а также принятая у нас на XV Всесоюзном съезде терапевтов классификация Н. С. Молчанова, включали так называемую интерстициальную острую пневмонию, представляющую собой весьма неопределенное понятие. Дело в том, что (воспалительный) интерстициальный отек в легком характерен для любой респираторной вирусной инфекции, даже для вакцинации против гриппа, для острого бронхита и т. д. Отнесение этого патологического состояния к категории пневмоний делало представление о них крайне расплывчатым

и неизбежно вело к их резко выраженной гипердиагностике на основании наличия лихорадки, интоксикации, не всегда правильно идентифицируемых и трактуемых физикальных данных и «усиленного легочного рисунка», который также весьма часто гипердиагностировался рентгенологами, особенно у пожилых больных с явлениями легочного застоя.

По данным исследования, проведенного во ВНИИП (В. А. Картавова, А. Ф. Полушкина и др.), лишь у каждого четвертого больного с диагнозом «острая пневмония» этот диагноз верифицировался инфильтративным затенением на рентгенограммах. Еще примерно у четверти больных выявлялся «усиленный легочный рисунок», часто связанный с застойными явлениями, тогда как у половины больных рентгенограммы были нормальными или не производились вообще.

Известно, что лечение антибиотиками мнимых пневмоний, то есть тяжело протекающих ОРВИ, не предотвращает истинных пневмоний, не излечивает вирусной инфекции и может принести больному реальный вред, приводя к обострению или формированию бронхиальной астмы у предрасположенных к ней лиц. Поэтому мы считали клинически целесообразным ограничить понятие острой пневмонии лишь состояниями, характеризующимися воспалительной экссудацией в альвеолы, рентгенологическим проявлением которой является локализованное инфильтративное затенение того или иного объема, и исключить из понятия пневмонии интерстициальные формы, характерные для чисто вирусного поражения легких. При этом было сформулировано правило обязательной рентгенологической верификации острых пневмоний.

Известно, что до 80 % так называемых «первичных» острых пневмоний развиваются на фоне респираторной вирусной инфекции, подавляющей защитные механизмы (Л. А. Вишнякова, Н. В. Яковлева и др.). Впрочем, как следует из сказанного, чисто вирусные поражения легких чаще всего не являются пневмониями в предлагаемом понимании этого термина. Так, описываемые в литературе вирусные, в частности гриппозные, пневмонии представляют собой либо уже упоминавшийся интерстициальный (перибронхиальный) отек, либо в более тяжелых случаях — токсический геморрагический альвеолярный отек по типу респираторного дистресс-синдрома взрослых. Известны также пневмонии при кори, ветряной оспе — преимущественно у взрослых, а также цитомегаловирусные пневмонии при ВИЧ-инфекции или медикаментозной иммуносупрессии, но и в этих, относительно редких, случаях далеко не всегда можно исключить участие бактериальной микрофлоры.

Впрочем, единого мнения в литературе по данному вопросу пока нет, а в «Международной классификации болезней» грипп и пневмония объединены в одной рубрике, что выглядит по

меньшей мере спорным.

Многочисленными исследованиями, проводившимися во ВНИИП под руководством Л. А. Вишняковой, было убедительно показано, что микробная этиология «первичных» пневмоний относительно однородна (до 85 % стрептококковые пневмонии). В то же время было установлено, что при неблагоприятном течении этиологический фактор может заменяться или дополняться условно-патогенными гноеродными микроорганизмами, в том числе неспоровыми анаэробами, что ведет к затяжному течению и тяжелым осложнениям в виде деструктивных пневмонитов, эмпием плевры и т. д. Отсюда следует, что раннее антибактериальное лечение острых пневмоний должно начинаться, как правило, с антибиотиков пенициллинового ряда, а в более тяжелых и запущенных случаях — с препаратов широкого спектра действия. При этом не следует дожидаться не всегда надежного и зачастую позднего микробиологического диагноза, характерного для реального уровня отечественной лабораторной службы, и использовать этот диагноз в основном для корректировки неэффективного лечения.

Изучение исходов острых пневмоний показало, что уже упоминавшаяся «хронизация», как правило, является мифом и имеет место лишь в случаях, когда не распознанный в остром периоде инфекционного процесса абсцесс перешел в хроническую форму. К повторным вспышкам воспаления в бронхолегочной ткани могут приводить развившиеся на почве пневмонии (или бронхоэктазии, бронхостенозы, нарушения проходимости бронхов вследствие злокачественных или доброкачественных опухолей, инородных тел и т. д. Все эти патологические состояния ни в коем случае не должны скрываться под маской «хронической пневмонии». Они занимают свое место в классификации, должны точно диагностироваться и при необходимости подвергаться оперативному лечению.

Хотя в первые годы работы мы сохраняли права гражданства за хронической пневмонией в узком понимании этого термина, полагая, что в зоне ограниченного пневмосклероза, оставшегося после не вполне разрешившейся острой пневмонии, может протекать рецидивирующий инфекционный процесс и отчасти пытаясь пойти на компромисс со сторонниками старых представлений о хронической пневмонии, обладавшими явным численным превосходством. В последнее десятилетие мы вовсе перестали пользоваться этим диагнозом, не находя больных, соответствующих нами же придуманному умозрительному определению, к сожалению, опубликованному в ряде руководств и статей, относящихся к семидесятым и началу восьмидесятых годов. Следует подчеркнуть, что отказ от клинического диагноза «хроническая пневмония», отнюдь не отрицает того обстоятельства, что хроническое

воспаление в легочной ткани как морфологический феномен, разумеется, наблюдается при самых различных формах легочной патологии. Возможно, что некорректное отождествление морфологических и клинических понятий и было важнейшей причиной «учения о хронической пневмонии», критика которого приводилась выше.

В ходе споров о «хронической пневмонии» стали складываться рациональные представления о ранее находившемся как бы в тени хроническом бронхите как о фундаментальной проблеме пульмонологии.

К сожалению, общепринятое так называемое «эпидемиологическое» определение хронического бронхита не оправдало возлагавшихся на него надежд. Среди выявляемых согласно этому определению лиц с синдромом длительного продуктивного кашля, распространенность которого, по данным многочисленных исследований различных регионов и контингентов, достигла сотен промилле, лишь в относительно небольшой части случаев имело место прогрессирующее заболевание, влияющее на трудоспособность, качество и продолжительность жизни, то есть так называемый обструктивный бронхит. Попытки активно выявить его на ранней стадии, до появления клинически выраженных функциональных расстройств, оказались мало эффективными из-за недостаточной прогностической значимости и плохой воспроизводимости умеренного снижения скоростных показателей форсированного выдоха. Это же в определенной мере касается и показателей бронхиального сопротивления, определяемого с помощью боди-плетизмографии, хотя этот более сложный метод вряд ли применим для широкого скрининга. Что же касается основной части лиц с синдромом продуктивного кашля, то провести у них четкую границу между так называемым необструктивным бронхитом как хронической болезнью и полезным механизмом очищения дыхательных путей от постоянно воздействующих вредностей (например, табачного дыма) пока вряд ли возможно.

По данным тщательных и методически корректных эпидемиологических исследований, проведенных в ряде регионов бывшего СССР (Ю. В. Лешукович с сотр.), распространенность клинически проявляющегося обструктивного бронхита составляет около 15—20 % (менее 2 миллионов взрослых больных на население России), причем трудопотери, инвалидность и смертность, обусловленные обструктивным бронхитом, оказались поразительно стабильными и парадоксально мало связанными с широкой распространенностью продуктивного кашля, соответствующего эпидемиологическому определению хронического бронхита, которая в широких пределах колебалась на основании скрининговых исследований.

Все это свидетельствует о неразрешенности проблемы, связанной с эпидемиологией и опре-

делением хронического бронхита, а также, по-видимому, о весьма существенной гипердиагностике этого заболевания.

По данным современных морфологических исследований, проведенных как во ВНИИП (А. Г. Бобков с сотр.), так и за рубежом (Г. Снайдер, 1989, и др.), было установлено, что при обструктивном бронхите отсутствует органическое сужение мелких ветвей бронхиального дерева и бронхиол, и, более того, они оказываются в среднем шире нормальных. Главным фактором, обуславливающим обструктивные нарушения вентиляции и расстройства газообмена, является закономерно развивающаяся в данном случае преимущественно центриацинарная эмфизема, резко выраженная практически у всех больных, умерших от обструктивного бронхита. Разрушение эластического каркаса легких способствует повышению внутригрудного давления и лишает растягивающей поддержки мелкие бесхрящевые бронхи, способствуя их спадению на выдохе, т. е. функциональной обструкции.

Неравномерность развития эмфиземы при обструктивном бронхите ведет к тому, что более сохранившиеся части легочной паренхимы, через которые проходит большая часть легочного кровотока, плохо вентилируются, оказываясь как бы сдавленными малососудистыми и практически не участвующими в газообмене эмфизематозными зонами. В результате этого возникают вентиляционно-перфузионные несоответствия, гипоксемия, а затем и гиперкапния, характерные для данной нозологической формы. Таким образом, генерализованная эмфизема, за исключением редко встречающихся генетически детерминированных форм, вопреки общепринятой классификации СИВА (1959), как правило, не является самостоятельным заболеванием из группы ХНЗЛ, а представляет собой морфологический феномен, качественно отличающий обструктивный бронхит от необструктивного и в основном обуславливающий свойственные обструктивному бронхиту необратимые прогрессирующие функциональные нарушения.

В западной литературе термин «обструктивный бронхит» практически вышел из употребления и заменен термином «хроническое обструктивное заболевание легких», более точно отражающим сущность процесса и участие в нем респираторного отдела легочной ткани.

Как показали проведенные во ВНИИП иммунологические, вирусологические и морфологические исследования (И. В. Походзей, Н. В. Яковлева, Л. А. Вишнякова), важной особенностью обструктивного бронхита в отличие от необструктивного является резкое ослабление факторов местной и общей иммунологической и неиммунологической защиты. Связанное с этим по типу феномена взаимного отягощения обильное обсеменение дыхательных путей многокомпонентной респираторной вирусной, часто персистирующей

микрофлорой также обуславливает иммуносупрессию, в том числе и в периоды ремиссий. Это ведет к частым обострениям бактериальной (преимущественно пневмококковой) инфекции, характерным для этого вида бронхита, соответствующей лейкоцитарной реакции с освобождением нейтрофильных протеаз и сдвигу протеазно-антипротеазного баланса в сторону протеолиза. Это, возможно, и является причиной формирования центриацинарной эмфиземы при обструктивном бронхите, начинающейся с альвеол, прилежащих к конечным разветвлениям дыхательных путей, пораженных воспалением. Разумеется, данная гипотеза требует дополнительной проверки, которая осуществляется в настоящее время.

Таким образом, обструктивный бронхит (ХОЗЛ) представляет собой инвалидизирующее заболевание, протекающее с периодическими обострениями инфекционного процесса в дыхательных путях и характеризующееся нарушениями вентиляционной и газообменной функций легких, основной причиной которых является прогрессирующая, преимущественно центриацинарная эмфизема.

Что такое так называемый необструктивный бронхит, сказать пока затруднительно. Где в данном случае граница между целесообразной защитной реакцией на длительное раздражение, например, табачным дымом (гиперсекреция, гиперреактивность бронхов, продуктивный кашель) и хронической болезнью? У части лиц с соответствующим синдромом в дальнейшем выявляется прогрессирующая эмфизема, характеризующая обструктивный бронхит.

Однако ранняя диагностика эмфиземы с помощью традиционных методов исследования внешнего дыхания, как уже упоминалось, ненадежна. Перспективными являются пока труднодоступная и дорогостоящая компьютерная денситометрия, а также полипневмография по И. С. Амосову. Прогностически неблагоприятны частые обострения инфекции в дыхательных путях.

Длительное время считалось, что расстройства системного кровообращения и водного обмена в терминальной стадии обструктивного хронического бронхита связаны с недостаточностью правого желудочка сердца вследствие нарастающей легочной гипертензии. Исследования сотрудников ВНИИП Н. И. Егурнова, А. Л. Александрова и других показали, что механизм этих расстройств крайне сложен, связан как с кардиальными, так и с экстракардиальными, в том числе гормональными, факторами. При этом, как правило, весьма умеренная легочная гипертензия имеет, возможно, компенсаторное значение и отнюдь не является основной причиной так называемого «легочного сердца».

За последние десятилетия произошли большие изменения и в наших представлениях о бронхиальной астме, являющейся едва ли не самой острой проблемой пульмонологии.

Прежде всего стала отчетливо ощутимой необходимость пересмотреть определение астмы, приблизив его к стандартам, существующим в большинстве стран. Так, если в отношении острой пневмонии и хронического бронхита выше говорилось о гипердиагностике, то в отношении астмы отечественные пульмонологи были склонны скорее к гиподиагностике, полагая, что для констатации заболевания необходим классический приступ, требующий неотложной помощи, тогда как менее выраженные клинические признаки обратимой обструкции (приступы затрудненного дыхания, хрипов, приступообразного кашля на очевидные или неочевидные раздражители) обычно относились к «предастме», «астмоидному бронхиту», «бронхиту с астматическим компонентом» и т. д. В то же время эти клинические синдромы во всем мире считаются признаками астмы. Существующие в этом отношении разногласия вряд ли оправдываются принципиальными соображениями, ведут к несопоставимости эпидемиологических и других данных, а подчас к запоздалому и неадекватному лечению больных.

В относительно недалеком прошлом фундаментальной основой патогенеза астмы считалась аллергия и, в первую очередь, инфекционная аллергия (инфекционно-аллергическая форма астмы по А. Д. Адо и П. К. Булатову у большинства больных). При этом важным компонентом лечения считалась антибактериальная терапия, в том числе антибиотиками, приносявшая больным весьма существенный вред.

В дальнейшем фундаментальными работами Г. Б. Федосеева и его школы были изучены биохимические, иммунологические, гормональные, нервно-психические и некоторые иные аспекты астмы, причем было признано, что фундаментальным механизмом астмы является врожденная или приобретенная гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, тогда как аллергический (иммунологический) механизм имеет скорее частное значение при некоторых формах астмы. Инфекция же, в основном респираторно-вирусная, является неспецифическим фактором, повышающим чувствительность бронхиальных рецепторов и способствующим обострению болезни у большинства больных.

Был выделен ряд патогенетических механизмов астмы, комбинирующихся в различных сочетаниях, идентификация которых способствовала индивидуализированной терапии у конкретных больных. Безусловно, интересными для понимания сущности астмы были исследования М. А. Петровой, показавшей значение наследственных факторов в происхождении заболевания.

В последние годы, благодаря, главным образом, зарубежным исследованиям, было показано, что главным механизмом обструкции при астме является не только и не столько бронхоспазм, как считалось на протяжении десятилетий, сколь-

ко особая форма пароксизмального воспалительного отека слизистой, не связанная непосредственно с инфекционным, тем более микробным процессом. При этом воспаление имеет своеобразный эозинофильный характер («эозинофильный бронхит»). Это позволило объяснить высокую эффективность при лечении астмы кортикостероидов, практически не влияющих на тонус гладкой мускулатуры, но являющихся одной из основ терапии.

Сказанное выше оправдывает попытку дать определение астме. Она представляет собой хроническое периодически обостряющееся заболевание, характеризующееся клинически проявляющимися обратимыми нарушениями бронхиальной проходимости, в основе которых лежит гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов к экзо- и эндогенным факторам, способствующая возникновению пароксизмального, в основном неинфекционного, воспалительного отека («эозинофильный бронхит»), гиперсекреции и бронхоспазма, обуславливающих обструкцию дыхательных путей.

Труднообъяснимым и парадоксальным является то обстоятельство, что, хотя по общепринятому мнению лечение астмы является сложной задачей, публикуемые в отечественной литературе данные свидетельствуют о необыкновенной эффективности едва ли не всех апробированных лечебных методов, в том числе немедикаментозных, число которых угрожающе увеличивается, тогда как зарубежные коллеги стандартизируют терапию, ограничиваясь небольшим числом медикаментозных препаратов. По-видимому, оценка эффективности методов лечения астмы требует радикального улучшения и объективизации.

Хотя этиология большинства так называемых диссеминированных заболеваний легких остается неясной, а методы лечения отнюдь не радикальными, в представлениях об этой группе болезней также наметился прогресс. Как показал опыт, многие из них представляют собой системные поражения с преобладающей легочной симптоматикой, причем не являются казуистической редкостью, а имеют существенное значение в клинической пульмонологии.

Усилиями М. М. Ильковича и сотрудников удалось создать рациональную классификацию диссеминированных процессов и усовершенствовать их диагностику главным образом путем использования различных видов биопсий, в том числе открытым методом. Был установлен важный факт, что ряд болезней этой группы, ранее считавшихся фатально прогрессирующими, например идиопатический фиброзирующий альвеолит, при ранней диагностике, правильно подобранной терапии и специально организованном диспансерном наблюдении позволяют больным не только жить, но и сохранять работоспособность на протяжении многих лет.

Наконец, следует упомянуть о совершенство-

вании важных представлений в детской пульмонологии. Работниками ВНИИП К. Ф. Ширяевой и А. В. Богдановой было показано, что рецидивирующие обострения инфекционного процесса в бронхолегочной системе у детей связаны в основном не с поражением паренхимы, а с так называемым рецидивирующим бронхитом, обусловленным нарушением местных и общих механизмов защиты.

Патогенез этого состояния оказался во многом связанным с наследственностью, особенностями беременности, перинатального периода, а также с условиями жизни ребенка. Взаимоотношения детского рецидивирующего бронхита с хроническим бронхитом взрослых настойчиво изучаются, однако пока (как и во всем мире) остаются невыясненными.

Чрезвычайно интересно, но также пока не вполне выяснено значение хронического стенозирующего бронхоолита детского возраста, изучавшегося А. В. Богдановой и сотрудниками, как причины постнатального недоразвития легочной ткани.

Органические рубцовые стенозы мелких бронхов закономерно обнаруживались А. Г. Бобковым и сотрудниками при бронхоэктазиях (дистальнее последних), причем нами было высказано предположение о их роли в патогенезе бронхоэктатической болезни. Гипотеза удовлетворительно объясняла персистирующее нагноение в проксимальнее расположенных нижних отделах бронхиального дерева, полностью или частично отключенных от легочной паренхимы и превращающихся в плохо дренируемые слепо заканчивающиеся трубки, их расширение, а также разнообразие изменений в самой паренхиме, соответствующей бронхоэктазиям (от ателектаза до вздутия и эмфиземы). Разумеется, эта гипотеза, как и всякая другая, нуждается в дополнительных аргументах, а патогенез бронхоэктазий нельзя считать окончательно установленным.

Существенные изменения произошли и в представлениях о муковисцидозе, генетическая сущность которого была расшифрована за рубежом несколько лет назад. Представляет большой интерес тот факт, что были выявлены генетические варианты муковисцидоза, протекающие относительно более благоприятно и требующие дифференциальной диагностики с различными формами ХНЗЛ (хронический бронхит, бронхоэктазии), в том числе у взрослых. Опыт зарубежных исследователей, а также центра по лечению муковисцидоза, впервые созданного в нашей стране при ВНИИП усилиями А. В. Богдановой и Т. Е. Гембицкой, показал возросшую перспективность терапии этого безнадежного в недалеком прошлом заболевания, при обязательно комплексном лечении его легочных и внелегочных проявлений в специализированных учреждениях, где концентрируются соответствующие больные.

Как ясно из изложенного, деятельность Института пульмонологии за время его работы во многом способствовала подчас радикальному изменению взглядов на важнейшие формы так называемой неспецифической легочной патологии и успешному развитию этой области клинической

медицины в нашей стране.

Изложенные в настоящем сообщении представления, конечно, не могут считаться истиной в последней инстанции. Они рассчитаны на обдумывание, обсуждение и, разумеется, дальнейшее развитие.

© В. И. Тыщевский, 1993

УДК 616.24:001.8

В. И. Тыщевский

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ МЗ РФ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Научно-исследовательский институт пульмонологии МЗ РФ был организован в 1967 году на базе клиник и кафедры госпитальной хирургии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. С первых лет институт формировался как головное учреждение по проблеме общегосударственного значения «Пульмонология». Основной тематикой института в первые годы являлись хирургические аспекты воспалительных заболеваний и рака легких (Ф. Г. Углов). В 1972 году институт возглавил профессор Н. В. Путов, объединивший его с кафедрой госпитальной терапии 1 ЛМИ, укрепив структуру организацией научно-поликлинического отделения, пульмонологического отделения для детей и т. д.

Существенное внимание было уделено усилению научно-организационной и методической деятельности института, укреплению кадрами научно-организационного отдела, реорганизованного в отдел медико-социальных исследований, и организации пульмонологической помощи (И. Г. Цюра, Ю. В. Лешукович, Н. И. Александрова, В. П. Ерков, В. В. Поляков, П. П. Горбенко, А. Г. Орлова и др.), благодаря чему были разработаны программы и выполнены крупномасштабные исследования, в частности по клинко-эпидемиологической характеристике неспецифических заболеваний легких (дети, подростки, взрослые), в разных регионах страны определены основные параметры потребности населения в специализированной пульмонологической помощи. Кроме того, созданы и апробированы на ряде отраслевых производств программы по снижению заболеваемости с временной утратой трудоспособности на крупных промышленных предприятиях и сельскохозяйственных комплексах. Общий экономический эффект составил в ценах 1985 г. более 500 миллионов рублей, которые были дополнительно использованы предприятиями для совершенствования пульмонологической помощи их рабочим (Кировский завод, фабрика «Красное

Знамя», «Северная верфь», «Электросила» в Санкт-Петербурге, Магнитогорский металлургический комбинат, Норильский горно-металлургический комбинат, Ново-Липецкий металлургический комбинат, Красноярский алюминиевый завод, птицефабрики и животноводческие комплексы Ленобласти и др.).

Выполнение упомянутых работ стало возможным благодаря сформированным институтом новым представлениям о патогенетических формах неспецифических заболеваний легких и их классификации (Н. В. Путов, Г. Б. Федосеев, Н. Н. Канаев, М. М. Илькович). В этой связи проблемной комиссией «Пульмонология», пленумы которой проводились ежегодно в городах разных регионов, проделана значительная организационная работа по формированию современных взглядов по проблемам клинической и профилактической пульмонологии с учетом классификации основных форм неспецифических заболеваний легких (НЗЛ). Унификация клинко-эпидемиологических представлений о НЗЛ явилась основной предпосылкой сопоставимости результатов научных исследований по организации пульмонологической помощи в различных регионах страны, которые были обсуждены на трех межреспубликанских конференциях и обобщены в 12 монотематических сборниках под редакцией В. И. Тыщецкого, И. Г. Цюры, Ю. В. Лешуковича.

Первая конференция была посвящена актуальным вопросам эпидемиологии неспецифических заболеваний легких и организации пульмонологической помощи в стране (Ленинград, 1980 г.).

В 1985 году в г. Красноярске была проведена вторая конференция, обсудившая проблему профилактики неспецифических заболеваний легких на промышленных предприятиях и сельскохозяйственном производстве, труды которой изданы под редакцией Н. В. Путова, Н. А. Богданова и Б. С. Гракова. Обе конференции свидетельствовали о необходимости регламентации специализированной пульмонологической помощи и созда-

ния общегосударственной пульмонологической службы.

Проект приказа Минздрава СССР от 22.1.86 г. № 117 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию медицинской помощи больным неспецифическими заболеваниями легких» был подготовлен институтом. Этим приказом впервые введена специальность и должность врача-пульмонолога, созданы условия для последипломного совершенствования и их аттестации, что открыло возможность для интенсивной подготовки врачей на кафедрах пульмонологии ГИДУВов и на рабочих местах в пульмонологических центрах республиканских, краевых, областных и городских больниц. Это в известной мере содействовало созданию научного общества пульмонологов и проведению в последующем Национальных Конгрессов по болезням органов дыхания.

Кроме того, утверждены Положения о пульмонологическом центре, отделении, кабинете, штатные нормативы пульмонологических отделений для республиканских, краевых, областных и городских больниц. Организационные основы пульмонологической помощи были отражены в изданных руководствах по пульмонологии, выездных тематических семинарах, методических письмах и указаниях. С середины 80-х годов важным фактором расширения научных исследований и организации пульмонологической помощи стало создание институтов пульмонологии в Москве (академик РАМН А. Г. Чучалин), Благовещенске-на-Амуре (академик РАМН М. Г. Луценко), формирование республиканских институтов фтизиопульмонологии, межинститутское сотрудничество которых координировалось Проблемной комиссией и по программе ГКНТ 0.69.08.

Научно-организационные аспекты пульмонологии нашли отражение и в зарубежных связях института, который провел 9 международных симпозиумов. Следует подчеркнуть, что институт явился инициатором организации профилактического направления в пульмонологии, когда в его структуре была создана специализированная лаборатория, послужившая базой для организации в последующем научно-исследовательского института профилактической медицины (П. П. Горбенко).

Благодаря регламентации пульмонологической службы в стране, по предложению института удалось внести изменения в учетно-отчетную документацию, позволившие анализировать развитие сети и основную деятельность специализированных пульмонологических отделений, обеспечить бесплатное амбулаторное лечение стероидными гормонами больных бронхиальной астмой, увеличить нормы расходов на медикаменты в пульмонологических отделениях, разместить ряд заказов на разработку и производство современной диагностической и лечебной аппаратуры и приборов для пульмонологических больных,

организовать на его базе специализированные центры: легочной трансплантации (Ю. Н. Левашев), наследственно-детерминированных заболеваний легких (Т. Е. Гембицкая), диссеминированных процессов в легких (М. М. Илькович), эфферентных методов терапии и превентивной детоксикации (В. А. Воинов), дыхательной реанимации и интенсивной терапии (В. С. Щелкунов) и др.

Результаты выполнения приказа Минздрава СССР № 117 были обобщены институтом совместно с органами и учреждениями здравоохранения в 1990 г. Стало очевидным, что в стране в течение относительно короткого времени создана основа этапной и преемственной пульмонологической службы для детей, подростков и взрослых, взаимодействующей с общелечебной, фтизиатрической сетью, крупными МСЧ, специализированными санаториями и курортами.

Кроме республиканских, краевых пульмонологических центров, на начало 1991 года функционировало около 800 пульмонологических отделений средней мощностью 60 коек, в том числе 214 при ЦРБ, средней мощностью 40 коек, обеспечивающие госпитализацию почти 900 тысяч профильных больных в год. Развернуто 8 тысяч торакальных коек, которые полностью удовлетворили потребность населения в легочно-хирургическом лечении. Подготовлено 2700 пульмонологов.

В структуре поликлиник организовано 722 пульмонологических кабинета, в том числе 145 в сельских районах. Однако опыт, накопленный пульмонологической службой, требовал дальнейшего её совершенствования. В этой связи институтом была проведена межреспубликанская конференция, посвященная основным путям совершенствования специализированной пульмонологической помощи населению (Винница, 1990). Новые аспекты в организации помощи пульмонологическим больным были рассмотрены и на III Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 1992).

Наиболее перспективным и экономически эффективным направлением в организации пульмонологической помощи населению институт считает развитие пульмонологической службы на поликлиническом уровне, когда в каждой городской поликлинике, МСЧ и при ЦРБ должен быть организован пульмонологический кабинет, в котором имелись бы условия для ранней диагностики ХНЗЛ и их превентивной реабилитации. Работа таких кабинетов строится на интегральной основе с общеполитической службой и направлена на оздоровление семьи, в особенности в условиях напряженной экологической ситуации, когда факторы внешней среды избирательно токсичны для органов дыхания.

Поэтому в настоящее время болезни органов дыхания (БОД) рассматриваются как экологически зависимая патология и их предупреждение

во многом обусловлено широкомасштабными государственными мероприятиями по охране окружающей среды, оптимизации условий труда и образа жизни, что способствует повышению надежности гомеостаза. Эти меры позволяют значительно снизить экономический ущерб, наносимый обществу болезнями органов дыхания, если они сочетаются с развитием и совершенствованием медицинской помощи пульмонологическим больным, в частности диспансеризацией ХНЗЛ. При этом существенно снижается потребность в госпитализации легочных больных, уменьшаются показатели временной утраты трудоспособности на 15—25 %, первичного выхода на инвалидность и риск преждевременной их смерти.

Одним из оснований перспективной деятельности института в таком направлении является дальнейшая разработка эпидемиологических подходов к концепции профилактики неспецифических заболеваний легких (Ю. В. Лешукович, В. И. Тыщевский, В. А. Воинов, Т. В. Котенко и др.). В частности, анализ особенностей экогенеза БОД показал, что в основе бронхолегочной патологии лежит эндотоксикоз в результате активации системы перекисного окисления липидов, протеолиза и энергетический дисбаланс.

Поэтому основа предупреждения НЗЛ — индивидуальное восстановление и плановая коррекция нарушений гомеостаза.

Особое значение приобретает проблема профилактики БОД у детей, включающая как прегестацию, так и внутриутробный период их развития, все последующие этапы формирования

ребенка, оздоровление его семьи.

Экономическая эффективность эволюционной профилактики БОД превышает 250—300 %. В частности, организационная система этапной и преемственной специализированной пульмонологической помощи, достаточно отработанная в методическом отношении и оправдавшая себя в практике здравоохранения многих административных территорий, переживает в настоящее время серьезные трудности. Они обусловлены, с одной стороны, общим экономическим положением, а с другой — отсутствием детально разработанной концепции организации здравоохранения в условиях рыночных отношений и переходного периода к рынку. В условиях декларированного перехода к системе обязательного медицинского страхования специализированным звеньям здравоохранения, в том числе пульмонологической службе, еще предстоит искать и находить свое место. Исходя из того, что доля хронических бронхолегочных заболеваний в общей патологии человека продолжает увеличиваться во всех развитых странах мира, нетрудно предвидеть необходимость дальнейшего развития специализированной пульмонологической помощи. Материалы III Национального Конгресса по болезням органов дыхания, участие в котором приняли ученые почти всех стран СНГ, показывают, что повсеместно возникают одинаковые или сходные проблемы, требующие научного осмысления и решения. Следовательно, сохраняется потребность в научном сотрудничестве, в обмене информацией и опытом и в скоординированных научных исследованиях.

© Ю. Н. ЛЕВАШЕВ, 1993

УДК 616.24-089 (091)

Ю. Н. Левашев

ИТОГИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛА ХИРУРГИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ ЗА 25 ЛЕТ*

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

Основными направлениями научной и практической деятельности отдела хирургии и трансплантации легких НИИ пульмонологии были разработка и совершенствование методов диагностики и лечения острых и хронических неспецифических заболеваний легких, а также экспериментальное обоснование и внедрение в клиническую практику консервирования и трансплантации легких.

При изучении проблемы острых инфекционных деструкций легких (ОИДЛ) особое внимание уделялось вопросам этиологии и патогенеза (Б. В. Медвенский). Новые представления об этиологии абсцессов и гангрены легких возникли благодаря исследованиям, показавшим важную роль неклостридиальных анаэробов как причины деструкций легочной ткани. Для этих целей разработан и внедрен в клиническую практику торакальных отделений экспресс-метод диагностики неклостридиальной анаэробной инфекции с помощью газохроматографического парофазного анализа. Исследования показали, что облигат-

* Доклад на III Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 1992.

ные неспорообразующие анаэробы удается выделить приблизительно у 60 % больных деструктивными пневмонитами, при этом лишь в четверти случаев в «чистом» виде и в 35 % — в ассоциации с аэробами. Примерно в 30 % наблюдений из гноя культивировались только аэробы, а в 10 % посевы как в аэробных, так и в анаэробных условиях роста не дали.

Тщательными вирусологическими исследованиями впервые было установлено наличие активной вирусной инфекции у половины больных ОИДЛ, причем при благоприятном течении — у 12 %, а при неблагоприятном — у 70 %. Выделены следующие виды вирусов: гриппа А (66 %), аденовирусы (36 %), микоплазма пневмонии (25 %).

Для объективной оценки активности и тяжести инфекционно-деструктивного процесса в клиническую практику был внедрен количественный метод с использованием индексов Марчука: клинического (Пк), отражающего тяжесть состояния больного, и лабораторного (Пл), адекватно меняющегося в зависимости от активности воспаления в бронхах и легочной паренхиме (см. методические рекомендации «Использование количественного метода для оценки тяжести и эффективности лечения больных ОИДЛ», Ленинград, 1986).

Придавая большое значение нормализации иммунного статуса при лечении затяжных форм ОИДЛ, мы предложили использовать для этих целей стафилококковую и ассоциированную вакцину, на что было получено авторское свидетельство.

Новым подходом в лечении ОИДЛ, осложненных пиопневмотораксом, явилась разработка и совершенствование метода временной окклюзии бронхов. Этот метод был использован у взрослых больных одними из первых в нашей стране, что позволило добиться полного выздоровления примерно у 66 % подобных больных, а клинического — в 25 % случаев (В. П. Молодцова, В. В. Каневцов).

Среди ХНЗЛ на основании более 5000 наблюдений больных бронхоэктатической болезнью доказан ее патоморфоз с преобладанием в последние годы так называемых «малых» форм заболевания. По этой причине разработаны технические детали щадящих (экономных) резекций легких, в частности, различного вида сегментэктомий и их сочетаний. С целью герметизации раневой поверхности легкого внедрены новые способы ее обработки с помощью различных клеевых композиций, ауто- и гетероплевропластики (В. И. Егоров).

Обобщен многолетний опыт по изучению пороков развития бронхолегочной системы, и в частности, наиболее часто встречающейся их формы — кистозной гипоплазии (Ю. Н. Левашев).

На Всесоюзном симпозиуме (Ленинград, 1976) детально обсуждались вопросы морфогенеза,

дифференциально-диагностические критерии, особенности клинического течения и лечения этого порока развития. Впервые освещена роль некоторых генетических факторов и состояния реактивности организма в патогенезе кистозной гипоплазии, а также таких малоизученных пороков, как простая гипоплазия, триада Зиверта — Картагенера, синдром Вильямса — Кемпбелла. Внесены соответствующие коррективы в лечебную тактику. Эти данные, а также отдаленные результаты хирургического лечения бронхоэктазий при синдроме Зиверта — Картагенера явились основанием к ограничению показаний к оперативным вмешательствам у подобных больных (П. К. Яблонский).

В последнее десятилетие серьезное внимание привлекли различные аспекты диагностики и лечения буллезной эмфиземы, в том числе осложненной спонтанным пневмотораксом (В. В. Варламов, С. Д. Кочоров). Экспериментально доказано, что в патогенезе ее ведущими являются протеолитические процессы в респираторных отделах легких. Долевая, полисегментарная и односторонняя эмфизема, формирующиеся в антенатальном периоде, имеют своеобразное течение и рентгеноангиографические критерии.

В клинике разработаны технические приемы выполнения операций при буллезном поражении легких в зависимости от анатомо-топографического расположения булл, в частности, с использованием стернотомического доступа. Оказалось, что результаты оперативных вмешательств во многом зависели от тщательности аэростаза и эффективности дренирования плевральной полости, в связи с чем специально для данной патологии были разработаны оригинальные методики аэростаза с использованием фибринового клея и коллагеновой пленки в комбинации с клеем МК-14И, на что получено авторское свидетельство. При наличии противопоказаний к операции у больных с гигантскими буллами использовано трансторакальное множественное дренирование булл с активной аспирацией воздуха. У лиц с «малыми» формами буллезной эмфиземы легких применялся разработанный в клинике новый метод неоперативного лечения — коллагеновый плевродез, который оказался наиболее эффективным среди известных способов профилактики рецидивов спонтанного пневмоторакса. Из 150 больных, у которых применен этот метод, ни в одном случае (до 5 лет наблюдений) не отмечено рецидива пневмоторакса. Этот малотравматический метод создания искусственного плевродеза с помощью распыления порошка коллагена через торакоскоп защищен авторским свидетельством на изобретение (В. М. Смирнов).

Большое внимание в отделении уделялось изучению непосредственных и отдаленных результатов реконструктивно-восстановительных операций при доброкачественных опухолях трахеи и крупных бронхов, посттравматических окклю-

зиях и рубцовых стенозах, что показало высокую эффективность этих вмешательств (И. В. Мосин, К. А. Алиев). Так, при раке легкого, распространяющемся на главные бронхи и трахею, онкологически оправданным оказались клиновидная или циркулярная резекции бифуркации трахеи, о чем свидетельствует 60 % выживаемость больных на протяжении двух лет наблюдения. У больных с доброкачественными и карциноидными новообразованиями 5-летняя выживаемость после реконструктивно-пластических трансторакальных операций составила 100 %. Топографоанатомически обоснована и внедрена в клиническую практику оментопластика на сосудистой ножке как метод профилактики и лечения бронхиальных и пищеводных свищей после расширенных пневмонэктомий и реконструктивно-восстановительных вмешательств (Ю. В. Пржецкий).

Установлено, что после подобных операций (в том числе и по поводу рака) частота несостоятельности культи главного бронха или анастомозов снижается более чем в 3 раза. Оментопластика средостения на сосудистой ножке впервые успешно применена также и при постстернотомическом гнойном медиастините (Ю. Н. Левашев, Д. Ю. Артюх).

В отделении успешно развивается новое направление — эндоскопическая хирургия (В. А. Герасин, Б. Б. Шафировский). Для эндоскопических вмешательств широко используется высокоэнергетическая лазерная установка, разработанная сотрудниками Государственного оптического института им. С. И. Вавилова на основе ИАГ-неодимового лазера с передачей световой энергии по кварцевому моноволоконному световоду.

С внедрением этой методики (1985 г.) число эндоскопических хирургических операций выросло с 15—20 до 40—50 в год, что составляет около 15—17 % от всех хирургических операций, выполняемых в отделении.

С помощью бронхоскопической лазерной хирургии радикально удалены доброкачественные и карциноидные опухоли, имеющие экзофитный рост в просвет трахеи или крупных бронхов, у 114 больных. У 13 из них в последующем выполнены реконструктивно-пластические операции.

Высокоэнергетическое лазерное излучение позволило произвести полную деструкцию локального поверхностного рака сегментарного бронха у 3 больных после трансторакальной резекции другого легкого при двухстороннем синхронном раке.

При рубцовом или рубцово-грануляционном стенозах трахеи и главных бронхов бронхоскопическая лазерная фотодеструкция в сочетании с бужированием или эндопротезированием Т-образной трубкой способствовала восстановлению проходимости дыхательных путей у 70 % оперированных больных.

Разработана и внедрена новая методика эндо-

Таблица

Выживаемость оперированных больных после пересадки легких в зависимости от типа трансплантации

Тип трансплантации	Число оперированных	Один год выживаемости, %
Пересадка одного легкого	390	66
Одномоментная пересадка двух легких единым блоком	88	63
Одномоментная пересадка двух легких по очереди	104	58

протезирования трахеи и крупных бронхов с использованием бифуркационных и линейных стентов «Медиополимер» при неоперабельных опухолях, что в сочетании с лазерной фотодеструкцией создало возможность продлить жизнь больным, которые ранее считались инкурабельными и погибали от асфиксии. Применение Т-образных латексных эндопротезов позволило найти новый подход к лечению тяжелых больных с рубцовыми стенозами трахеи, что снизило число рискованных оперативных вмешательств (Б. Б. Шафировский).

Более чем у половины больных, оперированных в последние годы, возмещение интраоперационной кровопотери производилось только предварительно заготовленной аутокровью или аутоплазмой (С. В. Орлов, А. Л. Акопов). Широко используемый метод гравитационной хирургии — плазмаферез хорошо зарекомендовал себя как для заготовки плазмы, так и детоксикации при различных нагноительных процессах в легких, плевре и средостении. Уменьшить негативное влияние плазмафереза на иммунный статус позволило использование во время процедуры низкоинтенсивного лазерного облучения возвращаемой эритроцитарной массы.

Особого внимания заслуживает проблема трансплантации легких, которой сотрудники института занимались с момента его основания. К сожалению, по целому ряду объективных причин внедрить экспериментальные изыскания в клиническую практику не представилось возможным. Тем не менее, по данным международного регистра (Цюрих, 1991), в различных клиниках мира уже выполнено 637 трансплантаций легких с годичной выживаемостью 50 % (1983—1989 гг.) и 69 % (1989—1991 гг.) — таблица.

С 1988 г. в институте возобновлены экспериментальные исследования по проблеме трансплантации легких, в частности, усовершенствована техника односторонних трансплантаций легких и комплекса «сердце — легкие» с использованием искусственного кровообращения. Учитывая высокую частоту осложнений со стороны бронхиального анастомоза после аллотрансплантации легких в клинике, в экспериментах на собаках проведена сравнительная оценка различных способов укрепления бронхиального

анастомоза с использованием лоскутов большого сальника, межреберных мышц и перикарда. В результате исследований убедительно показаны преимущества оментопексии по сравнению с другими методами. При оценке влияния на заживление анастомозов различных иммуносупрессантов доказано неблагоприятное воздействие преднизолона (И. М. Кузнецов).

В 1990 г. в составе отдела хирургии легких было создано отделение трансплантации, и началась непосредственная подготовка к пересадке легкого в клинику. С этой целью проведена соответствующая работа по подбору реципиентов и разработке дифференциально-диагностических критериев для уточнения показаний к трансплантации легкого. При активном содействии и непосредственном участии сотрудников отделения трансплантации создан городской центр забора, консервации и тканевого типирования донорских органов, отработаны вопросы организационной структуры выявления доноров и их этапного лечения, поддержания жизнеспособности органов, уточнены особенности сохранения легких при полиорганном заборе.

По техническому заданию сотрудников был сконструирован и изготовлен специальный аппарат для высокочастотной искусственной вентиляции легких, первоначально использованный для анестезиологического обеспечения крупных реконструктивных операций на трахее и бронхах, а в последние годы при трансплантации трахеи и легких (С. М. Черный).

После многоплановой подготовительной работы в 1990 г. в отделении трансплантации легких проф. Ю. Н. Левашевым с сотрудниками была выполнена первая в мире успешная одномоментная аллотрансплантация грудного отдела трахеи у больной 24 лет с идиопатическим фиброзирующим медиастинитом и резким стенозом, приведшим к тяжелой дыхательной недостаточности. В настоящее время она чувствует себя хорошо и находится под наблюдением. Этот случай был описан в литературе (ж. «Пульмонология», 1991, № 2, с. 14—19).

В 1991 г. произведены две первые в России операции аллотрансплантации изолированного легкого у больных с первичной эмфиземой, ослож-

ненной дыхательной, печечно-почечной недостаточностью и легочной гипертензией (Ю. Н. Левашев с сотрудниками). Первый больной с третьего дня начал ходить, самостоятельно себя обслуживал более месяца, исчезла абсолютная зависимость от кислорода. Второй больной прожил 24 дня. Клиническая картина и данные специальных исследований показали, что трансплантированное легкое активно включилось в функцию внешнего дыхания и приняло на себя основную долю легочного газообмена. Так, по данным УЗИ сердца, диаметр правого желудочка до операции составлял 3,0 см, фракция изгнания левого желудочка 47 %, систолическое давление в легочной артерии 75 мм рт. ст., а непосредственно после трансплантации легкого эти величины были соответственно 2,1 см, 74 % и 27 мм рт. ст. После операции на 2-е сутки P_{O_2} увеличилось с 32,0 до 91,0 мм рт. ст., а P_{CO_2} уменьшилось с 54,4 до 30,0 мм рт. ст. Это подтверждалось также ликвидацией признаков полиорганной недостаточности, которая имела место до операции. Причиной смерти пациентов были рецидивирующие кризы отторжения, потребовавшие существенного усиления иммуносупрессивной терапии, на фоне которой в последующем активизировалась вирусно-бактериальная инфекция. Тем не менее первый опыт трансплантации трахеи и легких показал, что подобные операции в имеющихся условиях технически выполнимы, однако требуется дальнейшее совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения реакции отторжения и инфекционных посттрансплантационных осложнений.

Результаты научных исследований обобщены в 5 докторских (Т. Т. Богдан, В. Т. Егiazарян, Ю. Н. Левашев, В. В. Варламов, Б. В. Медвенский) и 22 кандидатских диссертациях. Сотрудники отделения являются авторами 3 монографий: Н. В. Путов, Ю. Н. Левашев, А. Г. Бобков «Кистозная гипоплазия легких» (1982), В. Л. Толузаков, В. Т. Егiazарян «Консервативное лечение острых нагноений легкого» (1985), Н. В. Путов, Ю. Н. Левашев, В. В. Коханенко «Пиопневмоторакс» (1988), а также отдельных глав в монографиях и руководствах по пульмонологии и торакальной хирургии.

© Л. А. Вишнякова, 1993

УДК 616.2-022:579.862

Л. А. Вишнякова

РОЛЬ ПНЕВМОКОККА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург

THE ROLE OF PNEUMOCOCCUS AND ITS INFECTION IN ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ACUTE AND CHRONIC PULMONARY DISEASES

L. A. Vishnakova

Summary

The important role of pneumococcus and its infection in etiology and pathogenesis of pulmonary diseases is coupled with its wide dissemination, with its great tropism to cells of the respiratory mucus lamina, with the presence of great number of various pathogenic factors, with its variability and adaptability, that is the reason of the pneumococcus specy survival.

Pneumococcal persistence in the bronchial tree in patients with chronic bronchitis, the stability of its concentration, and the high level of the pneumococcal immunity in exacerbation phase as well as in clinic remission in coupling with other data of laboratory methods allow to conclude about the feature of the pneumococcus infection currence.

Резюме

Ведущая роль пневмококка в этиологии и патогенезе заболеваний органов дыхания связана с широким распространением пневмококковой инфекции, очень высоким тропизмом к клеткам слизистой дыхательных путей, с наличием большого количества различных факторов патогенности, с пластичностью и изменчивостью этих бактерий, что обуславливает сохранение пневмококка как вида.

Персистенция пневмококка в бронхиальном дереве больных ХБ, стабильность высокой его концентрации и высокого уровня антипневмококкового иммунитета как в фазе обострения, так и в период клинической ремиссии в сочетании с данными других лабораторных методов исследования дают возможность сделать заключение о течении хронической пневмококковой инфекции.

Пневмококк является ведущим этиологическим фактором острых и хронических заболеваний органов дыхательной системы. Чем шире используются микробиологические и иммунологические методы диагностики и чем больше накапливается данных о роли других потенциальных патогенов, тем больше увеличивается убежденность в правильности понимания значения пневмококка и пневмококковой инфекции. Ведущая роль пневмококка в этиологии и патогенезе заболеваний органов дыхательной системы связана с его широким распространением [2], очень высоким тропизмом к клеткам слизистой дыхательных путей, с наличием большого количества различных факторов патогенности, с пластичностью и изменчивостью этих бактерий, что обуславливает сохранение пневмококка как вида.

Роли пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии острых бронхолегочных заболеваний посвящено много работ отечественных и зарубежных авторов, большое внимание этой проблеме постоянно уделяется в лаборатории микробиологии нашего института. Наименее изученными остаются различные стороны патогенеза пневмококковой инфекции, особенно в течении хронических заболеваний. Возникновение и течение пневмококковой инфекции обусловлены величиной заражающей дозы и активностью различных факторов патогенности пневмококка-возбудителя, а также зависят от уровня защиты микроорганизма, главным образом от активности специфических антител, комплемента и фагоцитов [13]. Факторы патогенности пневмококка обладают способностью преодолевать специфические и неспе-

цифические механизмы защиты, функцией проникновения и повреждающим действием. Необходимо подчеркнуть, что повреждающий эффект этих бактерий в течение инфекционного процесса складывается из патогенного действия различных ферментативных факторов патогенности пневмококка и многочисленных флогогенов полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ): лизосомальных гидролаз, активных форм кислорода, продуктов окисления арахидоновой кислоты, фосфолипидов биомембран и т. д. Представляет большой интерес наличие у пневмококка разнонаправленных ферментных систем: нейраминидазы и альдолазы, разрушающей сиаловые кислоты, отщепленные первой, эластазы и двух антиэластаз, пневмолизина и его ингибитора и др., что обуславливает многогранность и пластичность патогенных свойств этих бактерий. Эти антиферментные системы на определенном этапе инфекционного процесса, снижая вирулентность возбудителя, способствуют уменьшению активности воспаления и сохранению пневмококка в очаге поражения, а персистенция этих бактерий способствует рецидивирующему и хроническому течению заболеваний.

При изучении факторов патогенности штаммов пневмококка — возбудителя различных острых и хронических заболеваний нами установлено, что культуры этих бактерий, выделенные в острой фазе пневмококковой инфекции, вне зависимости от ее локализации характеризуются высокой вирулентностью для мышей и сильной ферментативной активностью различных факторов патогенности. В период клинической ремиссии хронических или при затяжном течении острых заболеваний инфекционный воспалительный процесс поддерживают культуры пневмококка, обладающие преимущественно низкой вирулентностью и слабой нейраминидазной и альдолазно-протеазной активностью [3, 4].

Продолжается изучение острых респираторных заболеваний (ОРЗ), острого бронхита (ОБ) и острой пневмонии (ОП). В процессе изучения пневмококковой ОП нам удалось создать модель острого респираторного дистресс-синдрома и совместно с сотрудниками других подразделений института изучить некоторые стороны его патогенеза, а также гистологическую и электронно-микроскопическую картину возникающих повреждений тканей и органов. Установлено, что интактные клетки пневмококка и продукты их инактивации и дезинтеграции ультразвуком обладают токсическим действием, а наиболее высокий уровень токсемии наблюдался после интратрахеального заражения данными бактериями [7]. Введение в дыхательные пути интактных культур пневмококка вызывало уже в первые 5 минут после заражения развитие бактериемии и токсемии и дальнейшее их нарастание, что приводило к повреждению эндотелия, повышению проницаемости капилляров и вызывало развитие токсического отека легких до появления первых очагов ОП.

Многолетнее изучение этиологии и патогенеза хронического бронхита (ХБ) и биологических свойств пневмококка позволило нам сформулировать новое представление о роли пневмококковой инфекции при данной хронической форме неспецифических заболеваний легких. Результаты длительного динамического микробиологического обследования показали, что в фазе обострения ХБ практически у всех больных (94,7 %) в бронхиальном содержимом был обнаружен пневмококк со средней геометрической концентрацией его равной 10^7 микробных клеток в 1 мл (м. к./мл) [12]. Эти культуры характеризовались высокой вирулентностью и активностью ферментативных факторов патогенности. Антипневмококковые антитела были выявлены у всех больных, причем в начальной фазе обострения установлено более чем двухкратное преобладание местного иммунитета (секреторных иммуноглобулинов А — SIgA-антител). По мере уменьшения активности воспаления наблюдалось 5-кратное падение местного иммунитета при незначительном снижении системного. Подобная динамика антипневмококковых SIgA-антител наблюдалась нами у больных ОБ, в первые дни которого местный иммунитет в 2,5 раза превышал системный [1]. Таким образом, при ОБ и в фазе обострения ХБ наблюдались подобные уровни обсеменения бронхиального дерева и динамика местного и системного иммунитета, что в сочетании с клинко-микробиологическими и клинко-иммунологическими сопоставлениями дает возможность судить о течении острой пневмококковой инфекции при обострении ХБ.

В фазе клинической ремиссии ХБ пневмококк был обнаружен у 76,2 % больных, а средняя геометрическая концентрация его была по-прежнему такой же высокой (10^7 м. к./мл), т. е. превышала условно-диагностический уровень. Однако выделенные культуры этих бактерий характеризовались преимущественно низкой вирулентностью и слабой ферментативной активностью факторов патогенности. Почти у всех больных (93 %) был установлен напряженный системный антипневмококковый иммунитет при очень низком уровне местного.

Персистенция пневмококка в бронхиальном дереве больных ХБ и стабильность высокой концентрации его как в фазе обострения, так и в период клинической ремиссии этого заболевания в сочетании с высоким уровнем антипневмококкового иммунитета и данными других лабораторных методов исследования дает возможность сделать заключение о течении хронической пневмококковой инфекции.

Несмотря на частое использование понятия «хронические инфекции», условия формирования и патогенез их изучены крайне мало. В литературе нет данных о хронической пневмококковой инфекции, но, согласно литературным данным, для патологии органов дыхательной системы наиболее характерно хроническое экссудативно-деструк-

тивное воспаление (ЭДВ) [8]. Развитию его способствуют генетическая предрасположенность, антропогенное загрязнение окружающей среды, активное и пассивное курение, несвоевременная диагностика острых респираторных инфекций и неадекватность их лечения. Различные поллютанты вызывают раздражение и разрушение клеток и желез слизистой оболочки бронхиального дерева, а также увеличение количества секрета и часто изменение его реологических свойств, тем самым способствуя возникновению острого воспаления, длительному его течению и развитию хронического инфекционного воспалительного процесса. В основе патогенеза хронического ЭДВ лежат главным образом различные дефекты ПЯЛ, нарушение кооперации этих фагоцитов с Т- и В-лимфоцитами и т. д. [8]. При изучении иммунологического статуса больных ХБ установлено снижение миграции нейтрофилов [11], фагоцитарной активности этих клеток и моноцитов как в фазе обострения, так и в период ремиссии [9].

Возникновению и прогрессирующему течению хронической пневмококковой инфекции способствуют появление и усиление аллергических реакций вследствие накопления специфических IgE-антител и иммунных комплексов. Большую роль в хронизации воспалительного процесса играют пластичность и изменчивость пневмококка. Так, например, под влиянием лечения и длительной вегетации в условиях напряженного антипневмококкового иммунитета возникают дефекты или даже почти полная утрата капсульного вещества пневмококком-возбудителем, а также снижение активности ферментативных факторов патогенности и хемотаксических свойств этих бактерий. Это позволяет пневмококку длительно персистировать в иммунном организме и преодолевать специфические и неспецифические механизмы защиты. При дальнейшем углублении изменчивости пневмококка наблюдается уменьшение активности или даже утрата аутолизина R-формами этих бактерий. Этот фермент опосредует бактерицидный эффект антибиотиков пенициллинового ряда и некоторых других, что обеспечивает персистенцию этих бактерий в процессе антибиотикотерапии.

Волнообразное течение ХБ с периодическими обострениями воспалительного процесса в бронхиальном дереве обуславливает поддержание и прогрессирование хронического ЭДВ. Активация хронической пневмококковой инфекции связана или с экзогенным инфицированием новым, более вирулентным штаммом этих бактерий, обладающим иной антигенной структурой полисахаридной капсулы, или с резким усилением вирулентности возбудителя текущего воспаления под влиянием остро возникающего снижения защитных механизмов организма больного, например при ОРВИ, резком охлаждении, стрессе и т. д. Конечно, ведущим триггером обострения ХБ являются острые респираторные вирусные инфек-

ции [10], обуславливающие резкое снижение иммунологической реактивности и нарушение равновесия между пневмококком-возбудителем и защитными механизмами организма больных, характерного для фазы ремиссии этого заболевания. Согласно современному представлению о природе ОРЗ, течение этих заболеваний вызвано преимущественно ассоциациями острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций, причем у взрослых последние почти исключительно пневмококковой этиологии [6]. Поэтому возможно одновременное инфицирование больных ХБ респираторными вирусами и пневмококком.

Как показано нами в эксперименте, очень кратковременная (18—20 часов) вегетация пневмококка в чувствительном организме (белые мыши) приводит к нарастанию вирулентности в среднем в 1000 раз и к 2—5-кратному увеличению активности ферментативных факторов патогенности. Усиление активности ряда факторов патогенности делает популяцию микроорганизмов более агрессивной, способной преодолевать специфические и неспецифические механизмы защиты организма больного и вызывать развитие острого воспаления, т. е. обострения ХБ. В этот период больные наиболее контагиозны. Таким образом, при хроническом бронхите возможны экзо- и эндогенные механизмы активации хронического ЭДВ.

Имеющиеся в литературе данные о патогенезе хронического ЭДВ дают возможность понять некоторые особенности патогенеза и клинической картины ХБ. Так, в острой фазе ХБ наблюдается различной степени активности острое гнойное воспаление, которое требует активной антибактериальной терапии.

При обострении ХБ, особенно обструктивного, в результате более глубокого нарушения клиренса в бронхиальном дереве значительно увеличивается концентрация пневмококка, гемофильных палочек и других бактерий. В настоящее время хорошо известно, что микроорганизмы, обычно обнаруживаемые в бронхиальном содержимом, и продукты их метаболизма и разрушения, особенно пептидогликаны, вызывают освобождение тучными клетками и базофилами гистамина и других медиаторов, что может способствовать усилению обструкции [5, 14].

Длительное сочетанное действие ферментативных факторов патогенности пневмококка (эластазы, нейраминидазы, гиалуронидазы и других протеаз) с лизосомальными гидролазами ПЯЛ вызывает разрушение соединительнотканной стромы легких. Кроме того, деструктивные процессы в легких могут быть вызваны как содержащими активный кислород микробицидными компонентами ПЯЛ, так и цитолитическим токсином пневмококка — пневмолизином. В этих условиях скопление в слизистой и подслизистой оболочках бронхов макрофагов и Т-лимфоцитов способствует фиброгенезу в зоне воспаления, что вызывает развитие пневмосклероза и эмфиземы легких, ко-

торым в последние годы уделяется большое значение в патогенезе ХОБ. В фазе обострения ХБ резко увеличивается активность всех ферментативных факторов патогенности пневмококка, а также количество и активность ПЯЛ, сочетанное патогенное действие которых вызывает развитие значительных функциональных и цитоморфологических нарушений легких и способствует прогрессированию болезни. Поэтому при ХБ большое значение имеет противорецидивная терапия.

Таким образом, литературные данные о патогенезе хронического ЭДВ и накопленные нами результаты клинко-микробиологических и клинко-иммунологических сопоставлений и изучения различных факторов патогенности пневмококка дают возможность заключить, что в основе патогенеза хронического бронхита лежит хроническая пневмококковая инфекция, поражающая различные клетки и ткани бронхиального дерева и легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Н. А., Вишнякова Л. А., Полушкина А. Ф. и др. Этиология острого бронхита у взрослых // Журн. микробиол.— 1986.— № 5.— С. 3—7.
2. Вишнякова Л. А., Фаустова М. Е., Сологуб Т. С., Резцова Ю. В. Некоторые вопросы эпидемиологии пневмококковой инфекции // Там же.— 1988.— № 8.— С. 64—68.
3. Вишнякова Л. А., Резцова Ю. В. Нейраминидазная активность штаммов *Streptococcus pneumoniae* // Там же.— 1990.— № 2.— С. 108—109.
4. Вишнякова Л. А., Резцова Ю. В. Альдолазно-протеазная

активность *Streptococcus pneumoniae* // Там же.— № 3.— С. 112—114.

5. Вишнякова Л. А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1990.— № 11.— С. 199—206.
6. Вишнякова Л. А., Фаустова М. Е. Современное представление о смешанной вирусной и бактериальной природе острых респираторных заболеваний // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Материалы.— Челябинск, 1991.— С. 125.
7. Костенец Е. Ю. Роль токсемии в генезе респираторного дистресс-синдрома при острой пневмонии в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1992.
8. Маянский Д. Н. Патогенетические принципы диагностики хронического воспаления // Вестн. АМН СССР.— 1991.— № 3.— С. 50—55.
9. Походзей И. В., Суховская О. А., Куликов В. Д. Иммунологическая реактивность больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С. 38—42.
10. Пугов Н. В., Александрова Н. И., Вишнякова Л. А., Яковлева Н. В. Об этиологии и патогенезе инфекционно-воспалительного процесса в бронхах при хроническом бронхите // Там же.— 1991.— № 3.— С. 44—48.
11. Сидерова Л. Д., Маянский Д. Н., Кузнецов П. О., Расанов С. П. Реактивность фагоцитов крови у больных хроническим бронхитом // Там же.— 1988.— № 3.— С. 48—52.
12. Сологуб Т. С. Роль пневмококковой инфекции при воспалительных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
13. Johnston R. B. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia // Rev. Infect. Dis.— 1991.— Vol. 13, Suppl. 6.— P. 509—517.
14. Norn S. P., Stahl S., Jensen C. et al. Histamine release induced by bacteria. A new mechanism in asthma // Agents Actions.— 1987.— Vol. 20, N 1/2.— P. 29—34.

Поступила 18.01.93.

© ЗУБКОВ М. Н.

УДК 616.2-022:579.862

М. Н. Зубков (Москва)

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Л. А. ВИШНЯКОВОЙ «РОЛЬ ПНЕВМОКОККА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ»

Значение пневмококка в возникновении воспалительных заболеваний органов дыхания бесспорно, однако мнения исследователей о его удельном весе при бронхолегочных инфекциях неоднозначны. В какой-то мере это объясняется определенным пристрастием отдельных ученых к наиболее важным, с их точки зрения, возбудителям (примером может служить повышенный интерес к энтеробактериям в 60-х годах, до настоящего времени — к неспорообразующим анаэробам) и различиями в подходах к проведению микробиологической диагностики неспецифических заболеваний легких, в результате чего часть инфекционных агентов нередко ускользает из поля зрения. И в том, и в другом случае возникает вероятность недооценки роли отдельных микробных факторов в этиологии инфекционного процесса.

По нашим данным, частота выделения пневмо-

кокка в диагностических титрах у больных неспецифическими заболеваниями легких действительно высока и достигает при пневмониях в разных возрастных группах 75—85 %, что в 30—60 % случаев коррелирует с высоким уровнем специфических антител на 2—5-й неделях заболевания и у 17 и 53 % больных (соответственно моложе и старше 60 лет) с пневмококковой антигенемией в ранние сроки болезни. При этом пневмококковая моноинфекция отмечается лишь у 28 % больных старше 60 лет и в 1,5 раза чаще (42 %) у лиц более молодого возраста. Пневмококк в ассоциации с другими видами условно-патогенных бактерий, напротив, чаще выявляются у больных пожилого и старческого возраста (в 54 % случаев), нежели у пациентов моложе 60 лет (в 40 % случаев; $p < 0,05$) [1].

Заслуживает внимания достаточно высокий

удельный вес больных с микоплазменной пневмонией (по нашим данным, от 8 до 30 % в зависимости от эпидемиологической ситуации в разные годы) и легионеллезной инфекцией (7,4 % на 645 обследованных пациентов), требующих лечения другими, нежели больные пневмококковыми пневмониями, антибактериальными препаратами.

Несколько иная ситуация складывается при хронических бронхитах, где наряду с такой же, как и при острых пневмониях, высокой частотой выделения пневмококка возрастает роль гемофильной палочки (до 30 % больных) и пиогенного стрептококка (в 25 % случаев), а удельный вес условно-патогенных бактерий кишечной группы и дрожжеподобных грибов рода *Candida* достигает соответственно 80 и 40 % (данные получены при обследовании больных старше 60 лет). Последние, безусловно, далеко не во всех случаях можно отнести к непосредственным возбудителям хронического бронхита, поскольку высокие их концентрации в бронхиальном секрете отмечались у незначительной части больных. Однако обнаружение этих микроорганизмов свидетельствует о глубоких нарушениях микробиоценоза верхних

дыхательных путей, что определяет более тяжелое течение процесса на фоне снижения общей резистентности макроорганизма и создает предпосылки к возникновению вторичных инфекций путем аспирации микрофлоры ротовой полости. Естественно, что в этих ситуациях тактика антибактериальной терапии должна строиться с учетом выявленных факторов.

Таким образом, не умаляя роль пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний органов дыхательной системы и большой вклад автора статьи в решение данной проблемы, следует отдать должное и другим, не менее значимым, микробным агентам, часто принимающим участие в развитии смешанных бронхолегочных инфекций, патогенез которых и взаимоотношения между ассоциантами требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноников В. Е., Зубков М. Н., Гугуцидзе Е. Н. // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С. 15—19.

Поступила 18.03.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-004-092:612.017

*Е. С. Лебедева, Л. Н. Данилов, Е. М. Еропкина, Т. П. Сесь,
Г. Е. Афиногенов, А. Г. Булычев*

СОСТОЯНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ ЗАЩИТЫ ЛЕГКИХ У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ ФИБРОЗОМ

Научно-исследовательский институт пульмонологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

STATE OF ANTIMICROBIAL DEFENCE OF LUNGS IN RATS WITH TOXIC PULMONARY FIBROSIS

E. S. Lebedeva, L. N. Danilov, E. M. Eroпкина, T. P. Ses, G. E. Aphynogenov, A. G. Bulychev

Summary

The single intratracheal bleomycin instillation was used to produce a model for the development of pulmonary fibrosis in rats. The study of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was performed at 1, 3, 7, 14, 30 days after bleomycin administration. An addition of BALF from bleomycin-treated rats to the incubation mixture considerably suppressed the reproduction of *Staphylococcus aureus* and enhanced self antiadhesive properties. The minimal adhesion (as well as the maximal bacteriostatic effect) was observed at 3th day post bleomycin. The index of adhesion remained lower than in untreated rats for 30 days. The percentage of neutrophils and lymphocytes in BALF significantly increased post bleomycin. The increase of IL-2, IL-2, and natural killer activities and high levels of elastase and collagenase were found after bleomycin instillation. It was supposed that the high antimicrobial activity of BALF may be conditioned by defensive bacteriocidal functions of stimulated neutrophils and macrophages and the high activity of natural killer cells. Aseptic conditions may play an important role in the inflammation transforming to pulmonary fibrosis.

Резюме

Одиночная внутритрахеальная инстилляционная блеомицина использовалась для создания модели развития легочного фиброза у крыс. Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) выполнялось на 1, 3, 7, 14, 30 сутки после назначения блеомицина. Добавление

BALF от обрабатываемых блеомицином крыс к смеси инкубаций значительно снижало воспроизведение *Staphylococcus aureus* и расширяло его антиадгезивные свойства. Минимальная адгезия (также как максимальный бактериостатический эффект) наблюдалась на 3-й день после блеомицина. Индекс адгезии оставался ниже, нежели у нелеченных крыс в течение 30 дней. Процент нейтрофилов и лимфоцитов в BALF значительно увеличивался после блеомицина.

Увеличение IL-1, IL-2 и активности естественных киллеров и высокие уровни эластазы и колагеназы были обнаружены после впрыскивания блеомицина. Предполагалось, что высокая антимикробная активность BALF может обуславливаться защитной бактерицидной функцией стимулируемых нейтрофилов и макрофагов и высокой активностью клеток естественных киллеров. Асептические условия могут играть важную роль в преобразовании воспаления в легочный фиброз.

Исследования на моделях интерстициального фиброза легких свидетельствуют о стереотипной реакции легочных структур на самые различные повреждающие факторы [13]. Ингаляционное воздействие любого ксенобиотика (индустриального, бытового или иного происхождения) сопровождается выраженной реакцией механизмов защиты легких. Взаимодействие макрофагов, лимфоцитов и полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, опосредованное секретируемыми этими клетками медиаторами, ферментами и хемоаттрактантами, формирует микросреду, в которой развивается воспалительная реакция, в значительной мере определяет ее направленность и исход. Связь между первичной клеточной реакцией и фибропластическим процессом в легких, а также условия, определяющие переход воспаления в диффузный интерстициальный фиброз, во многом остаются неясными. В последние годы для решения этих вопросов все чаще используется анализ свойств бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) как экспериментальных животных с индуцированным различными агентами легочным фиброзом, так и больных с диффузными интерстициальными заболеваниями легких [12].

Целью настоящей работы было изучение показателей функциональной активности клеточных элементов и антимикробных свойств бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс в процессе развития токсического фиброза легких, вызванного интратрахеальным введением блеомицина.

Исследования выполнены на крысах-самцах Вистар массой 150—160 г. Фиброз легких моделировали путем интратрахеального введения противоопухолевого антибиотика блеомицина — БЛМ (Nippon Kayaku CO. LTD, Япония) из расчета 10 мг/кг. Контрольным животным интратрахеально вводили 0,9 % раствор хлорида натрия. Животных исследовали на 1, 3, 7, 14 и 30-е сутки после инстилляций препарата. Под наркозом (тиопентал, 25 мг/кг) вскрывали грудную полость, перевязывали трахею и извлекали легкие. Бронхоальвеолярный лаваж выполняли на изолированных легких 20 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия (37 °С) по 4 мл на одно введение. Лаважную жидкость собирали в силиконизированные пробирки и использовали для последующего анализа. В камере Горяева подсчитывали число клеток в 1 мл БАЛЖ с после-

дующим пересчетом на весь извлеченный из легких объем. После центрифугирования выполняли дифференциальный клеточный анализ на окрашенных гематоксилин-эозином препаратах.

Антимикробную активность БАЛЖ оценивали по скорости размножения тест-культуры *Staphylococcus aureus*. Инкубационная смесь состояла из 1 мл универсальной питательной среды для выращивания бактерий («Abbott», США), 1 мл БАЛЖ (супернатант) и $0,2 \text{ мл} \cdot 10^8 \text{ St. aureus}$. Суточную кривую бактериального роста регистрировали графически с помощью автоматизированной микробиологической системы «Avantage» («Abbott», США) и оценивали, сравнивая со «стандартом», инкубационная среда которого состояла из питательного бульона и не содержала БАЛЖ. Для изучения влияния БАЛЖ на процесс бактериальной адгезии использовали культуру клеток эпителиоидной карциномы гортани HEp-2. Суспензию клеток в концентрации 100—200 тыс./мл выращивали в пробирках на покровных стеклах в ростовой среде ДЕМЕМ в течение 48 ч при 37 °С. Затем ростовую среду заменяли образцами БАЛЖ экспериментальных или контрольных животных, добавляли взвесь *St. aureus* из расчета 10^8 кл./мл и инкубировали 2 ч при 37 °С. В качестве «стандартных условий» оценивали взаимодействие бактерий и эукариотических клеток в поддерживающей питательной среде. После инкубации покровные стекла с монослоем HEp-2 многократно отмывали от неприкрепившихся бактерий, фиксировали 96° этанолом, окрашивали по методу Романовского — Гимзы и после обезвоживания заключали в бальзам. Индекс адгезии рассчитывали как среднее число бактерий, адгезировавших к одной эукариотической клетке-мишени.

Активность интерлейкина-1 (ИЛ-1) определяли на культуре мышинных тимоцитов в присутствии конканавалина А [3], активность интерлейкина-2 (ИЛ-2) — после инкубации с фитогемагглютинином, тестируя на культуре мышинных Т-лимфобластов [3]. Активности ИЛ-1 и ИЛ-2 оценивали с помощью индексов стимуляции в условных единицах. Стандартами служили очищенные препараты ИЛ-1 и ИЛ-2 (НИИОЧБ, Санкт-Петербург). Активность естественных киллеров (ЕК) исследовали по методу М. П. Рыковой и др. [4]. Лимфоциты выделяли из БАЛЖ центрифугированием

Таблица 1

Клеточный состав БАЛЖ крыс после внутритрахеального введения блеомицина

Дни после БЛМ	Общее число клеток $\cdot 10^6$	Макрофаги, %	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
1	14,1 $\pm$ 1,0*	55,7 $\pm$ 3,2*	18,0 $\pm$ 2,1*	26,3 $\pm$ 1,4*
3	11,0 $\pm$ 0,8	55,4 $\pm$ 2,9*	19,6 $\pm$ 1,9*	25,0 $\pm$ 1,6*
7	12,1 $\pm$ 0,9*	60,0 $\pm$ 3,5*	26,6 $\pm$ 1,9*	13,4 $\pm$ 1,3
14	13,1 $\pm$ 0,8*	51,0 $\pm$ 3,4*	30,0 $\pm$ 2,2*	18,9 $\pm$ 2,2*
30	14,7 $\pm$ 2,1*	72,2 $\pm$ 4,9	17,3 $\pm$ 1,8*	10,5 $\pm$ 1,4
Контроль	10,1 $\pm$ 0,3	84,4 $\pm$ 4,2	2,9 $\pm$ 0,1	12,2 $\pm$ 0,6

Примечание. Звездочка — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка. Число наблюдений в каждой группе 8—10.

и доводили их концентрацию до $2 \cdot 10^6$ /мл. Клетками-мишенями служила перевиваемая линия миелолейкоза К-562, меченная ^3H -уридином. Цитотоксический тест ставили в круглодонных планшетах в отношении эффекторы/мишени 25:1. Индекс цитотоксичности рассчитывали в процентах. Поглонительную способность альвеолярных макрофагов оценивали по методу Е. И. Шмелева и др. [6] с использованием стандартных частиц латекса и расчетом фагоцитарного числа (процент фагоцитирующих клеток) и фагоцитарного индекса (количество частиц латекса, поглощенных одной клеткой). Определение коллагеназы и эластазы проводили в клеточном гомогенате БАЛЖ. Активность коллагеназы определяли с использованием меченого коллагена [8]. Нативный мономерный коллаген готовили из хвостового сухожилия крыс [9]. Коллаген метили ^3H -ацетилангидридом [8]. Активность эластазы оценивали спектрофотометрически и использованием в качестве субстрата р-нитрофенил-N-tert-бутилокси карбонилаланината [14]. Результаты обработаны с помощью t-критерия Стьюдента.

Проведенные ранее [1] морфологические исследования выявили уже в первые сутки после внутритрахеальной инстилляций БЛМ инфильтрацию легочной ткани нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами, усиливавшуюся на протяжении последующих 7 дней. К 14-му дню в межальвеолярных перегородках дифференцировались единичные коллагеновые волокна, а к 30-му дню количество соединительной ткани в легких нарастало, отражая морфологическую картину развивающегося фиброза.

В период острого воспаления изменялось количественное соотношение клеток в БАЛЖ (табл. 1). Число нейтрофилов возрастало в сравнении с контрольной группой в первые сутки в 8 раз, к 7-м суткам — в 10 раз. Максимальное содержание нейтрофилов, превышавшее контрольное значение в 13 раз, было отмечено через две недели после введения БЛМ. К 30-му дню намечалась тенденция к уменьшению нейтрофилов в лаважной жидкости, хотя число нейтрофилов оставалось по-прежнему выше, чем в контроле. Содержание



Суточные кривые бактериального роста *Staphylococcus aureus* под влиянием бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс в различные сроки после внутритрахеального введения блеомицина. Кривые зарегистрированы с помощью системы «Avantage» (США). По оси абсцисс — время, по оси ординат — оптическая плотность.

лимфоцитов оказалось максимальным в первые три дня после инстилляций БЛМ, превышая контрольные цифры более чем в два раза. Содержание альвеолярных макрофагов (АМ) в течение двух недель после введения БЛМ оставалось несколько сниженным и лишь к 30-му дню не отличалось от значений в контроле.

Изучение динамики антимикробной активности БАЛЖ, определяемой по уменьшению скорости размножения тест-культуры *St. aureus* (бактериостатический эффект), показало, что введение в инкубационную среду лаважной жидкости крыс, которым инстиллировали БЛМ, в большей степени подавляло размножение бактерий по сравнению с эффектом БАЛЖ, полученной от контрольных животных (рисунок). Увеличение антимикробной активности БАЛЖ, отмеченное уже в первый день после введения БЛМ, достигало максимума к 3-му дню, постепенно возвращаясь к контрольному уровню к 30-м суткам. Сходным оказалось изменение другого показателя антимикробной защиты БАЛЖ, характеризующего ее антиадгезивные свойства (табл. 2). Лаважная жидкость контрольных крыс, как и большинство тканевых жидкостей микроорганизма *in vitro*, подавляла адгезию *St. aureus* к клеткам-мишеням НЕР-2: индекс адгезии в среднем по сравнению со «стандартными условиями» ($30,1 \pm 1,5$) уменьшался до $19,4 \pm 1,0$ ($p < 0,05$). После интратрахеального введения БЛМ антиадгезивные свойства БАЛЖ значительно усиливались. Минимальная адгезия (также как наибольшая бактериостатическая активность) отмечалась на 3-й день после введения БЛМ, когда на поверхности одной эукариотической клетки можно было обнаружить лишь 2—3 бактериальные клетки. В последующие дни наблюдалась тенденция к увеличению адгезии, но

Таблица 2

Индекс адгезии для *St. aureus* в среде, содержащей пробы БАЛЖ крыс после введения блеомицина

Дни после БЛМ	Индекс адгезии		
	после БЛМ	после 0,9 % NaCl (контроль)	«стандартные условия» (без БАЛЖ)
1	14,1±0,1**	19,0±1,1*	35,7±2,2
3	2,4±0,4**	17,0±1,8*	30,2±3,1
7	6,2±1,0**	21,4±3,2*	29,1±2,3
14	10,2±0,6**	20,1±1,3*	25,0±3,4
30	13,8±0,9**	19,4±2,5*	30,1±2,8

Примечание. Звездочка — различие со «стандартными условиями» достоверно, $p < 0,05$; две звездочки — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка.

и на 30-й день индекс адгезии оставался на 30 % ниже, чем у контрольных животных. Следует отметить, что сам БЛМ, введенный в инкубационную питательную среду, антиадгезивного действия на прикрепление бактерий к клеткам-мишеням не оказывал: индекс адгезии составлял $26,3 \pm 4,2$.

Надо полагать, что высокая антиадгезивная активность БАЛЖ в динамике инициированного БЛМ воспаления и фиброгенеза может быть обусловлена защитными биоцидными функциями стимулированных нейтрофилов и АМ, в значительной мере связанных с НАДФН-оксидазозависимой генерацией активных форм кислорода. При интратрахеальном введении БЛМ одними из первых клеток-мишеней оказываются АМ, составляющие в норме большинство в клеточной популяции бронхоальвеолярного пространства, в среднем 84,4 % (см. табл. 1). О существенной активации АМ свидетельствовала возрастающая в первый же день после введения БЛМ их поглотительная способность, выражавшаяся в увеличенном в 2 раза числе фагоцитирующих макрофагов и повышении также в 2 раза абсорбционной способности отдельного АМ (табл. 3). Стимулированные АМ продуцируют хемотаксические факторы, что ведет к притоку нейтрофилов в легкие, а также ряд медиаторов, способных модулировать интерсти-

циальное воспаление и фибротические процессы в легких, и среди них ИЛ-1. Активность ИЛ-1 в БАЛЖ (см. табл. 3) наиболее значительно возрастала в первый (на 89 % от контроля) и особенно на 3-й день (на 172 % от контроля) после введения БЛМ, именно в тот период, когда отмечалась наибольшая функциональная активность АМ. Затем уровень ИЛ-1 существенно снижался, хотя оставался до 14-го дня достоверно выше контрольного значения. Через месяц после введения БЛМ уровень ИЛ-1 не отличался от нормы. Не исключая возможного вклада в продукцию ИЛ-1 стимулированных нейтрофилов, следует, вероятно, рассматривать активированные АМ в качестве его основных продуцентов. ИЛ-1 не только регулирует пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, фибробластов, эпителиоцитов, но и модулирует функции центров нейроэндокринной системы, осуществляя связь очага воспаления с целым организмом [7]. Через ИЛ-1 к воспалительным процессам могут подключаться лимфоциты, содержание которых в БАЛЖ также было наибольшим в первые три дня после инстилляций БЛМ (см. табл. 1) [11]. Известно, что ИЛ-1 активирует Т-лимфоциты, локализующиеся в альвеолах, к синтезу хелперного фактора для В-клеточной дифференцировки — ИЛ-2. Митогенный фактор ИЛ-2 необходим для развития цитотоксических Т-лимфоцитов [5]. Как показали результаты анализа БАЛЖ крыс после инстилляций БЛМ, уровень ИЛ-2 нарастал в первый день в 3 раза, а к 14-му дню в 4,5 раза по сравнению с контролем. В эти же сроки значительно возрастал цитотоксический индекс (см. табл. 3), характеризующий активность естественных киллеров — субпопуляции лимфоцитов (или предшественников Т-клеток), не являющихся эффекторами специфического иммунного ответа. Цитотоксический индекс возрастал в первый день после БЛМ в 4,3 раза, пик активности ЕК-клеток отмечался на 3-е и 14-е сутки, соответственно в 9,5 и 10 раз выше контрольных значений. Величина индекса цитотоксичности оставалась высокой и через месяц после инстилляций БЛМ, в то время как уровень ИЛ-2 уже нормализовался. Вероятно,

Таблица 3

Показатели функциональной активности клеток БАЛЖ крыс после интратрахеального введения блеомицина

Дни после БЛМ	Фагоцитарное число, %	Фагоцитарный индекс, ед.	ИЛ-1, усл. ед.	ИЛ-2, усл. ед.	Цитотоксический индекс, %	Эластаза, нМ·10 ⁶ кл/мин	Коллагеназа, имп·10 ⁶ кл/мин
1	73,0±1,3*	6,1±0,7*	10,8±0,8*	8,8±0,5*	22,6±1,8*	1,36±0,01*	4,61±0,20*
3	65,5±2,8*	4,6±0,2*	15,5±0,9*	10,4±0,6*	50,2±3,4*	1,30±0,05*	4,92±0,31*
7	46,3±2,5*	4,2±0,4*	9,3±0,5*	12,2±0,9*	29,6±2,0*	1,68±0,10*	10,11±0,51*
14	45,7±2,5*	3,5±0,5	8,9±0,5*	13,2±0,9*	52,8±3,8*	1,92±0,09*	11,76±0,78*
30	45,5±0,9*	2,6±0,2	5,3±0,3	3,3±0,2	43,3±2,7*	2,20±0,08*	19,60±0,86*
Контроль	38,7±2,6	3,0±0,4	5,7±0,3	2,9±0,1	5,3±0,8	0,71±0,003	3,09±0,15

Примечание. Звездочка — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$. Приведены средние ± стандартная ошибка. Число наблюдений в каждой группе 8—10.

это связано с выраженными деструктивными процессами, происходящими в легочной ткани.

Лимфоциты, наряду с АМ, служат источниками хемотаксинов для полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, мобилизуют их микробицидный потенциал. Лимфоцитарные продукты усиливают кислородзависимый метаболизм нейтрофилов, так называемый респираторный взрыв, а также секретируют обоими типами фагоцитов (АМ и нейтрофилами) лизосомальных ферментов, в частности эластазы и коллагеназы. Активность обоих ферментов прогрессивно нарастала в БАЛЖ в течение 30 дней после воздействия БЛМ (см. табл. 3): в первый день прирост активности эластазы составил 1,9 раза, коллагеназы 1,5 раза, на 7-й день — 2,4 и 3,3 раза соответственно и к 30-му дню — 3,1 и 6,3 раза соответственно. Поскольку нейтральные протеазы секретируются только активированными АМ, а в наших опытах функциональная активность АМ начинала снижаться на 7—14-е сутки после введения БЛМ, то, вероятно, высокий уровень эластазы и особенно коллагеназы следует связать прежде всего с нейтрофильной активностью в очаге воспаления. Наличие в БАЛЖ большого числа нейтрофилов, продуцирующих высокоактивные гидролазы, в определенной степени может тормозить разрастание соединительной ткани. Однако образующиеся при расщеплении коллагена пептиды по механизму обратной связи могут запускать вновь его синтез в фибробластах, т. е. высокая активность коллагеназы в очаге воспаления не гарантирует полное торможение фиброгенеза в легких. Показано, что БАЛЖ больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом содержит значительные количества нейтрофилов и коллагеназы [15]. Фиброз, как известно, характеризуется беспорядочным отложением коллагена и перераспределением его типов, что может быть в какой-то степени обусловлено нарушением регуляции коллагенолиза. Кроме того, нейтральные протеазы способны разрушать поверхностный белок фибробластов — фибронектин, участвующий в межклеточном взаимодействии и взаимодействии клетка — внеклеточный матрикс. Нейтральные протеазы характеризуются не только как медиаторы воспаления, но являются и модуляторами функций клеток-эффекторов воспаления. Так, под действием нейтральных протеаз, в том числе и тех, которые секретируются самими фагоцитами, может возрастать их микробицидный потенциал [10]. Сами ферменты не вызывают генерации активных форм кислорода, но они сенсibiliзируют фагоцитарную клетку к действию микробных и тканевых стимулов, т. е. к реализации респираторного взрыва. Усиление окисления глюкозы в гексозомонофосфатном цикле создает условия для образования в процессе окисления НАДФН активных форм кислорода (супероксидного аниона, гидроксильного радикала, перекиси водорода и др.), оказывающих цитотоксическое действие, инициируя реакции пе-

роксидации липидов в клеточных мембранах и вторичное повреждение клеток в очаге воспаления.

Выраженный бактериостатический эффект БАЛЖ и ее высокие антиадгезивные свойства свидетельствуют об усилении антимикробной защиты легких у крыс в процессе формирования токсического легочного фиброза. Полученные результаты позволяют полагать, что антимикробные свойства БАЛЖ после интратрахеального введения БЛМ в значительной мере обусловлены продукцией активных метаболитов кислорода фагоцитами, в первую очередь нейтрофилами, содержание которых в БАЛЖ было стойко повышено на протяжении 30 сут. наблюдения, а также цитотоксической активностью субпопуляции естественных киллеров в легких. По-видимому, преобладание нейтрофильно-лимфоцитарной реакции препятствует развитию репаративных процессов в легочной ткани, связанных с восстановлением поврежденного БЛМ бронхиального эпителия, и способствует формированию фиброза, потенцируя вторичное повреждение ткани активными формами кислорода и нерегулируемый коллагенолиз. В соответствии с полученными нами ранее данными [2] можно полагать, что наиболее благоприятной для развития регенеративных процессов в легочной ткани является реакция, связанная с быстрым обновлением альвеолярного пула макрофагов за счет молодых функционально полноценных клеточных форм, что обуславливает пролиферацию поврежденного бронхиального эпителия и тем самым замедление процесса фиброобразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов Л. Н., Лебедева Е. С., Маховенко Л. В. и др. Патогенетические особенности формирования экспериментального фиброза легких // Актуальные проблемы пульмонологии. — Л., 1991. — С. 141—143.
2. Данилов Л. Н., Лебедева Е. С., Чернякова Д. Н., Кожемьякин А. Л. Применение пептидов слизистой трахеи как способ подавления фиброгенеза в легких в эксперименте // Современные проблемы клинической и профилактической пульмонологии. — СПб., 1992. — С. 144—150.
3. Иммунология. Методы исследования / Под ред. И. Лефковитса, Б. Перниса: Пер. с англ. — М.: Мир, 1983.
4. Рыкова М. П., Спирадзе И. В., Зедгенидзе М. С. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // Иммунология. — 1984. — № 3. — С. 88—90.
5. Фримель Х., Брок И. Основы иммунологии: Пер. с нем. — М.: Мир, 1986.
6. Шмелев Е. И., Бумагина Г. К., Мизереева Ю. Т. Феномен антигенспецифической супрессии функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных хроническим бронхитом и абсцессами легких // Иммунология. — 1981. — № 3. — С. 61—64.
7. Besedovsky H. Integration of activated immune cell products in immune-endocrine feed-back circuits II // Leucocytes and Host Defence. — New York, 1986. — P. 197—205.
8. Cawston T. E., Murphy G. Mammalian collagenases // Meth. Enzymol. — 1981. — Vol. 80. — P. 711—722.
9. Chandrakasan G., Tochia D. A., Piez K. A. Preparation of intact monomeric collagen from rat tail tendon and skin and structure of nonhelical ends in solution // J. Biol. Chem. — 1976. — Vol. 251, N 11. — P. 6062—6067.
10. Johnstone R., Chadwick D., Cohn Z. Priming of macrophages

- for enhanced oxidative metabolism by exposure to proteolytic enzymes // J. Exp. Med.— 1981.— Vol. 153, N 5.— P. 1678—1683.
11. Karpel J. P., Aldrich T. K., Mitsudo S., Norin A. J. Lung lymphocytes in bleomycin-induced pulmonary disease // Lung.— 1989.— Vol. 167, N 1.— P. 163—172.
 12. Reynolds H. Y. Bronchoalveolar Lavage // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135, N 2.— P. 250—263.
 13. Snider G. L. Interstitial pulmonary fibrosis // Chest.— 1986.— Vol. 89, N 3.— Suppl.— P. 115S—121S.
 14. Visser L., Blout E. R. The use of p-nitrophenyl N-tert-butyl-oxy-carbonyl-L-alaninate as substrate for elastase // Biochim. Biophys. Acta.— 1976.— Vol. 268, N 2.— P. 257—260.
 15. Walters L. C., King T. E., Cheniack R. M. Bronchoalveolar lavage fluid neutrophils increase after corticosteroid therapy in smokers with idiopathic pulmonary fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol. 133, N 1.— P. 104—109.

Поступила 13.02.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-004-06:616.231-018.25

Л. Н. Данилов, Е. С. Лебедева, Н. Е. Окунева, А. Л. Кожмякин

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТРАХЕИ НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Отделение экспериментальной патологии НИИ Пульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург

THE EFFECT OF TRACHEAL MUCOUS MEMBRANE PEPTIDES ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL PULMONARY FIBROSIS

L. N. Danilov, E. S. Lebedeva, N. E. Okuneva, A. L. Kodjemiakin

Summary

The model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis was produced in rats to evaluate the effect of tracheal mucous membrane peptides (TMMP) used for prevention of massive proliferation in the interstitial connective tissue in lungs. The application of TMMP reduced the negative consequences of bleomycin administration. The mortality was decreased by three times. The body weight was increased at 52 % of the initial value. Hypertrophy of the right heart ventricle developed in a smaller degree in comparison with untreated rats. The content of the connective tissue in alveolar walls was diminished. It was loose of the connective tissue with non numerous collagen fibers. Ultrastructural studies of bronchoalveolar lavage cells showed great differences of alveolar macrophage populations in two groups of rats — untreated and treated with TMMP. The possible role of alveolar macrophages in the observed effect of TMMP for modulation of fibroplastic process in lungs is discussed.

Резюме

Моделирование легочного фиброза, вызванного блеомицином, производилось на крысах для оценки эффекта пептидов слизистой трахеи (ТММР), используемых для предотвращения массивного быстрого разрастания интерстициальной соединительной ткани в легких. Применение ТММР уменьшило отрицательные последствия администрации блеомицина. Смертность уменьшилась в три раза. Вес тела увеличивался на 52 % от начального значения. Гипертрофия правого желудочка сердца развивалась в меньшей степени по сравнению с нелечеными крысами. Содержание соединительной ткани в альвеолярных стенках уменьшалось. Это было уменьшение соединительной ткани с не многочисленными волокнами коллагена. Ультраструктурные исследования клеток бронхоальвеолярного лаважа показали большие различия популяций альвеолярных макрофагов в двух группах крыс — нелеченной и обработанной ТММР. Обсуждается возможная роль альвеолярных макрофагов в наблюдаемом эффекте ТММР для модуляции фибропластического процесса в легких.

Токсические фиброзирующие альвеолиты представляют большую группу интерстициальных заболеваний легких, возникающих у людей в результате воздействия различных патогенных индустриальных агентов и поллютантов. Около 53 % ксенобиотиков проникают в организм через легкие [1]. Во многих случаях этиология и патогенез фиброзирующего процесса в легких остаются полностью неизвестными, что ограничивает возможности

адекватной терапии, ухудшает прогноз этого тяжелого заболевания.

Исследования, проведенные на различных экспериментальных моделях интерстициального фиброза легких, свидетельствуют, что повреждение легких, вызванное блеомицином [4, 12], паракватом [10], токсическими производными кислорода [7], циклофосфамидом [5], происходит стереотипным путем [11]. Важная роль в развитии легоч-

ного фиброза принадлежит иммунокомпетентным клеткам и клеткам воспаления, выполняющим не только эффекторную, но и регуляторную функции. По всей видимости, именно характер межклеточных взаимодействий в популяции клеток, вовлекаемых в ответную реакцию на воздействие повреждающего агента, в значительной степени определяет направленность и исход повреждения — восстановление или прогрессирующий фиброз легочной ткани.

Известно, что защитная реакция легкого на повреждение зависит от реакций нехолинергической и неадренергической нервной системы, принимающей участие в иннервации легких. Рецепторы так называемой нервной системы третьего типа находятся в клеточных элементах бронхов и альвеол. Медиаторами, регулирующими функциональную активность этих рецепторов, являются низкомолекулярные интестинальные пептиды. Поэтому представляется перспективным модулирование межклеточных взаимодействий и стимулирование пролиферации бронхиолоальвеолярного эпителия с помощью экзогенно вводимых пептидов, выделенных из слизистой оболочки трахеи и бронхов. Предложенный подход является актуальным, потому что традиционно применяемые в лечении больных фиброзирующими альвеолитами глюкокортикоиды тормозят секрецию макрофагами гидролаз, расщепляющих соединительнотканый матрикс легких, не влияя при этом на продукцию ростовых факторов для фибробластов [8]. По этой причине применение глюкокортикоидов на стадии перехода от инфильтрации к пневмо-склерозу может ускорять его формирование.

В данной работе представлены результаты, полученные в экспериментальном исследовании биологической активности и терапевтической эффективности нового пептидного препарата из слизистой оболочки трахеи и бронхов (ПСТ), который был использован для предупреждения токсического фиброза легких, индуцированного блеомицином.

В работе использованы крысы-самцы линии Вистар массой 140—150 г. Под поверхностным эфирным наркозом обнажали трахею и интра-трахеально вводили блеомицин, 10 мг/кг (Nippon Kayaku CO, LTD, Япония), в 0,3 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Эта процедура повторялась трижды с интервалом между введениями блеомицина в 14 дней. Контрольным животным по аналогичной методике в том же объеме вводили стерильный изотонический раствор хлорида натрия.

Механизм цитотоксического действия блеомицина на легкие основан на связывании Fe^{2+} блеомицином в аэробных условиях. Fe^{2+} окисляется до Fe^{3+} кислородом, акцептирующим электрон, с образованием реактивных форм кислорода [13]. Образующиеся в результате этой реакции супероксидные анионы и гидроксильные радикалы участвуют в индуцированном блеомицином поврежде-

нии ДНК. Вторым механизмом повреждения ДНК является интерполяция блеомицина в молекулу ДНК.

Животные с индуцированным блеомицином фиброзом легких были разделены на две группы. Животным 1-й группы внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Животные 2-й группы получали внутрибрюшинные инъекции ПСТ в течение 7 дней после каждого введения блеомицина. ПСТ растворяли в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия непосредственно перед каждым введением и инъектировали в дозе 1,0 мг/кг. В каждой группе контролировалась выживаемость животных. Выживших животных выводили из опыта по истечении 1 месяца после третьей инстилляцией блеомицина. Крыс анестезировали внутрибрюшинным введением 30,0 мг/кг пентобарбитала. Выполняли торакотомию. Извлекали легкие и сердце и взвешивали. Для выявления гипертрофии правого желудочка сердца применяли метод раздельного взвешивания желудочков сердца по Мюллеру с последующим расчетом желудочкового индекса — отношения массы правого желудочка сердца к массе левого в процентах.

Бронхоальвеолярный лаваж выполняли на изолированных легких стерильным изотоническим раствором хлорида натрия (температура 35 °C, 20,0 мл по 5,0 мл на введение) с помощью шприца. Лаважную жидкость собирали самотеком в силиконизированные пробирки и использовали для иммунологических и электронно-микроскопических исследований.

Лаважную жидкость центрифугировали 10 минут при 2000 xg. Осадок фиксировали смесью Карновского, промывали и дофиксировали OsO_4 . После обезвоживания в спиртах пробы заливали в аралдит. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме Reihert-Lung, окрашивали уранил ацетатом и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM-100 CX.

Для иммунологических исследований бронхоальвеолярную лаважную жидкость фильтровали и центрифугировали при 100 xg в течение 10 минут, осадок ресуспендировали в 1,0 инкубационной среды 199. Подсчитывали количество альвеолярных макрофагов с помощью камеры Горяева, затем доводили концентрацию клеток до $1 \cdot 10^6/\text{мл}$ в инкубационной среде, содержащей 5 % эмбриональной телячьей сыворотки. Стандартные частицы латекса (0,1 мл) добавляли к суспензии альвеолярных макрофагов (0,5 мл) и инкубировали при 37 °C в течение 2 часов. Препараты окрашивали по способу Романовского в течение 3 минут и производили подсчет с помощью микроскопа Laboval-4. Поглонительную способность макрофагов оценивали по методу Е. И. Шмелева и соавт. [2] с расчетом фагоцитарного числа (процент фагоцитирующих клеток) и фагоцитарного индекса (количество частиц латекса, поглощенных одной клеткой).

Таблица 1

Влияние ПСТ на биометрические параметры крыс с индуцированным блеомицином фиброзом легких¹

Параметры	Контроль n=12	Нелеченый легочный фиброз n=17	Легочный фиброз, леченный ПСТ n=19
Масса тела, г			
— начальная	152,4±6,1	150,1±5,9	142,9±4,7
— в конце опыта	250,0±6,7	155,9±9,5	217,0±11,6**
Индекс массы ²			
— легких	6,6±0,3	20,4±2,4*	11,4±1,1***
— сердца	3,8±0,2	6,1±0,4*	4,1±0,2**
Желудочковый индекс, %	31,4±1,1	64,3±2,2*	40,5±1,2***

Примечание. ¹ — среднее±стандартная ошибка среднего (СОС).
² — индекс массы=масса легких или сердца в мг/масса тела в кг. Звездочка — $p<0,05$ при сравнении с контрольными значениями, две звездочки — $p<0,05$ при сравнении со значениями у нелеченых крыс с фиброзом легких.

Содержание иммунных комплексов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости определяли по методу V. Naškova et al. [9]. Этот метод основан на селективной преципитации растворимых комплексов антиген-антитело при различной концентрации полиэтиленгликоля (6000D): 3,75 % — крупные иммунные комплексы и 7 % — средние иммунные комплексы.

Для гистологических исследований легкие расправляли интратрахеальным введением забуференного 10 % формальдегида и помещали в тот же раствор на 3—5 дней для дальнейшего исследования. Блоки легочной ткани заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5—6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону с докраской на эластические волокна.

Морфометрические исследования выполняли с помощью сетки Вейбеля (в 10 полях зрения), рассчитывали процент точек, приходящихся на свободный просвет альвеол и соединительнотканый компонент альвеолярной стенки.

Результаты обработаны с определением среднего и стандартной ошибки среднего, оценка различий выполнена с использованием теста Стьюдента. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Трехкратное введение животным блеомицина (без лечения ПСТ) препятствовало нормальному приросту массы тела животных 1-й группы в течение эксперимента, в то время как у животных контрольной группы масса тела увеличивалась на 64 % (табл. 1). Смертность животных достигала 70 % и наблюдалась обычно на 20—30-й день после последней инстилляцией блеомицина. В этот период у животных отмечались симптомы тяжелой прогрессирующей дыхательной недостаточности: межреберное напряжение, тахипноэ, цианоз. У этих крыс выявлялись высокие значения относительной массы легких и сердца, увеличение желудочкового индекса до 64 %, что свидетельствовало о развитии гипертрофии правого желудочка сердца.

Интратрахеальное введение блеомицина (повто-

Таблица 2

Влияние ПСТ на морфометрические показатели легких у крыс с индуцированным блеомицином фиброзом легких¹

Группы животных	Свободный просвет альвеол, %	Компоненты альвеолярной стенки, %	
		соединительнотканый	несоединительнотканый
Контроль n=12	58,4±1,3	6,9±1,4	34,6±2,2
Нелеченый фиброз легких n=12	49,4±1,0*	15,2±1,3*	35,4±1,7
Фиброз легких, леченный ПСТ n=12	56,7±2,5**	10,0±2,6***	33,2±1,3

Примечание. ¹ — среднее ± стандартная ошибка среднего (СОС). Звездочка — $p<0,05$ при сравнении с контрольными значениями, две звездочки — $p<0,05$ при сравнении со значениями у нелеченых крыс с фиброзом легких.

ренное трижды) сопровождалось развитием распространенного диффузного интерстициального фиброза с формированием «микрокистозного легкого». Увеличивалось содержание соединительной ткани, которая изобиловала распространенными беспорядочно коллагеновыми волокнами. Микрокисты были выстланы кубическим бронхоальвеолярным эпителием. В микрокистах обнаруживали десквамированный эпителий, лейкоциты, макрофаги и серозную жидкость с кислыми и нейтральными мукополисахаридами. В периферических зонах легких выявлялись участки иррегулярной эмфиземы, а также буллы. С помощью морфометрического анализа установлено уменьшение свободного просвета альвеол и увеличение процента соединительной ткани в альвеолярной стенке более чем в два раза по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (табл. 2).

Применение в качестве лечебного препарата ПСТ в значительной степени нивелировало негативные последствия интратрахеального введения блеомицина. За время эксперимента масса тела крыс возрастала на 52 % первоначальной величины (см. табл. 1). Легочный индекс массы увеличивался на 73 % (против 209 % у нелеченых ПСТ крыс), индекс массы сердца возрастал всего на 8 % (против 61 % у нелеченых крыс). Желудочковый индекс оказался существенно меньше (40,5 %), чем у крыс с нелеченым фиброзом легких (64,3 %), что свидетельствовало о менее выраженной гипертрофии правого желудочка сердца. Смертность среди крыс, получавших ПСТ, составила только 25 %.

Как показали гистологические исследования, использованная схема введения препарата ПСТ не предотвращала в полной мере развития очагов пневмосклероза, однако образующаяся соединительная ткань была более рыхлой и нежной и содержала меньшее количество коллагеновых волокон. Обращала на себя внимание усиленная пролиферация эпителия с бронхиолизацией аль-

веол. Эффект от применения ПСТ, по данным морфометрии, проявился в отсутствии снижения воздушности легких — просвет альвеол оставался таким же, как у контрольных животных. Процент соединительной ткани в стенках альвеол несколько превышал норму, но был существенно ниже, чем у нелеченных крыс (см. табл. 2).

По современным представлениям, одно из ведущих мест в регуляции фиброгенеза в легких принадлежит альвеолярным макрофагам, осуществляющим координацию и модулирование межклеточных взаимодействий в системе клеток-эффекторов фибропластического процесса, в первую очередь, лимфоцит — макрофаг — фибробласт. По этой причине важным звеном в оценке биологического эффекта и возможного механизма действия ПСТ было исследование морфофункционального состояния альвеолярных макрофагов.

Ультраструктурные исследования клеток бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс с индуцированным блеомицином фиброзом легких показали, что почти все зрелые макрофаги были изменены. На поверхности плазматической мембраны макрофагов обнаруживались цитоплазматические выросты. Гетерофагосомы с фрагментами сурфактанта имели ламеллярное строение и располагались не только в примембранной области (как в норме), но и по всей цитоплазме клеток. Наблюдались все стадии перехода гетерофагосом в липидные капли. В цитоплазме измененных альвеолярных макрофагов обнаруживались кристаллы холестерина, которые, наряду с липидными каплями, характеризуют нарушение липидного обмена в альвеолярных макрофагах. Доля таких клеток в общем пуле альвеолярных макрофагов составляла примерно 30 %. По всей видимости, обилие нагруженных сурфактантом гетерофагосом может быть связано как с нарушением процесса реутилизации сурфактанта, так и тем, что измененные альвеолярные макрофаги фагоцитировали не только подлежащий элиминации отработанный, но и полноценный сурфактант, создавая условия для дальнейшего развития воспаления. Нагруженные биогенными частицами альвеолярные макрофаги переходят в состояние стойкого раздражения, приобретают высокий цитопатогенный потенциал, который может реализоваться через секрецию множества различных медиаторов. Стимулированные альвеолярные макрофаги усиливают аттракцию и потенцируют пролиферацию фибробластов через выделение фиброкинетина и ростового фибропластического фактора. Кроме того, альвеолярные макрофаги оказывают влияние и на процесс синтеза коллагена фибробластами [3].

При применении ПСТ ультраструктурные изменения альвеолярных макрофагов были выражены в гораздо меньшей степени. Снижалось число гетерофагосом, заполненных фрагментами сурфактанта, не встречались кристаллы холестерина. Доля измененных альвеолярных макрофагов не превы-

шала 10 %. Наиболее характерной особенностью было обилие молодых, активно функционирующих форм альвеолярных макрофагов, что отразилось на изменении их поглотительной способности. Фагоцитарное число увеличилось до $76,0 \pm 5,7 \%$, а фагоцитарный индекс — до $9,9 \pm 0,8$ ед. Эти значения превышали как контрольные ($38,7 \pm 2,5 \%$ и $3,0 \pm 0,4$ ед.; $p < 0,05$), так и значения в группе с нелеченым фиброзом легких ($58,0 \pm 4,6 \%$ и $4,5 \pm 0,6$ ед., $p < 0,05$). Кроме того, при лечении животных ПСТ не выявлялось повышение содержания иммунных комплексов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, за элиминацию которых также ответственны альвеолярные макрофаги. Уровень крупных иммунных комплексов в лаважной жидкости нелеченных крыс составил $82,5 \pm 14,3$ усл. ед., средних — $116,2 \pm 27,9$ усл. ед., при применении ПСТ соответственно $48,8 \pm 8,6$ и $51,0 \pm 6,4$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Преобладание молодых функционально полноценных макрофагов в бронхоальвеолярном пространстве создает особую цитоиммуноморфологическую среду, в значительной мере определяющую характер межклеточных взаимодействий в бронхоальвеолярной популяции клеток. Помимо того, что альвеолярные макрофаги являются источником коллагеназы и эластазы, играющих первостепенную роль в деградации соединительных тканей легочного матрикса, макрофаги здорового организма вырабатывают фактор, тормозящий пролиферацию фибробластов в результате продукции супрессора роста фибробластов простагландин E_2 [6]. Очевидно, что проявление этой ингибиторной активности чрезвычайно важно для ограничения фибротической реакции на легочное воспаление.

Быстрое обновление пула альвеолярных макрофагов является, возможно, следствием влияния ПСТ, что способствует большей интенсивности регенеративных процессов в легочной ткани. На экспериментальных моделях фиброзирующего альвеолита, в том числе и вызванного блеомицином, замечено, что выраженность склеротических изменений в легких во многом зависит от степени поражения пневмоцитов I типа, утрачивающих способность к репарации через дедифференцию и репликацию эпителиоцитов II типа [11]. Согласно общепризнанной закономерности, скорость развития фиброза легких обратно пропорциональна функциональной активности клеток легочной паренхимы, т. е. низкая пролиферативная активность пневмоцитов I и II типов способствует ускорению фибропластического процесса, и наоборот. Исходя из этого, отмеченная у крыс, получавших ПСТ, стимуляция пролиферации бронхиального эпителия способствует торможению фиброгенеза в легких. Лечение животных ПСТ могло способствовать протеканию фиброзирующего альвеолита по типу десквамативного и предотвращать его трансформацию в муральную форму, характеризующуюся выраженным фибро-

зированием межалвеолярных перегородок и завершающуюся формированием так называемого «сотового легкого».

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата, выделенного из слизистой оболочки трахеи, для коррекции фибропластического процесса в легких, индуцированного внутритрахеальным введением блеомицина. Применение ПСТ предупреждало тяжелые осложнения фиброзирующего альвеолита, такие как гипертрофия правого желудочка сердца. Выживаемость животных, получавших препарат ПСТ, повышалась в три раза. Предполагается, что быстрое обновление популяции альвеолярных макрофагов за счет молодых функционально полноценных форм способствует оптимизации межклеточных взаимодействий в кооперации клеток, вовлеченных в ответную воспалительную реакцию, восстановлению структурно-функциональной целостности легких и определяет направление поиска механизмов терапевтического эффекта пептидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б. Т. Экологическая пульмонология // Пульмонология.— 1991.— № 1.— С. 47—51.
2. Шмелев Е. И., Бумагина Г. К., Мизереева Ю. Т. Феномен антиген-специфической супрессии функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных хроническим бронхитом и абсцессами легких // Иммунология.— 1981.— № 3.— С. 61—64.
3. Bitterman B., Abelberg S., Crystal R. Mechanisms of pulmonary fibrosis: spontaneous release of the alveolar macrophage derived growth factor in the interstitial lung disorders // J. Clin. Invest.— 1982.— Vol. 72, N 11.— P. 1801—1814.
4. Chandler D. B., Hyde D. M., Giri S. N. Morphometric estimates of infiltrative cellular changes during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters // Am. J. Pathol.— 1983.— Vol. 112, N 2.— P. 170—177.
5. Collis C. H., Wilson S. M., Jones J. M. Cyclophosphamide-induced lung damage in mice: protection by a small preliminary dose // Br. J. Cancer.— 1980.— Vol. 41, N 8.— P. 901—907.
6. Elias J. A., Rossman R. B., Zurier R. B., Daniele R. P. Human alveolar macrophage inhibition of lung fibroblast growth: a prostaglandin-dependent process // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol. 131, N 1.— P. 94—99.
7. Fantone J. C., Johnson K. J., Till G. O., Ward P. A. Acute and progressive lung injury secondary to toxic oxygen products from leucocytes // Chest.— 1983.— Suppl.— P. 46—48.
8. Gudewich P. W. The effect of cortisone therapy on the lung macrophage host defense function and glucose metabolism // Circ. Shock.— 1981.— Vol. 8, N 1.— P. 95—102.
9. Haskova V., Kaslik J., Matl I., Matejkova M. Novy způsob stanovení cirkulujících imunokomplexu v lidských sérech // Cas. Lek. Ces.— 1977.— Vol. 116, N 14.— P. 436—437.
10. Selman M., Montano M., Montfort I., Perez-Tamayo R. A new model of diffuse interstitial pulmonary fibrosis in the rat // Exp. Mol. Pathol.— 1985.— Vol. 43, N 3.— P. 375—387.
11. Snider G. L. Interstitial pulmonary fibrosis // Chest.— 1986.— Vol. 89, N 3.— Suppl.— P. 46—48.
12. Thrall R. S., Barton R. W., D'Amato D. A., Sulavik S. B. Differential cellular analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained at various stages during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat // Am. Rev. Respir. Dis.— 1982.— Vol. 126, N 3.— P. 488—492.
13. Trush M. A., Mimnaugh E. G., Ginsburg E., Gram T. E. Studies on the interaction of bleomycin A₂ with rat lung microsomes. II: Involvement of adventitious iron and reactive oxygen in bleomycin-mediated DNA chain breakage // J. Pharmacol. Exp. Therap.— 1982.— Vol. 221, N 1.— P. 159—165.

Поступила 13.02.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-092

Н. В. Сыромятникова, В. А. Гончарова

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ НЕГАЗООБМЕННЫХ ФУНКЦИЙ ЛЕГКИХ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE IMPORTANCE OF NONGASE EXCHANGABLE LUNG FUNCTION IMPAIRMENTS IN THE PATHOLOGY DEVELOPMENT

N. V. Suiromiatnikova, V. A. Goncharova

Summary

The variance of facts testifying about nongase exchangable functions of lungs (NGEFL) points to the nessessity of thier systematization. The scheme taking in consideration functions of the lung endogenous filter that controls in general the level of urgent and high active compounds of blood, the exogenous obstacle protecting from harmfull influences of environments (pollutants, bacterial and virual agents, e. s.), lung surfactant and the conditioning lung function was present. That functions are connected with the gase exchange, the hemodynamics of small circle of blood circulation, and the excretional lung function.

Considerable impairments of the endogenous filter and lung surfactant were observed during

extremal situations (the schock lung, pulmonary oedema), the less expressed ones were observed during obstructive pulmonary diseases (bronchial asthma, chronic obstructive bronchitis).

Inflammatory and destructive processes located in the airways (chronic nonobstructive bronchitis, bronchoectasia, cystic fibrosis et al.) with hypersecretion are followed by most expressed impairments of the exogenous obstacle.

The opinion concerning the necessity of the detail study of some NGEFL features and perspectives of new metabolic choices in pulmonary patients treatment was expressed.

Резюме

Множество фактов, свидетельствующих о существовании негазообменных функций легких (НФЛ), говорит о необходимости их систематизации. Предлагается схема, учитывающая функции эндогенного легочного фильтра, контролирующего в основном уровень жизненно важных и высокоактивных веществ крови, экзогенного барьера, защищающего от вредоносного влияния окружающей среды (поллютантов, бактериальных и вирусных агентов и др.), легочного сурфактанта и кондиционирующей функции. Эти функции тесно связаны с газообменом и гемодинамикой малого круга кровообращения и с выделительной функцией легких.

Значительные нарушения эндогенного фильтра и легочного сурфактанта наблюдаются в острых экстремальных ситуациях (шоковое легкое, отек легких), менее выраженные — при обструктивных заболеваниях легких (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит).

Воспалительные и деструктивные процессы, локализующиеся в бронхиальных путях (хронический необструктивный бронхит, бронхоэктазы, муковисцидоз и др.), с наличием гиперсекреции сопровождаются наиболее выраженными нарушениями экзогенного барьера.

Высказывается суждение о необходимости детального изучения отдельных сторон НФЛ и перспективы обоснования новых метаболических подходов в лечении больных НЗЛ.

Метаболический уровень функционирования любого органа имеет свои неповторимые особенности. Несомненно, это может быть отнесено и к органам дыхания. Признание существования нереспираторных, негазообменных функций легких дало толчок к изучению в последние годы отдельных сторон метаболических процессов, протекающих в них.

Наиболее значимым явилось накопление знаний и создание стройной системы легочного сурфактанта, ибо нарушения в этой сфере сопровождались тяжелыми осложнениями в акушерской практике, педиатрии, а также в пульмонологии и промышленной патологии.

Получены данные, касающиеся биохимических сторон возникновения обструкции бронхов, нарушений гемодинамики малого круга кровообращения, развития фиброза и эмфиземы легких.

Изобилие фактов требует их систематизации. Она нужна для лучшего понимания изменений биохимического статуса в патогенезе многих легочных заболеваний. Учитывая своеобразие, уникальное строение органа дыхания, можно представить взаимоотношения отдельных звеньев физиологических и метаболических процессов в виде рабочей схемы.



Под термином «эндогенный легочный фильтр» понимается совокупность способов контроля гомеостаза многих веществ, циркулирующих в кровотоке. Он осуществляется благодаря ферментам, располагающимся преимущественно в эндотелии легочных капилляров. Именно там происходит детоксикация биологически активных соединений. По отношению к некоторым из них возможно депонирование тучными клетками и форменными элементами крови.

Понятие «экзогенный барьер» охватывает специфические для воздухоносных путей способы защиты. Ее можно представить в виде метаболического функционирования специализированных клеток эпителиального покрова бронхиального дерева. Трахея и крупные бронхи обладают возможностями выработки слизи и ее транспорта в краниальном направлении.

Следует заметить, что биохимический состав слизи, представленный преимущественно муцином и гликопротеидами, подвергается заметным изменениям в условиях патологии. В дистальных отделах ведущее значение в защите принадлежит фагоцитам, лимфоцитам и клеткам, синтезирующим поверхностно-активные вещества, обеспечивающие функцию легочного сурфактанта.

Исходя из указанного, система легочного сурфактанта находится как бы на рубеже двух барьеров — эндогенного и экзогенного. Она является теснейшим образом связанной и неотъемлемой частью легочного газообмена. Более 85 % поверхностно-активной выстилки составляют фосфолипиды, синтезируемые пневмоцитами II типа. Накоплен огромный материал по изучению сурфактанта легкого, значение которого многоплато-

во. Это, прежде всего, антиателектатический фактор. Показано его значение в регуляции водного баланса между кровью и альвеолярным пространством. В то же время легочный сурфактант способствует диффузии кислорода, обладает высокой антиокислительной способностью, позволяющей рассматривать его как эндогенный антиоксидант; существенна его роль и в выделительной функции легких.

Особняком могут быть представлены кондиционирующая и выделительная функции легких. Касаясь первой, следует сказать о том, что увлажнение и нагревание вдыхаемого воздуха происходит не только в полости носа и трахеи, оно распространяется и на дистальные респираторные пути. Так, к примеру, температура альвеолярного воздуха равняется температуре крови, а оттекающая от легких кровь на $0,2-0,3^{\circ}\text{C}$ теплее притекающей за счет энергии метаболических процессов. Кондиционирующая функция легких теснейшим образом связана с гемодинамикой малого круга кровообращения. Есть основания считать, что механизмы адаптации к изменениям температурного режима, к гипоксическим воздействиям в большей мере обусловлены эффективностью этой функции легких.

Выделительная функция легких наиболее явно прослеживается по отношению к ароматическим веществам, в преобладающих количествах выводимых с выдыхаемым воздухом. Данные последних лет, полученные при изучении конденсата влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ), с очевидностью свидетельствуют о выведении продуктов обмена (метаболиты липидов и гормонов, ионы и др.).

В представленной рабочей схеме структуры негazoообменных функций легких не нашел отражения важный раздел метаболической активности легких, определяющей качественный состав белков легочного каркаса. Орган дыхания находится в условиях постоянной физической нагрузки, вследствие чего соединительнотканым фибриллярным белкам — коллагену и эластину — предъявляются особые требования, не свойственные, например, белкам печени и почек. Содержание фибриллярных белков в легких, по сравнению с другими паренхиматозными органами, является наибольшим. Именно они способствуют стабильности и в то же время эластичности и податливости каркаса легкого, создавая оптимальные условия для выполнения гazoообменной функции.

Основными продуцентами коллагена и эластина являются фибробласты. На синтез этих белков влияют активированные моноциты и Т-лимфоциты. Именно при развитии легочного фиброза, обусловленного гиперпродукцией III типа коллагена, выявляются нарушения регуляторных потенций этих клеток по отношению к синтезу и распаду белков стромы легкого. Не меньший интерес вызывают биохимические аспекты деградации эластина, его убыли при развитии эмфиземы легких.

Известно, что в механизмах развития эмфиземы одним из ведущих моментов является дисбаланс в системе «протеолиз — ингибция». Избыток выделяемых протеаз (эластаза, коллагеназа, миелопероксидаза) нейтрофилами и альвеолярными макрофагами как бы не уравнивается ингибиторами протеолитических ферментов. В первую очередь, рассматривается дефицит альфа-1-ингибитора трипсина, составляющего $3/4$ ингибиторной емкости сыворотки крови. Ранее считали, что дефицит гена этого ингибитора обуславливает развитие наследуемой патологии. Теперь стало ясно, что в дисбалансе (встречаемом при ХНЗЛ) относительный дефицит ингибиторов может зависеть от снижения синтеза местных ингибиторов, от воздействия поллютантов, избыточной активации клеток макрофагального ряда, выделяющих протеазы, и активации калликреин-кининовой системы при снижении ее резервных возможностей.

Совершенно очевидно, что каждый из разделов негazoообменных функций легких может быть предметом специального углубленного изучения, особенно при сопоставлении функционирования здоровых и патологически измененных легких.

Надо заметить, что изучение легочного метаболизма является чрезвычайно трудной задачей. В большинстве случаев приходится использовать экспериментальные подходы. Это сведения, почерпнутые в опытах на изолированных легких с различными вариантами перфузии и разными сроками наблюдения как в норме, так и патологии. Изучают метаболические системы в гомогенатах ткани легкого. Создаются приближенные модели заболеваний легких (пневмония, отек, фиброз легкого и др.). Проводят сопоставления уровней отдельных биохимических компонентов в притекающей и оттекающей от легких крови. В последние годы успешно изучаются обменные процессы во фрагментах дыхательных путей (культура ткани трахеи, бронхов). Много сведений получено при исследовании бронхиального содержимого и лаважной жидкости. Последним обнадеживающим направлением в методологии изучения гazoообменных функций явилось использование в качестве объекта КВВВ.

Что же достигнуто за последние годы при изучении нереспираторных функций легких применительно к легочной патологии?

Эндогенный легочный фильтр претерпевает наиболее существенные изменения в острых экстремальных ситуациях. В ряде работ [1, 2, 6] показано, что отек легкого характеризуется нарушением эндогенного фильтра. Еще до появления рентгенологических признаков легочного отека в оттекающей и притекающей к легким крови наблюдаются высокие уровни катехоламинов, серотонина, ацетилхолина и компонентов калликреин-кининовой системы. При этом происходит резкое снижение активности ферментов, выполняющих роль активаторов детоксикации указанных биологически активных веществ.

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

Несколько меньшего масштаба нарушения эндогенного фильтра отмечаются у больных хроническим бронхитом. У них степень биохимических сдвигов, как правило, коррелирует с выраженностью гипоксии и степенью дыхательной недостаточности. Несомненно, что нарушения метаболической активности легких сопровождаются циркуляцией повышенных концентраций биологически активных веществ, проявляющих вазо- и бронхоконстрикторный эффект. Это усугубляет и ускоряет прогрессирование легочной и сердечной недостаточности.

У таких больных страдают и биоэнергетические процессы. Это было показано в экспериментах на животных и в клинике [7, 11]. Повышение в крови метаболитов гликолиза (лактат, пируват, малат) у таких больных способствует ухудшению кислородного обеспечения тканей всего организма. В связи с этим применение антигипоксантов является вполне оправданным (например, янтарная кислота, оксibuтират натрия).

Отражением изменений метаболической активности легких по отношению к биологически активным веществам являются данные экспериментальных исследований сотрудников нашей лаборатории. Бронхиальный секрет, полученный при воспалительном бронхолегочном процессе у кроликов, особенно при абсцедировании, содержал в 3—4 раза большие количества ацетилхолина и серотонина. Одновременно отмечено снижение процессов инактивации биологически активных веществ в патологически измененной легочной ткани [5].

Экспериментальные данные совпадают с результатами исследования этих веществ в КВВВ больных ХНЗЛ [3, 9]. Оказалось, что у больных в процессе дыхания в составе КВВВ выделяются гистамин, серотонин, ацетилхолин, катехоламины в значительных концентрациях по сравнению с практически здоровыми людьми. При этом активность катаболических ферментов, оцениваемых по результатам исследования ферментативной активности крови и экскреции с мочой метаболитов, по направленности сдвигов совпадает с таковой в патологически измененной легочной ткани. У больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой отмечено 3-кратное снижение активности кининазы и резкое уменьшение экскреции с мочой 5 ОИУК.

Неравномерность обнаружения биологически активных веществ в КВВВ, а именно их минимальные концентрации при хроническом необструктивном бронхите и предастме и максимальные при хроническом обструктивном бронхите, бронхиальной астме и муковисцидозе, отражает характер метаболических сдвигов в легких и свидетельствует о том, что при хроническом необструктивном бронхите и предастме барьерная функция легких не нарушена, и они в состоянии обеспечить гомеостаз систем нейрогуморальной регуляции. В то время как при хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме,

а также муковисцидозе имеют место стойкие нарушения метаболических процессов в легких. Наиболее информативными при хроническом обструктивном бронхите оказались изменения концентрации в КВВВ серотонина и ацетилхолина, хотя изменения содержания гистамина были существенными. Очевидно, для формирования бронхиальной обструкции при хроническом обструктивном бронхите существенное значение имеют нарушения легочного обмена местных гормонов, таких как серотонин и ацетилхолин, инактивация которых главным образом происходит в легких.

Определенные различия в величинах исследуемых веществ наблюдались при бронхиальной астме, более информативными были данные по гистамину.

Вместе с тем выявленное нами увеличение содержания биологически активных веществ в КВВВ, коррелирующее с нарастанием тяжести обструктивного синдрома, свидетельствует о тесной взаимосвязи метаболических и функциональных изменений и значении нарушений гомеостаза моноаминов в патогенезе хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы.

Касаясь метаболических сторон функционирования экзогенного барьера, следует выделить несколько физиологических механизмов, работающих в тесном содружестве. В ответ на раздражение слизистой бронхиальных путей (вирусы, микроорганизмы, промышленные загрязнения воздушной среды) изменяется не только количество отделяемого бронхиального содержимого, но и качественный состав бронхиальной слизи. Вместе с возрастанием продукции слизи меняются ее реологические свойства, а также содержание некоторых биохимических компонентов. Так, на начальных этапах может снижаться вязкость мокроты и увеличиваться содержание сиаловых кислот. Последние отражают активное расщепление гликопротеидов слизи. Состав гликопротеидных цепей также претерпевает изменения. Хронические процессы, по данным французского исследователя П. Деган [4], характеризуются изменениями доли фуко- и сульфомуцинов, что отражается на вязкостных свойствах мокроты.

Особое значение приобретает степень метаболической активности фагоцитирующих клеток и лимфоцитов, находящихся в бронхиальном дереве. Уместно напомнить о том, что нормальное функционирование фагоцитов связано с выделением активных форм кислорода (свободнорадикальное окисление), интенсивность которого многократно возрастает при неспецифических заболеваниях легких за счет микробного обсеменения. Известно, что свободнорадикальное окисление, характеризующее активное состояние клеток, помимо прямого бактерицидного действия модулирует и функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Однако обычно механизм выработки активных форм кислорода сочетается с их элиминацией из клеточного окружения, а также с инги-

бицией. Последняя осуществляется ферментативным путем, благодаря активации ферментов (глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза). К ним надо присовокупить и действие сывороточных антиоксидантных систем. К таким антиоксидантным «ловушкам» относят глутатион, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, церулоплазмин.

Касаясь механизмов функционирования экзогенного барьера надо иметь в виду транспортные системы, ибо удаление попадающих из воздуха частиц, выведение микроорганизмов, метаболитов является сложным процессом и зависит как от величины самих частиц, так и от состояния защитных механизмов на разных уровнях бронхиального дерева.

Характерными для бронхиальных путей являются продукция слизи и мукоцилиарный транспорт. В дистальных отделах, наряду с процессами фагоцитоза, важное место занимает функционирование легочного сурфактанта. На всех уровнях защиты большое значение имеет степень энергетических возможностей. Применительно к мукоцилиарному транспорту, это определяется достаточностью контрактильных усилий ворсинок. Именно здесь важна интенсивность энергетических процессов (синтез АТФ, цАМФ и др.), они могут влиять на эффективность элиминации чужеродных частиц и микроорганизмов.

При хронических, длительно текущих процессах, локализующихся в дыхательных путях, неминуемо возникают нарушения в каждом из перечисленных механизмов экзогенного барьера. Доля и степень участия может быть различной при разных вариантах клинического течения процесса в бронхиальном дереве.

К примеру, хронический необструктивный бронхит в период обострения характеризуется активацией клеток, образующих слизь (бокаловидные, клетки слизистых желез), в то же время биохимические и реологические свойства слизи не всегда являются оптимальными для эффективного мукоцилиарного очищения. Это находит отражение в клинической симптоматике — обилие мокроты, затрудненное ее отделение. Биохимические данные указывают на связь с активностью воспаления — заметный рост содержания сиаловых кислот, общего белка, величин вязкости [12]. Вместе с тем налицо и изменения соотношений в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) — антиоксиданты. От интенсивности воспаления зависят прирост продуктов ПОЛ и снижение антирадикальной защиты в мокроте больных хроническим бронхитом.

Обструктивные заболевания легких в большей мере характеризуются изменениями биоаминного статуса. Наблюдаются повышение в жидкости бронхоальвеолярного лаважа гистамина, серотонина, а также интенсификация продукции метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриены, тромбоксан).

На высоком уровне патогенной микрофлоры, характерном для гнойных форм хронического бронхита, муковисцидоза, в большей степени нарушается синтез местных ингибиторов протеиназ [10]. Дисбаланс в этой группе наиболее заметен. В то же время остро текущие процессы в легких, например абсцедирующая пневмония, могут сопровождаться выбросом большого количества ингибиторов (интенсивный синтез в гепатоцитах), однако их функциональные свойства страдают за счет инактивации функционально значимых групп в молекулах этих белков активными формами кислорода, обильно выделяемыми фагоцитами [8].

Представляется очевидным то, что высокий уровень заболеваемости болезнями органов дыхания, рост доли хронических форм легочной патологии во многом обусловлен изменившимися условиями обитания наших соотечественников. Этому способствуют загрязнения воздушного бассейна городов, концентрация экологически вредных промышленных производств и, конечно же, дефицит витаминов и несбалансированность пищевого рациона. Надо полагать, что нереспираторные функции легких в этих условиях испытывают существенное напряжение. Поэтому повышение эффективности защитных механизмов экзогенного и эндогенного барьеров должно быть в центре внимания не только пульмонологов, но и эпидемиологов, профпатологов и других специалистов.

Представления о нереспираторных функциях легких пока еще носят отрывочный характер, тем не менее мозаичная картина, сотканная из разрозненных сведений, указывает на их важное значение в физиологических процессах и не менее значимое — при формировании легочной патологии.

Следует еще напомнить о том, что учению о функциях внешнего дыхания более двухсот лет. В то время как о негазообменных функциях, метаболизме легких стали задумываться лишь около четверти века тому назад. Поэтому никакие противопоставления их значимости необоснованны. Правильнее судить о нереспираторных функциях легких, как о необходимых, помогающих в совершенстве обеспечивать функциональную надежность газообмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахидов А. Функции легких и коррекция их нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990.
2. Гончарова В. А., Жангелова М. Б., Воинов В. А. Исследование биологически активных веществ при постперфузионном легочном синдроме // Анест. и реаниматол. — 1988. — № 1. — С. 17—20.
3. Гончарова В. А., Мамедов Д. Т., Доценко Е. К. Значение исследования биогенных аминов и ацетилхолина в конденсате влаги выдыхаемого воздуха у больных предастмой и бронхиальной астмой // Нереспираторные функции легких. — Л., 1988. — С. 32—36.
4. Деган П. Биохимия бронхиальной секреции в норме и патологии // Содержимое бронхов при хроническом брон-

- хите.— Л., 1981.— С. 21—23.
5. Доценко Е. К. Состояние системы ацетилхолин-холинэстераза при бронхолегочной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
 6. Дубилей П. В. Роль легочного барьера в поддержании системного гомеостаза // Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях легких.— Л., 1979.— С. 22—23.
 7. Жангелова М. Б. Медиаторные процессы при отеке легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1988.
 8. Каминская Г. О. Современные представления о биохимии бронхиального секрета в норме и при заболеваниях бронхолегочной системы // Пробл. туб.— 1985.— № 5.— С. 63—71.
 9. Малакаускас К. К. Содержание биогенных аминов в бронхах больных хроническим обструктивным бронхитом // Клин. мед.— 1991.— № 5.— С. 60.
 10. Пыллусте Я. А. Особенности клинического течения хронического бронхита и протеолитическая активность бронхиального секрета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тарту, 1983.
 11. Сальцев С. Г. Ранняя диагностика тканевой гипоксии и метаболических нарушений при хроническом бронхите и пути их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1991.
 12. Страшинина О. А. Вязкость мокроты и ее биохимические свойства у больных хроническими заболеваниями легких // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 63—64.

Поступила 18.01.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-007.63-053.8

Б. Г. Лисочкин, И. В. Двораковская, В. В. Варламов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДОЛЕВОЙ И ОДНОСТОРОННЕЙ ЭМФИЗЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF LOBAR AND MONOLATERAL EMPHYSEMA IN ADULTS

B. G. Lisotchkin, I. V. Dvorakovskaya, V. V. Varlamov

Summary

Light- and electron microscopic data revealed in lobar and monolateral emphysema characterize the morphologic substratum of the functionally defected pulmonary tissue. The maldevelopment of the alveolar capillary bed, the defects in the structure of the connective tissue, bronchial hypo- and dysplasia allow to support the opinion of the congenital nature of these kinds of emphysema.

Резюме

Данные световой и электронной микроскопии, полученные при долево́й и односторонней эмфиземе, характеризуют морфологический субстрат функционально дефективной легочной ткани. Недоразвитие альвеолярно-капиллярного русла, дефекты в структуре соединительной ткани, бронхиальная дис- и гипоплазия позволяют поддерживать мнение о наследственной природе этих вариантов эмфиземы.

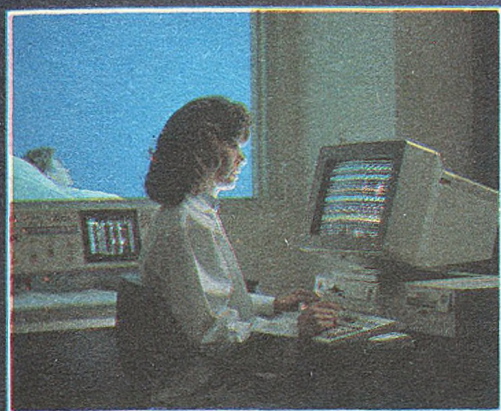
Долевая и односторонняя эмфизема — редкие формы легочной патологии. Они заметно отличаются от других форм эмфиземы, требующих хирургического лечения, таких, как первичная генерализованная, вторичная генерализованная, эмфизема с гигантскими буллами и минимальная эмфизема с пневмотораксом [2, 3].

Долевая эмфизема имеет много синонимов — «врожденная локализованная», «врожденная лобарная», «долевая напряжения», «прогрессирующая новорожденных», «гипертрофическая» и др. [1, 5, 8, 10, 12].

Nelson первым обратил внимание на долевою эмфизему как причину смерти детей раннего возраста (1932), а Royes впервые описал подобное заболевание у взрослых (1938). Сообщение о первой успешной операции резекции доли легкого

у ребенка на фоне нарастающей дыхательной недостаточности поступило в 1945 году от Gross и Levis. В зарубежной литературе описано более 300 случаев долево́й эмфиземы [10, 11, 12, 14], в отечественной около 100 [1, 8, 9]. На основании анализа этой формы эмфиземы у детей различают две разновидности. Причиной первой считается вторичная бронхиальная обструкция, причиной другой — первичная бронхиальная атрезия. Обструкция может быть вызвана сужением слизи в бронхе, сдавлением бронха лимфатическим узлом или аномально отходящим сосудом снаружи с развитием эмфиземы по клапанному механизму. Частое сочетание этой формы эмфиземы с врожденными аномалиями сердца и крупных сосудов допускает возможность нарушения проходимости долево́й бронхов за счет увеличения

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 Высоочастотная Вентиляция

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

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

© 1992 SensorMedics BV



ПульмоСенс

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

Т а б л и ц а

Результаты патоморфологического анализа долевой и односторонней эмфиземы

Выявленные изменения	Долевая эмфизема n=8	Односторонняя эмфизема n=4
Эмфизема		
панацинарная	4	1
иррегулярная	4	3
Очаги гипотелектаза		
есть	3	4
нет	5	0
Кисты		
есть	4	1
нет	4	3
Инфильтраты		
есть	3	1
нет	5	3
Гиперплазия гладких мышц стенок сосудов		
есть	1	1
нет	7	3
Гипоплазия ветвей легочной артерии		
есть	0	1
нет	8	3
Гипоплазия бронхов		
есть	6	4
нет	2	0
Бронхоэктазы		
есть	1	1
нет	7	3

правого предсердия и расширения ветви легочной артерии.

Бронхиоларная и бронхиальная атрезия с аплазией или гипоплазией хрящевых пластинок встречается у детей реже, чем у взрослых [1, 10]. И, наконец, описаны случаи идиопатической эмфиземы, при которой перераздувание доли легкого не находит морфологического проявления ни в виде обструкции, ни в виде аплазии [5].

Односторонняя эмфизема — синдром Маклеода — рентгенологически характеризуется асимметрией легочного рисунка за счет повышения прозрачности одного из легких. Впервые такая эмфизема была описана Swyer и James в 1953 году и более подробно охарактеризована Macleod в 1954. В отечественной литературе данное состояние описывается под различными названиями: «однолегочная эмфизема», «светлое легкое», «изолированная гипоплазия легочной артерии», «исчезающее легкое» и др. [4, 7, 9]. За рубежом термин «синдром Маклеода» применяется наиболее часто. В классическом описании синдром Маклеода предполагает, наряду с обеднением легочного рисунка, уменьшение тени корня, отсутствие увеличения пораженного легкого в размерах и смещение средостения во время вдоха в больную сторону [13]. Этиология и патогенез спорны. До настоящего времени неизвестно, врожденное это заболевание или приобретенное. Трактую его как гипоплазию легкого, одни авторы причиной сверхпрозрачности считали недоразвитие легочной артерии, другими

были обнаружены морфологические признаки нарушения развития бронхов и альвеол на стороне поражения. Такие изменения, по мнению этих авторов, могли сформироваться только в период эмбрионального развития [14].

С другой стороны, ряд авторов полагают, что односторонняя эмфизема является приобретенным заболеванием и вызывается инфекционным бронхитом или бронхолитом в детском возрасте. В литературе приводятся также доказательства роли аденовирусной инфекции в генезе заболевания.

В результате воспалительного процесса происходит облитерация мелких бронхов и бронхиол, что в значительной мере уменьшает поток воздуха по ним. Ателектаз при этом не развивается, так как коллатеральная вентиляция сохранена. При односторонней эмфиземе легочная паренхима может быть нормальной по объему, а бронхи расширены умеренно. Синдром этот иногда сравнивают с бронхоэктазами без ателектаза. Нередко паренхима бывает нормальной или умеренно эмфизематозной, буллы встречаются редко, преимущественно в верхней доле [14].

Таким образом, долевая и односторонняя эмфизема у взрослых как нозологическая форма оказалась наименее изученной среди большинства болезней легких. Основными причинами этого явились редкость данной патологии и отсутствие у исследователей значительного по объему материала.

Патоморфологическому изучению подвергнут операционный материал 8 случаев долевой эмфиземы и 4 случаев односторонней. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Проводили гистохимические окраски на мукополисахариды. Электронно-микроскопически изучены 4 случая долевой эмфиземы и 2 случая односторонней. Для сопоставления с результатами гистологического исследования и выбора наиболее типичного участка изготавливали полутонкие срезы, окрашиваемые метиленовым синим и фуксином. Ультратонкие срезы контрастировали уранил-ацетатом и цитратом свинца. Изучение срезов проводилось в электронном микроскопе JEM-100-SX. Изучение ультраструктуры ткани легкого дополнялось морфометрией компонентов аэрогематического барьера и коллагеновых фибрилл.

При обеих формах эмфиземы выявлены почти одинаковые изменения как в альвеолярной ткани, так и в ткани бронхов (таблица). При микроскопическом исследовании во всех случаях долевой эмфиземы обнаружены характерные признаки эмфиземы: в 50 % — панацинарной и в 50 % — иррегулярной. При односторонней эмфиземе панацинарная форма обнаружена в 25 % и иррегулярная — в 75 %. При любой форме эмфиземы в резко истонченных межальвеолярных перегородках уменьшено количество клеток интерстиция и капилляров. Воспалительная инфильтрация

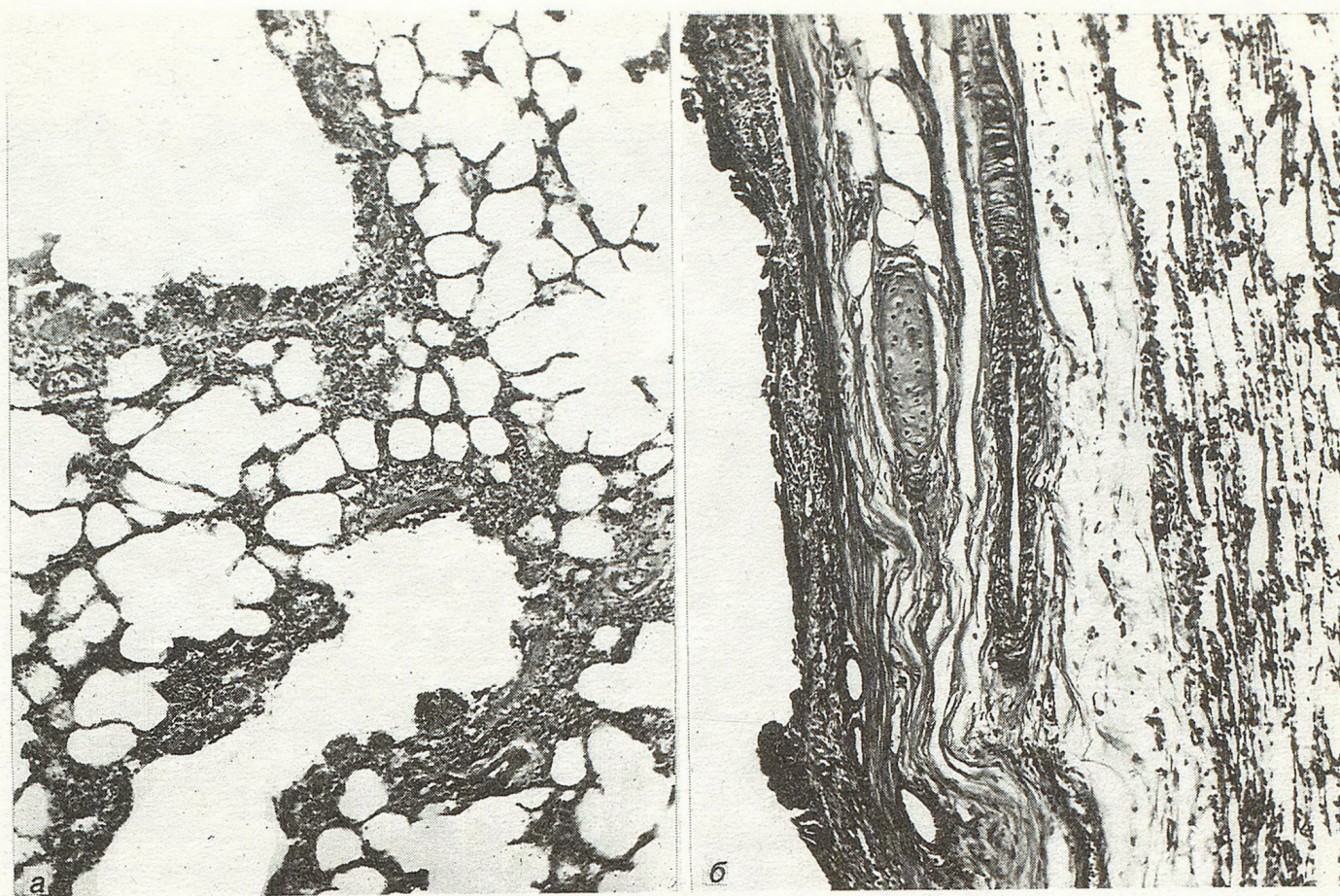


Рис. 1. Гистологическая картина легких при односторонней и долеой эмфиземе. Окраска гематоксилином и эозином. X 60.

а — иррегулярная эмфизема, эктазия бронхиол со слабой полиморфно-клеточной инфильтрацией их стенок; *б* — гипоплазия бронха с недоразвитием бронхиальных желез, мышц и хрящей.

отсутствует. Эластические волокна в таких участках выявить не удавалось, аргирофильные волокна истончены и фрагментированы. Такая картина преобладала (рис. 1, *а*), но на небольшом протяжении встречались очаги дистелектаза и утолщения межалвеолярных перегородок за счет миксоматоза, огрубения аргирофильного каркаса и лимфоидной инфильтрации. Миксоматоз сопровождался накоплением кислых и нейтральных мукополисахаридов. Бронхиолы чаще растянуты, очень редко склерозированы. Почти во всех случаях долеой и односторонней эмфиземы обнаружены значительные изменения крупных и средних бронхов по типу гипо- и дисплазии (рис. 1, *б*). Нарушено строение хрящей и бронхиальных желез. Гладкие мышцы бронхиальных стенок местами гиперплазированы, местами отсутствуют — чаще в очагах склероза. Существенно перестроены кровеносные и лимфатические капилляры. Наибольшие изменения наблюдались в системе бронхиальных артерий, чаще их перестройка сопровождалась гипертрофией мышц. В одном наблюдении односторонней эмфиземы выявлена гипоплазия ветвей легочной артерии.

При электронно-микроскопическом исследовании как долеой, так и односторонней эмфиземы выявлены существенные изменения ультраструктуры всех компонентов межалвеолярных перегородок. Преобладали бессосудистые участки; сохранившиеся капилляры выстланы утолщенным эндотелием, суживающим просвет (рис. 2, *а*). Уменьшена протяженность зоны аэрогематического барьера. Толщина его колебалась от 1,3 до 1,5 мкм. Толщина базальной мембраны — от 160 до 320 нм. Часть альвеол в спавшемся состоянии. В альвеолярной выстилке преобладали пневмоциты 1-го типа и недифференцированные клетки. В просветах альвеол встречались активированные альвеолярные макрофаги (рис. 2, *б*). В эпителиальной выстилке мелких кист преобладали пневмоциты 2-го типа и недифференцированные клетки (рис. 2, *в*). Пневмоциты 2-го типа то незрелые — почти без слоистых телец, то дистрофически измененные с большим количеством вакуолей на месте опустошенных слоистых телец. Эти изменения свидетельствуют о нарушении синтеза сурфактанта. Толщина коллагеновых фибрилл в межалвеолярных перегородках и очажках скле-

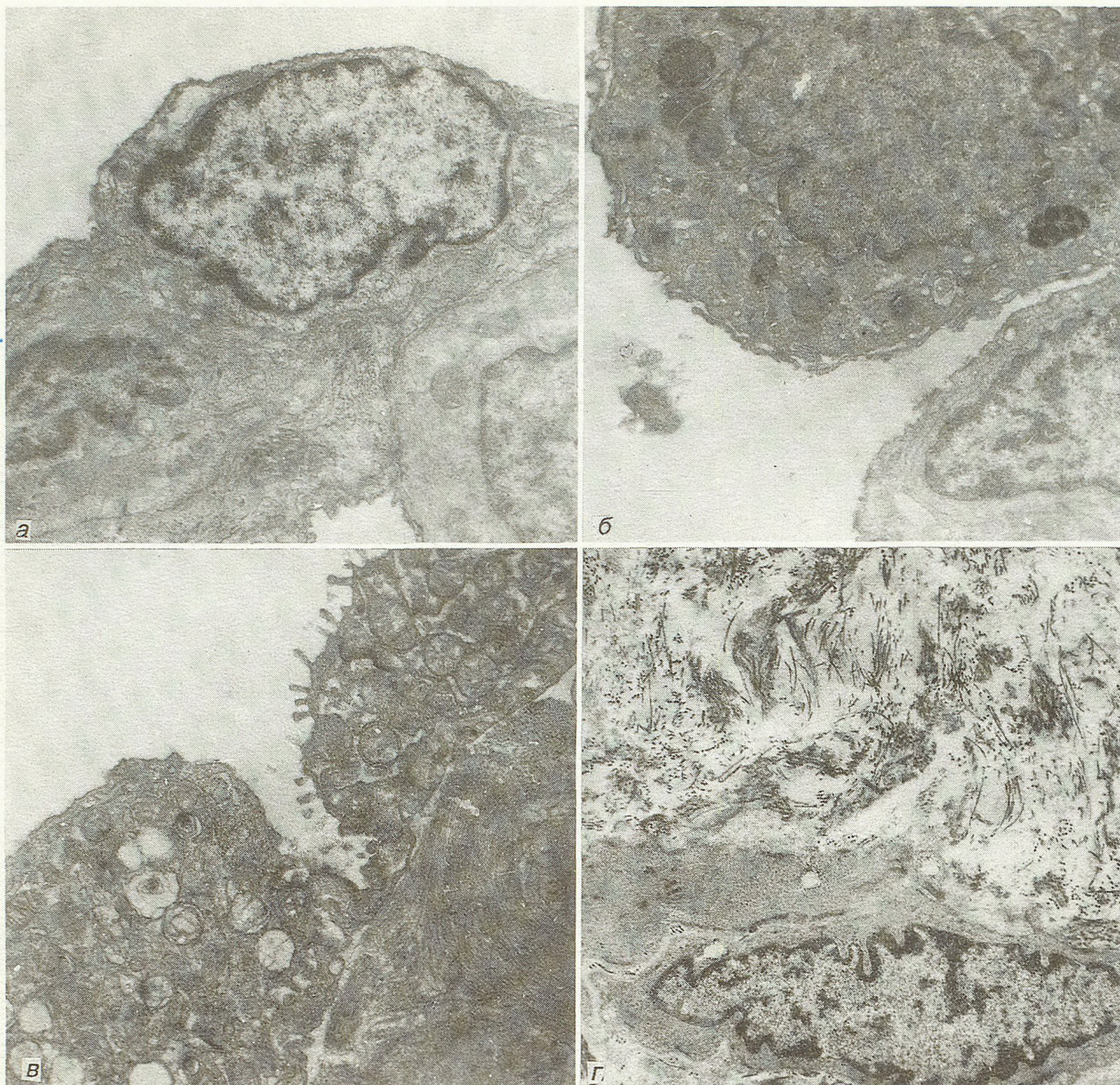


Рис. 2. Электронно-микроскопическая картина межалвеолярных перегородок и бронха. X 10 000.

а — утолщение межалвеолярной перегородки с увеличением количества пучков коллагеновых фибрилл. Набухание эндотелия капилляра с сужением его просвета. Долевая эмфизема; б — альвеолярный макрофаг с большим количеством фагосом адгезирован к поверхности пневмоцита 1-го типа. Долевая эмфизема; в — стенка мелкой кисты выстлана пневмоцитом 2-го типа с миелоноподобными структурами и недифференцированной клеткой с большим числом микроворсинок. Односторонняя эмфизема; г — стенка бронха с беспорядочно расположенными пучками коллагеновых фибрилл, между которыми видна гладкомышечная клетка. Односторонняя эмфизема.

роза колебалась от 32 до 60 нм. Периодичность выявлялась с трудом и обнаруживалась не во всех фибриллах. Фибриллы располагались хаотично, а пространство между ними заполнено светлым фибриллярно-глобулярным материалом. Между пучками коллагена встречались гладкомышечные клетки (рис. 2, г). Воспалительная инфильтрация отсутствует.

Заключение

Светооптические и электронно-микроскопические данные, выявленные при долевой и односторонней эмфиземе, характеризуют морфологический субстрат функциональной неполноценности легочной ткани. Недоразвитие капиллярного русла альвеол, неполноценный характер соединительной

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

ткани, гипоплазия и дисплазия бронхов позволяют высказаться в пользу врожденного характера этих вариантов эмфиземы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двораковская И. В., Лисочкин Б. Г., Варламов В. В. Клинико-морфологический анализ различных вариантов эмфиземы // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Материалы.— Киев, 1990.
2. Двораковская И. В., Лисочкин Б. Г., Варламов В. В. Морфологическое изучение врожденной долевого и полисегментарной эмфиземы у взрослых // Пульмонология.— 1992.— Приложение 4.— С. 262.
3. Лисочкин Б. Г., Варламов В. В. Особенности ультраструктуры компонентов азрогематического барьера при различных вариантах эмфиземы // Актуальные проблемы пульмонологии.— Л., 1991.— С. 137—140.
4. Некласов Ю. Ф., Качан Л. В. Множественные периферические стенозы легочной артерии // Грудная хир.— 1986.— № 3.— С. 16—20.
5. Новокрепцов Л. Б., Барановский П. П., Беляков В. И. и др. Пороки развития легких у детей // Там же.— 1987.— № 3.— С. 50—55.
6. Пипия В. И., Волобуев В. Ю., Кацарова В. Ш. и др. Пороки развития легкого у детей и подростков // Там же.— № 1.— С. 48—50.
7. Путов Н. В., Левашев Ю. Н. Пороки развития легких в системе органов дыхания.— М., 1984.— С. 234—256.
8. Путов Н. В., Левашев Ю. Н. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей.— М., 1989.— Т. 4.— С. 129—188.
9. Рыжков Е. В. Дизонтогенетические и приобретенные хронические неспецифические заболевания легких.— М., 1986.
10. Frey D. J. M., Lesch R., Keiser D. Kongenitales lobäre Emphysem beim Erwachsenen // Prax. Pneumol.— 1981.— Bd 35.— S. 964—969.
11. Kienzle H. F., Vorbach M. Das kongenitale lobäre Emphysem // Chirurg.— 1981.— Bd 52.— S. 241—246.
12. Mehta A. C., Ahmad M., Golish J. A., Buonocore E. Congenital anomalies of the lung in the adult // Clevel. Clin. Quart.— 1983.— Vol. 50.— P. 410.
13. Nowak C., Sobczyk W. Objaw Felsona w przypadku zespołu Mac Leoda // Wiad. Lek.— 1983.— Vol. 36, N 16.— P. 1377—1379.
14. Rupperecht E., Dietzsh H. J., Wunderlich F. Diagnostik und Verlauf des kongenitalen lobären Emphysems // Z. Erkr. Atm.— 1982.— Bd 159, N 2.— S. 194—202.

Поступила 13.02.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-018.2-092:612.017

Т. П. Сесь, Г. П. Орлова, А. Г. Булычев, Е. М. Дембо, А. В. Журавлев,
А. А. Бажанов

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИСТИОЦИТОЗОМ X

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

PARAMETERS OF IMMUNOREACTIVITY IN HISTIOCYTOSIS-X PATIENTS

T. P. Ses, G. P., Orlova, A. G. Bulychev, E. M. Dembo, A. V. Djuravlev, A. A. Bajanov

Summary

Developed blood immunodeficiencies and activation of immunological processes in BAL-fluid were revealed in 28 patients with Histiocytosis-X during immunological examination. The activity of elastase and collagenase in BAL correlated with the intensity of the destructive process in the pulmonary tissue in patients with Histiocytosis-X. Corticosteroid treatment made it possible to control immunity disorders, but, however, there weren't the satisfactory effect on the destructive process in the tissue in these patients.

Резюме

Развитые иммунодефициты в крови и активация иммунных процессов БАЛ-жидкости были выявлены у 28 пациентов с гистиоцитозом X при иммунологическом обследовании. Активность эластазы и коллагеназы в БАЛ соотносилась с интенсивностью деструктивного процесса в легочной ткани у пациентов с гистиоцитозом X. Стероидная терапия сделала возможным контролировать иммунные расстройства, но, однако, не было удовлетворительного воздействия на деструктивный процесс в ткани у этих пациентов.

Хронический гистиоцитоз X (эозинофильная гранулема) чаще встречается у молодых мужчин в возрасте 20—30 лет и, как правило, характеризуется системным поражением легких, костной ткани и кожи [12]. Заболевание может также сопровождаться развитием несахарного диабета

вследствие поражения гипоталамо-гипофизарной области [4].

В патогенезе гистиоцитоза X важную роль играют клетки Лангерганса, которые принадлежат к макрофагально-моноцитарной системе и в норме представлены в коже, в слизистой оболочке же-

лудочно-кишечного тракта и в других тканях [10]. При гистиоцитозе Х клетки Лангерганса под влиянием неустановленных факторов приобретают способность к пролиферации и активно участвуют в процессах образования гранул в пораженных органах, в том числе и в легких [9].

Исследование биопсийных образцов легочной ткани показало, что у больных гистиоцитозом Х гранулемы формируются клетками Лангерганса, содержащими в цитоплазме Х-тельца и S-100 протеин, а также эозинофилами, лимфоцитами, нейтрофилами, базофилами и гигантскими многоядерными клетками [8]. На более поздних этапах развития заболевания в легких таких больных активизируются деструктивные и фиброзирующие процессы, которые приводят к эмфизематозно-дистрофической перестройке и фиброзной деформации легочной ткани [1, 2]. Вследствие формирования множественных буллезных образований у больных гистиоцитозом Х нередко развивается спонтанный пневмоторакс [5].

В последние годы благодаря широкому применению метода бронхоальвеолярного лаважа были получены новые данные, свидетельствующие о важной роли иммунологических процессов в патогенезе гистиоцитоза Х.

Оказалось, что ОКТ6⁺ клетки Лангерганса, которые в повышенных количествах определяются в ЖБАЛ 70 % больных гистиоцитозом Х, способны фиксировать различные антигены, экспрессировать рецепторы к IgG и компонентам системы комплемента, вступать в межклеточные взаимодействия с Т-лимфоцитами [10].

У больных гистиоцитозом Х отмечена активация процессов образования иммунных комплексов и их отложения в альвеолярной стенке, а при обострении заболевания в легочной ткани таких больных активируется система Т-лимфоцитов-супрессоров, призванная сдерживать развитие иммунных процессов [14].

Важную роль в патогенезе гистиоцитоза Х, по-видимому, также играют активированные альвеолярные макрофаги (АМ) и нейтрофилы, так как их число резко возрастает при обострении заболевания, что коррелирует с активацией деструктивных процессов в легочной ткани. Считается, что чем выше число нейтрофилов в ЖБАЛ больных гистиоцитозом Х, тем хуже прогноз заболевания [6].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что далеко не все аспекты патогенеза гистиоцитоза Х в настоящее время изучены достаточно полно. В этой связи целью настоящей работы явилось исследование функциональной активности клеток макрофагально-моноцитарной системы, естественных киллеров (ЕК), Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также активности протеолитических ферментов АМ и нейтрофилов у больных гистиоцитозом Х.

Обследовано 28 больных гистиоцитозом Х с легочными проявлениями (24 мужчины и 4 жен-

щины) среднего возраста $29,2 \pm 2,3$ года. Все больные находились под наблюдением в отделении дифференциальной диагностики ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, где на основании анамнестических и клинко-рентгенологических данных, показателей функции внешнего дыхания, результатов исследования ЖБАЛ и материалов открытой биопсии легких им был установлен диагноз гистиоцитоз Х и назначена кортикостероидная терапия по ранее разработанной схеме [3]. При этом следует отметить, что на момент исследования показателей иммунологической реактивности больные 1-й группы ($n=15$) еще не получали кортикостероидные препараты, а больные 2-й группы ($n=13$) уже более года лечились кортикостероидами. Больные 1-й и 2-й групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и клинко-рентгенологическим характеристикам (у них отмечалась крупночечистая деформация легочного рисунка с формированием «сотового легкого»).

В качестве контрольной группы обследовано 42 здоровых человека, в том числе 12 волонтеров, которым было выполнено исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

У всех больных определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК (Haskova V., 1977), активность ЕК (Рыкова М. П., и др., 1985), фагоцитарную активность клеток макрофагально-моноцитарной системы (Шмелев Е. А. и др., 1981), способность Т-лимфоцитов к бластотрансформации (Киселева Е. К. и др., 1985), активность интерлейкина-1 (Misel S., 1981) и интерлейкина-2 (Crowska I., 1987). С помощью метода моноклональных антител исследовали субпопуляционный состав Т-лимфоцитов (Ledbetter J. A., 1981). Функциональную активность Т-лимфоцитов-супрессоров изучали в тесте с конканавалином А (Rich R. B., 1984). Концентрацию простагландинов определяли с помощью Prostaglandin E-RIA Kit — Cambridge, USA и ³H-Prostaglandin F_{2α}-RIA Kit — Budapest.

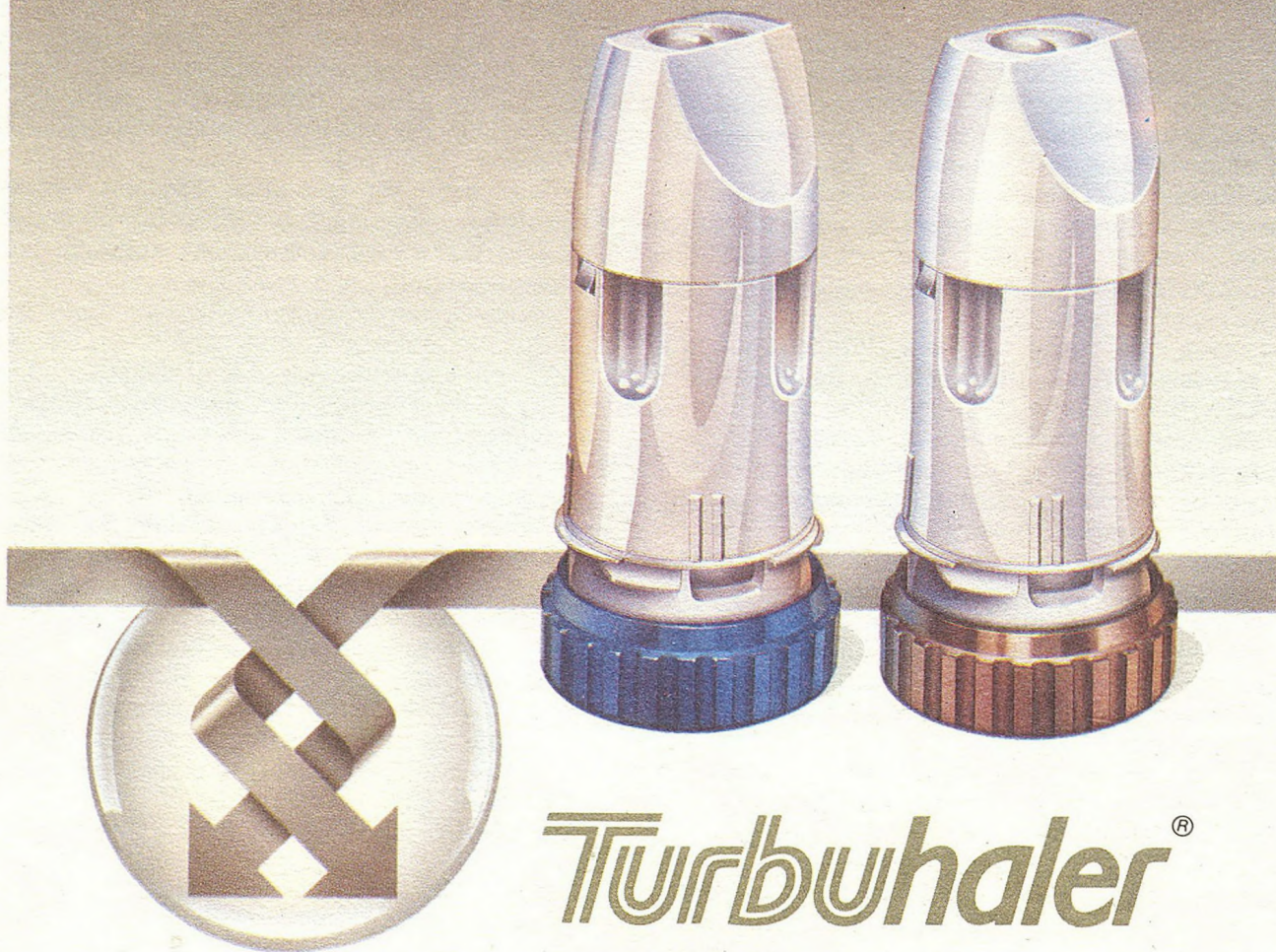
Активность протеолитических ферментов АМ и нейтрофилов — эластазы (Visser L., 1972) и коллагеназы (Cawston J., 1981) была изучена в клетках ЖБАЛ. Результаты проведенного исследования обработаны с помощью критерия Стьюдента и представлены на иммунограммах.

В периферической крови больных гистиоцитозом Х 1-й группы достоверно повышен ($p<0,01$) уровень ЦИК относительно величины этого параметра у здоровых лиц — рис. 1, а. У больных этой группы также достоверно повышена концентрация простагландинов группы Е и F_{2α} в периферической крови ($p<0,01$).

Поглотительная способность моноцитов крови у обследованных больных (ФЧ мон.) активирована, однако синтез ими интерлейкина-1 (ИЛ-1) угнетен ($p<0,01$).

Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в периферической крови больных гистиоцитозом Х

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

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В МОСКВЕ:

Краснопресненская наб. 12

Офис 903, этаж 9

Москва 123610

Телефон

253 29 80, 253 29 81

Телекс 413921



S
Société

E
d'Etude

F
et Fabrication

A
d'Appareillage

M
Médical

*Спроектированный в сотрудничестве
с признанными центрами
исследования сна*

РЕСПИСОМНОГРАФ:

- допускает одиночное или множественное наблюдение за пациентами.
- рассчитывает установочные параметры.
- отображает сигналы во время их получения.
- автоматически обчисляет записанные сигналы в поминутном режиме.
- обеспечивает высокое разрешение отображения.
- позволяет ручную коррекцию результатов и задание величин, например: ручная установка порога атонации, задание расчетных критериев и включаемое сглаживание гипнограммы при последовательном пролистывании изображения.
- позволяет пользователю определять вывод протокола анализа в графическом (сжатая сводка сигналов, гистограмм или таблиц) или в цифровом виде.

RESPISOMNOGRAPHE

- совместим с внешним оборудованием типа капнографов, пульс-оксиметров, мониторов кровяного давления, поскольку подключение дополнительного оборудования осуществляется по 16 дополнительным приемным каналам (возможно расширение до 32) с частотой оцифровки до 128 Гц на канал. Имеется режекторный объединенный фильтр на 50 Гц.
- оснащена цветной лазерной печатью.
- имеет оптический накопитель на более чем 80 пациентов, что позволяет пользователю создавать собственную базу данных для адаптации расчета сна под специфические группы наблюдаемых (дети, престарелые и др.).

Удобная система окон-меню и использование манипулятора «мышь» позволяет иметь доступ к любому разряду сигнала в выбранное время записи. Вспомогательная информация может быть вызвана из любого оконного режима, что облегчает обучение персонала.

СПЕЦИФИКАЦИЯ:

Измеряемые параметры

- SaO_2 ,
- поток по пневмотахографу (применимо при продолжительном или переменном давлении или в условиях вентиляции),
- положение тела,

- назальный поток,
- движение грудной клетки и брюшной стенки,
- внутрипищеводное давление по балонному катетеру,
- частота сердечных сокращений,
- дыхательные шумы,
- наличие храпа.

Анализ дыхания (выявление и классификация апноэ и других нарушений)

- выявление апноэ,
- минимальная длительность нарушений,

- выявление неапноотических явлений,
- цепи нарушений.

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

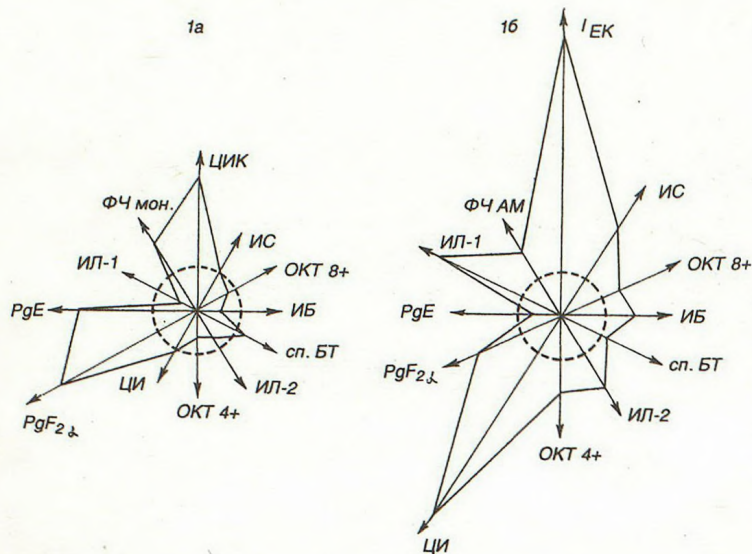


Рис. 1. Показатели иммунореактивности у больных 1-й группы.

Здесь и на рис. 2: а — периферическая кровь, б — жидкость бронхоальвеолярного лаважа. Окружность проведена через отметки 100 %, соответствующие величине иммунологических показателей у здоровых волонтеров. На радиальных осях отложены показатели: ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, %; ФЧ мон. или ФЧ АМ — фагоцитарное число моноцитов/макрофагов, %; ИЛ-1, ИЛ-2 — активность интерлейкинов 1 и 2, усл. ед.; PgE, PgF_{2α} — концентрация простагландинов, нг/мл; ЦИ — цитотоксический индекс естественных киллеров, %; ОКТ4⁺, ОКТ8⁺ — число Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров; сп. БТ — спонтанная бласттрансформация лимфоцитов, имп.; ИБ — индекс бласттрансформации лимфоцитов, усл. ед.; ИС — индекс супрессии (тест с конканавалином А), %; ИЕК — индекс ЕК-активности, усл. ед.

1-й группы не изменен, однако абсолютное число ОКТ4⁺- и ОКТ8⁺-лимфоцитов достоверно снижено ($p < 0,05$), а функция этих клеток нарушена. Так, способность Т-лимфоцитов-хелперов к синтезу интерлейкина-2 (ИЛ-2) у больных гистиоцитозом Х достоверно снижена относительно величины этого показателя у здоровых ($p < 0,05$), а пролиферативная активность общего пула Т-лимфоцитов угнетена ($p < 0,01$). Обнаружено также снижение функциональной активности Т-лимфоцитов-супрессоров в тесте с конканавалином А ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных гистиоцитозом Х отмечается анергия периферического иммунного ответа, которая выражается в снижении иммунотриггерной активности моноцитов, а также функциональной активности Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

У этих же больных была изучена функциональная активность иммунокомпетентных клеток в непосредственной близости к очагу поражения — в ЖБАЛ (см. рис. 1, б).

Оказалось, что АМ больных гистиоцитозом Х находятся в активированном состоянии и в повышенных количествах синтезируют ИЛ-1, а также важный медиатор воспаления — PgF_{2α} (см. рис. 1, б). Активирована также поглотительная способность АМ больных гистиоцитозом по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,01$).

Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов в ЖБАЛ больных гистиоцитозом Х характеризуется повышением числа Т-лимфоцитов с фенотипом ОКТ4⁺ и ОКТ8⁺. При этом Т-лимфоциты-хелперы находятся в активированном состоянии, что выражается в достоверном повышении синтеза ими ИЛ-2 по сравнению с величиной этого показателя у здоровых лиц ($p < 0,01$).

Важно отметить, что в ЖБАЛ больных гистиоцитозом Х, в отличие от периферической крови, повышена активность естественных киллеров. Так, величина цитотоксического индекса (ЦИ) в ЖБАЛ больных составила $30,7 \pm 3,2$ % при норме $5,0 \pm 0,8$ %, а в периферической крови $50,0 \pm$

$\pm 4,2$ % при норме $52,3 \pm 4,8$ %. Интегральным показателем, отражающим изменение активности ЕК в крови и в ЖБАЛ, может служить индекс ЕК-активности ($I_{ЕК}$), равный отношению величины ЦИ в ЖБАЛ к величине этого показателя в крови:

$$I_{ЕК} = \frac{\text{ЦИ (ЖБАЛ)}}{\text{ЦИ (кровь)}} \times 100 \text{ (усл. ед.)}$$

У волонтеров величина $I_{ЕК}$ равна $(5,0 : 52,3) \times 100 = 9,6$ усл. ед., а у больных гистиоцитозом Х эта величина составила 61,4 усл. ед., что более чем в 6 раз превышает величину индекса ЕК-активности у здоровых.

Как известно, на естественные киллеры активирующее влияние оказывают γ -интерферон, ИЛ-1 и ИЛ-2 [7, 11], а простагландины группы Е вызывают дозозависимое угнетение активности этих клеток [13].

По-видимому, повышение уровня ИЛ-1 и ИЛ-2 в ЖБАЛ больных гистиоцитозом Х может являться одной из причин активации естественных киллеров в непосредственной близости к очагу поражения. В то же время в периферической крови таких больных существенно повышено содержание простагландинов группы Е, что может способствовать снижению функциональной активности ЕК.

Таким образом, в легочной ткани больных гистиоцитозом Х наблюдается повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток — АМ, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также ЕК, в то время как в периферической крови таких больных отмечается анергия иммунного ответа.

Важным свойством активированных альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в очаге воспаления является их способность к синтезу протеолитических ферментов — эластазы и коллагеназы, принимающих активное участие в процессах деструкции соединительной ткани легких. Результаты исследования активности протеолитических фер-

Таблица

Клеточный состав ЖБАЛ и активность протеолитических ферментов у больных гистиоцитозом Х

Показатель	1-я группа n=15	2-я группа n=13	3-я группа n=12
Общее число клеток, $\cdot 10^6$ кл/мл	$9,5 \pm 1,1^{**}$	$7,3 \pm 0,8^*$	$5,3 \pm 0,4$
Альвеолярные макрофаги, $\cdot 10^6$ кл/мл	$7,1 \pm 0,7^*$	$5,6 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,5$
Лимфоциты, $\cdot 10^6$ кл/мл	$1,6 \pm 0,5^*$	$1,6 \pm 0,4^{**}$	$0,4 \pm 0,03$
Нейтрофилы, $\cdot 10^6$ кл/мл	$0,5 \pm 0,08^{**}$	$0,1 \pm 0,04$	$0,02 \pm 0,002$
Активность эластазы, нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин	$10,8 \pm 1,3^{**}$	$9,9 \pm 1,7^{**}$	$0,5 \pm 0,03$
Активность коллагеназы, нмп $\cdot 10^6$ кл	$5,9 \pm 0,4^{**}$	$4,0 \pm 0,2^*$	$1,4 \pm 0,2$

Примечание. Различия достоверны с группой здоровых: звездочка — $p < 0,05$, две звездочки — $p < 0,01$.

ментов и клеточного состава ЖБАЛ у больных гистиоцитозом Х представлены в таблице.

В ЖБАЛ больных 1-й группы повышено общее число клеток, а также число АМ, лимфоцитов и нейтрофилов относительно величины соответствующих показателей у здоровых лиц. У больных гистиоцитозом Х активирована способность АМ и нейтрофилов к синтезу протеолитических ферментов — эластазы и коллагеназы по сравнению с группой здоровых, причем наиболее выражено повышение активности эластазы. Активность эластазы более чем в 20 раз превышает величину этого параметра у здоровых.

Таким образом, в ЖБАЛ больных гистиоцитозом Х не только повышено число АМ и нейтрофилов, но также активированы их протеолитические свойства, что, по-видимому, во многом определяет интенсивность деструктивных процессов в легочной ткани таких больных.

В ЖБАЛ больных 2-й группы отмечается тенденция к снижению общего числа клеток, а также числа АМ. Вместе с тем у таких больных сохраняется повышенное число лимфоцитов и нейтрофилов, а также достоверно повышена активность протеолитических ферментов по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,01$).

Таким образом, у больных гистиоцитозом Х, несмотря на проводимую им кортикостероидную терапию, сохраняется повышенная активность эластазы и коллагеназы, что коррелирует с клиническими наблюдениями постепенного прогрессирования деструктивных процессов в легочной ткани таких больных и указывает на необходимость разработки схем противовоспалительной терапии, направленной на ингибирование цитотоксических и протеолитических свойств АМ и нейтрофилов в очаге поражения, возможно, в сочетании с заместительной терапией ингибиторами протеиназ.

В результате длительного лечения больных

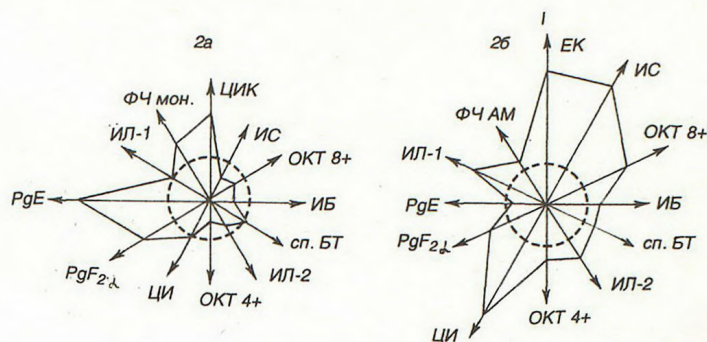


Рис. 2. Показатели иммунореактивности у больных 2-й группы, леченных кортикостероидными препаратами.

кортикостероидными препаратами в периферической крови достоверно снижается уровень иммунных комплексов — рис. 2 ($p < 0,05$). В ЖБАЛ больных 2-й группы большинство иммунологических показателей также достоверно снижены по сравнению с нелечеными больными 1-й группы ($p < 0,05$). К числу таких показателей относятся: фагоцитарная активность АМ, их способность к синтезу ИЛ-1 и $PgF_{2\alpha}$, активность ЕК и величина $I_{ЕК}$, а также число Т-лимфоцитов-хелперов и их способность к синтезу ИЛ-2.

Интересно отметить, что в ЖБАЛ больных гистиоцитозом Х, прошедших курс кортикостероидной терапии, достоверно повышено число Т-лимфоцитов-супрессоров, а также функциональная активность этих клеток по сравнению с нелечеными больными ($p < 0,05$), что указывает на активацию механизмов регуляции интенсивности иммунного ответа в легочной ткани таких больных.

В целом у больных 2-й группы в результате лечения кортикостероидными препаратами была получена положительная клиническая динамика, которая коррелировала со снижением интенсивности иммунологических процессов в непосредственной близости к очагу поражения — в легочной ткани.

Таким образом, можно сделать заключение, что иммунологические процессы, развивающиеся в легочной ткани, по-видимому, играют важную роль в патогенезе гистиоцитоза Х. Очевидно также, что для лучшего понимания причинно-следственных связей на уровне межклеточных взаимодействий необходимы дальнейшие исследования функциональной активности клеток-эффекторов гранулемообразования, деструкции и фиброобразования легочной ткани у больных гистиоцитозом Х, результаты которых, возможно, будут способствовать улучшению диагностики и терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Двораковская И. В., Ерохин В. В., Чернякова Д. Н. и др. Гистиоцитоз Х легких // Пробл. туб.— 1990.— № 2.— С. 3—5.

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.

Б-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 раздельными 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 159 мг/кг сутки раздельными 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 его применению.



2. Дмитриева Л. И., Степанян И. Э., Ратнова В. В. и др. Дифференциальная рентгенодиагностика гистиоцитоза Х и диссеминированного туберкулеза легких // Там же.— 1987.— № 6.— С. 68—70.
3. Илькович М. М. О принципах глюкокортикоидной терапии неспецифических заболеваний легких // Актуальные вопросы диагностики и лечения диссеминированных процессов в легких.— Л., 1989.— С. 113—121.
4. Синопальников А. И., Байков В. А., Кабанов В. С. и др. Случай гистиоцитоза Х // Пульмонология.— 1990.— № 1.— С. 51—53.
5. Эшанханов М. Э., Слободской С. А., Ходжаева М. Э. Гистиоцитоз Х, осложненный спонтанным пневмотораксом // Пробл. туб.— 1987.— № 11.— С. 72—73.
6. Bonnet D., Kermarec J., Marotel C. Donnees du Lavage Bronchoalveolaire et histiocytose X pulmonaire // Rev. Pneumol. Clin.— 1987.— Vol. 43, N 3.— P. 121—130.
7. Gustaffson S., Sudstrom S., Lundgren E. The augmentation of human natural killer cell activity by Interferon — is not associated with the induction of the interferon- γ -inducible proteins // J. Immunol.— 1986.— Vol. 137, N 1.— P. 167—175.
8. Landanyi M., Roy I. Mediastinal germ cell tumour and histiocytosis // Hum. Pathol.— 1989.— Vol. 19, N 5.— P. 586—590.
9. Lawrenz J. U., Muller K.-M. Bronchoalveolare Lavage. Pathologisch-anatomische Befund // Atemwegs-Lungenkr.— 1989.— Bd 15, N 11.— S. 583—587.
10. Leikin S. L. Immunobiology of Histiocytosis X // Hematol. Oncol. Clin. N. Am.— 1987.— Vol. 1, N 1.— P. 49—61.
11. Nagler A., Lanier L., Phillips J. Constitutive expression of high affinity interleukin — 2 receptors on human CD 16 — natural killer cells in vivo. // J. Exp. Med.— 1990.— Vol. 171.— P. 1527—1534.
12. Nolte W., Siegel E., Hoer P., Histiocytosis X. Differential diagnostische Probleme in Erwachsenenalter // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1989.— Bd 114, N 49.— S. 1917—1920.
13. Okumura Y., Ishibashi H., Shirahama M. Kupffer cells modulate natural killer cell activity in vitro by producing prostoglandins // Cell. Immunol.— 1987.— Vol. 107, N 1.— P. 89—98.
14. Osband M., Pochealy C., Histiocytosis X: an overview // Hematol. Oncol. Clin. N. Am.— 1987.— Vol. 1, N 1.— P. 1—7.

Поступила 13.02.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-07:616.124.6-072.7

В. Е. Перлей, Н. Н. Дундуков

ФУНКЦИЯ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE INTERVENTRICULAR PARTITION (IVP) FUNCTION IN PULMONARY PATIENTS

V. E. Perley, N. N. Dundukov

Summary

Based on data obtained during the echodopplercardiographic study in 40 patients with COPD and in 15 healthy subjects the conclusion about the possibility of the mechanical disturbance of left ventricle (LV) function in patients with the hypertrophied right ventricle dilated (RV) by the ventricular interaction factor appearance conditioned with the paradox diastolic displacement of IVP into the LV cavity with the unnormal geometry changing was processed in the article. The usage of drugs depressing the preload on right sections of heart and repairing the normal diastolic function of LV is supposed to be available for correction of that disorders.

Резюме

В статье на основании данных, полученных при эходопплеркардиографическом исследовании 40 больных ХНЗЛ и 15 здоровых лиц, делается вывод о возможности механического затруднения функции ЛЖ у больных с дилатированным и гипертрофированным ПЖ за счёт проявления фактора взаимодействия желудочков, заключающегося в парадоксальном диастолическом смещении МЖП в полость ЛЖ с изменением его нормальной геометрии. Предполагается, что для коррекции этих нарушений целесообразно применение препаратов, снижающих преднагрузку на правые отделы сердца и таким образом восстанавливающих нормальную диастолическую функцию ЛЖ.

За последние 10—15 лет появилось много работ, посвященных оценке функции левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), однако единой точки зрения на эту проблему не сформировалось. Одни авторы считают, что при отсутствии сопутствующей сердечно-сосу-

дистой патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и др.) функция ЛЖ у больных ХНЗЛ остается практически нормальной [5, 16], другие же полагают, что она может существенно нарушаться [7, 14]. Этот вопрос не является чисто академическим, т. к. ясное представление о частоте, выраженности, критериях

диагностики недостаточности ЛЖ у больных ХНЗЛ является необходимым, позволяя, с одной стороны, начать возможно более раннее лечение, а с другой — избежать нежелательных побочных воздействий неоправданной фармакокоррекции. Так, имеются серьезные основания считать, что в отсутствии недостаточности ЛЖ у больных хроническим легочным сердцем (ХЛС) назначение гликозидов является не только неэффективным, но и потенциально опасным в связи с повышенным риском развития интоксикации у этих больных [3, 12].

Следует заметить, что в большинстве работ для оценки функции ЛЖ использовались интегральные показатели, характеризующие его насосную функцию, — фракция изгнания (ФИ), ударный и минутный объемы кровообращения (УО и МОК). Вместе с тем в последнее время показано, что работа ЛЖ зависит не только от состояния сократительной способности миокарда, величин пред- и постнагрузки, но и от фактора так называемого «желудочкового взаимодействия», проявляющегося в аномальном диастолическом смещении межжелудочковой перегородки (МЖП) в полость ЛЖ, в результате чего МЖП функционально становится как бы частью правого желудочка (ПЖ) [4, 17]. Вопросы функционального взаимодействия желудочков преимущественно рассматривались в работах физиологов-экспериментаторов и в значительно меньшей степени — клиницистов, хотя этот механизм может проявляться при многих заболеваниях, протекающих с перегрузкой правых отделов сердца объемом и давлением, в частности у больных ХНЗЛ с проявлениями ХЛС. В отечественной литературе работы по данной тематике отсутствуют за исключением краткого сообщения о характере движения МЖП у больных первичной легочной гипертензией [2].

Цель данной работы — изучение характера движения МЖП и значимости фактора взаимодействия желудочков у больных ХНЗЛ на основе использования эхокардиографии (ЭхоКГ) — одного из наиболее информативных косвенных методов исследования внутрисердечной гемодинамики, позволяющего анализировать изменения геометрии желудочков во время каждого отдельно взятого сердечного сокращения на протяжении дыхательного цикла.

Всего обследовано 40 больных ХНЗЛ с обструктивной и необструктивной патологией легких (хронический обструктивный и необструктивный бронхит, диссеминированные процессы в легких) в возрасте 34—56 лет (средний возраст $50,1 \pm 3,4$ года). Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте 31—52 лет (средний возраст $47,5 \pm 2,7$ года). Всем больным проводилась ЭКГ для исключения лиц с нарушениями сердечного ритма и проводимости, влияющих на характер движения МЖП. Ультразвуковое исследование сердца прово-

дили в положении лежа на спине или на левом боку при спонтанном дыхании из парастерального и апикального акустических доступов, используя эходопплеркардиограф «Mark-600» фирмы «ATL» (США), снабженный датчиком с углом сканирования в секторе 90° частотой 3 МГц.

По ЭхоКГ определяли характер движения МЖП (нормальный или парадоксальный), конечнодиастолический, конечносистолический объемы ЛЖ (КДО и КСО ЛЖ), УО ЛЖ, ФИ ЛЖ (по формуле Симпсона), МОК, частоту сердечных сокращений в минуту (ЧСС), скорости сокращения и расслабления задней стенки ЛЖ (СС ЗСЛЖ и СР ЗСЛЖ), толщину миокарда передней стенки и конечнодиастолический размер ПЖ (ТМ ПСПЖ и КДР ПЖ). Из парастерального акустического доступа в проекции короткой оси ЛЖ на уровне хорд митрального клапана рассчитывали соотношение переднезаднего (от МЖП до ЗСЛЖ) и перпендикулярного ему горизонтального размеров ЛЖ в диастолу, обозначив его как диастолический индекс ЛЖ (ДИ ЛЖ). Всем больным определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по доплеровской спектрограмме кровотока в выносящем тракте ПЖ с использованием формулы, предложенной Isobe et al. [8]. У 12 больных гемодинамические параметры определялись также прямым методом во время зондирования сердца. У 10 больных с нормальным характером движения МЖП и 10 больных с парадоксальным характером движения МЖП проводили фармакологическую пробу с нитроглицерином (НГ-проба), в ходе которой регистрировали показатели гемодинамики в исходном состоянии и через 4—6 мин. после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина.

Все больные были разделены на две группы, исходя из характера движения МЖП: 25 больных с нормальным движением МЖП (1-я группа) и 15 больных с парадоксальным движением МЖП (2-я группа). Больные с неопределенным (промежуточным) характером движения МЖП в число обследованных не входили.

Данные исследования записывали на видеоманитофон с последующей обработкой на компьютерном видеоанализаторе фирмы «Misco-Sonics» (США). Полученные результаты обрабатывали на ПК «Электроника 0010—01» с определением среднего, ошибки среднего и среднеквадратического отклонения; достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

Парадоксальный характер движения МЖП отмечался у больных с достоверно большим размером, толщиной миокарда ПЖ, сравнительно более высоким уровнем СДЛА (таблица). Показатели, характеризующие насосную функцию ЛЖ (УО, ФИ), во 2-й группе больных оказались достоверно меньшими, чем в 1-й группе и группе контроля. Статистически достоверного различия ФИ между 1-й группой и контрольными значениями не получено; УО в 1-й группе был достовер-

Таблица

Некоторые показатели гемодинамики у больных ХНЗЛ с нормальным и парадоксальным характером движения МЖП ($M \pm m$).

Показатель	Контроль $n=15$	Группа 1 $n=25$	Группа 2 $n=15$
ТМ ПСПЖ, см	$0,32 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,51 \pm 0,03^*$
КДР ПЖ, см	$2,32 \pm 0,11$	$2,77 \pm 0,10^*$	$3,26 \pm 0,13^{**}$
СДЛА, мм рт. ст.	$24,2 \pm 0,76$	$32,6 \pm 0,99^*$	$52,2 \pm 2,19^{**}$
УО ЛЖ, мл	$63,9 \pm 2,0$	$77,4 \pm 2,1^*$	$43,4 \pm 1,3^{**}$
МОК, л·мин ⁻¹	$5,29 \pm 0,15$	$5,43 \pm 0,26$	$4,07 \pm 0,36^{**}$
ЧСС, мин ⁻¹	$67,3 \pm 2,0$	$70,3 \pm 2,5$	$92,6 \pm 3,7^{**}$
ФИ ЛЖ, %	$61,9 \pm 2,2$	$64,4 \pm 2,0$	$53,8 \pm 4,2^{**}$
ДИ ЛЖ	$1,16 \pm 0,09$	$1,06 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,02^{**}$
СС ЗСЛЖ, мм·сек ⁻¹	$47,7 \pm 2,4$	$51,3 \pm 3,4$	$55,0 \pm 2,7$
СР ЗСЛЖ, мм·сек ⁻¹	$65,2 \pm 3,1$	$67,4 \pm 2,8$	$59,7 \pm 3,3$
ТМ МЖП, см	$0,89 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,02$	$1,17 \pm 0,03^{**}$
ТМ ЗСЛЖ, см	$0,91 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,04$

Примечание. Одна звездочка — достоверность различия ($p < 0,01$) сравнительно с контрольной группой; две звездочки — достоверность различия ($p < 0,01$) с контрольной группой, а также между группами больных.

но выше, чем в группе контроля. ЧСС в 1-й группе не отличалась статистически достоверно от показателей контрольной группы, а во 2-й группе была достоверно выше; МОК в 1-й группе обнаруживал статистически недостоверную тенденцию к увеличению, а во 2-й группе оказался достоверно ниже как по сравнению с 1-й группой, так и с группой контроля. ТМ МЖП во 2-й группе больных была достоверно больше, чем в 1-й группе и контрольной группе, а ТМ ЗСЛЖ статистически достоверно по группам не различалась. Показатели ДИ ЛЖ во 2-й группе оказались достоверно ниже показателей в 1-й группе и контрольных, скоростные показатели движения ЗСЛЖ статистически достоверно по группам не различались с тенденцией к повышению СС ЗСЛЖ и понижению СР ЗСЛЖ во 2-й группе.

Проведение НГ-пробы показало, что у лиц с исходно нормальным характером движения МЖП (контрольная и 1-я группы) отмечается уменьшение УО ЛЖ (на 28,3 % и 23,9 % соответственно) и МОК (на 17,6 % и 15,4 % соответственно). Напротив, у больных с исходно парадоксальным характером движения МЖП в ходе НГ-пробы появлялась тенденция к увеличению УО (на 12,6 %) и МОК (на 15,3 %), причем прирост УО происходил преимущественно за счет увеличения КДО ЛЖ; КДР ПЖ достоверно снижался (на 19,9 %), а КДИ ЛЖ — повышался (на 41,5 %).

До настоящего времени возможность нарушения функции ЛЖ у больных ХНЗЛ с клиническими проявлениями ХЛС остается предметом дискуссий. Рассмотрение фактора взаимодействия желудочков может приблизить нас к пониманию этих

противоречий, т. к. у больных ХНЗЛ с сопутствующей дилатацией и гипертрофией ПЖ, повышенным уровнем давления в малом круге кровообращения вероятность проявления этого механизма наиболее велика. Можно предположить, что увеличение ПЖ у больных ХНЗЛ приводит к диастолическому смещению МЖП в полость ЛЖ с изменением характера ее движения на парадоксальный и к нарушению нормальной геометрии ЛЖ и диастолических характеристик «объем — давление». Некоторые авторы полагают, что в таких условиях может происходить механическое нарушение функции ЛЖ в диастолу и, в конечном счете, затруднение насосной функции без непосредственного снижения сократительной способности миокарда ЛЖ [9, 15]. Полученные нами данные о незначительной динамике скоростных показателей движения ЗСЛЖ в условиях измененной геометрии ЛЖ у больных ХЛС с парадоксальным движением МЖП позволяют согласиться с этим предположением. Становится ясным, почему в литературе встречаются ссылки на увеличение конечнодиастолического давления в ЛЖ у больных ХНЗЛ без увеличения его КДО [11]. Утолщенная МЖП может при этом становиться как бы частью гипертрофированного и дилатированного ПЖ [2, 9].

Появляется также возможность дать объяснение противоречивым результатам НГ-пробы у больных ХНЗЛ, когда одни авторы отметили понижение УО ЛЖ и МОК [10, 13], а другие, напротив, повышение этих основных показателей насосной функции сердца [1, 6]. Очевидно, результат НГ-пробы во многом зависит от исходного характера движения МЖП: при нормальном его типе происходит снижение преднагрузки за счет уменьшения венозного возврата крови к сердцу с сопутствующим понижением УО и МОК. У больных с исходно парадоксальным движением МЖП, нарушенной диастолической геометрией ЛЖ эффект снижения преднагрузки может до какой-то степени нивелироваться улучшением диастолической функции ЛЖ, восстановлением нормального характера движения МЖП и, в конечном счете, приводить к увеличению УО ЛЖ и МОК. Коррекция обнаруженных изменений диастолической функции ЛЖ, вероятно, возможна в первую очередь с помощью препаратов, снижающих преднагрузку на правые отделы сердца, нормализующих легочную микроциркуляцию, а не действующих специфически на инотропную функцию миокарда (гликозиды).

Выводы

Фактор межжелудочкового взаимодействия, проявляющийся у больных ХНЗЛ в парадоксальном диастолическом смещении МЖП в полость ЛЖ, изменение геометрии ЛЖ могут механически затруднять его функцию.

При оценке результатов проведения фармако-

логических проб, влияющих на преднагрузку желудочков сердца, у больных ХНЗЛ следует учитывать исходный характер движения МЖП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А. Л., Матковский С. К., Чернякова Т. Г. // Тер. арх.— 1985.— № 5.— С. 45—47.
2. Мареев В. Ю., Чазова И. Е., Агеев Ф. Т. и др. // Международный симпозиум «Легочные артериальные гипертензии», 2-й: Материалы.— Бишкек, 1992.— С. 29—30.
3. Шишмарев Ю. Н., Яковлев В. А., Куренкова И. Г. // Тер. арх.— 1990.— № 9.— С. 139—145.
4. Bove A., Santamore W. // Progr. Cardiovasc. Dis.— 1981.— Vol. 23, N 5.— P. 365—388.
5. Christianson L., Shah A., Fisher V. // Am. J. Med.— 1979.— Vol. 66, N 3.— P. 399—404.
6. Daum S., Heintz K. // Z. Kardiol.— 1986.— Bd 75, Suppl. 3.— S. 115—118.
7. Fishman A. P. Pulmonary Diseases and Disorders.— New

- York: Year Med. Publ., 1980.
8. Isobe M., Yasaki Y., Tabaku F. et al. // Am. J. Cardiol.— 1986.— Vol. 57, N 4.— P. 316—321.
 9. Jardin F., Gueret P., Prost J.-F. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol. 129, N 1.— P. 135—142.
 10. Jezek V., Jezkova J., Michaljanic A. // Europ. Heart J.— 1987.— Vol. 8, N 1.— P. 51.
 11. Krayenbuehl H. P., Turina J., Hess O. // Am. J. Cardiol.— 1978.— Vol. 41, N 6.— P. 1150—1158.
 12. Mathur P. N., Powles P., Pugsley S. et al. // Ann. Intern. Med.— 1981.— Vol. 95, N 2.— P. 283—289.
 13. Marley T. F., Zappasodi D., Belli A., Giudise J. C. // Chest.— 1987.— Vol. 92, N 1.— P. 71—76.
 14. Niederman M. S., Matthay R. A. // Heart Lung.— 1986.— Vol. 15, N 5.— P. 341—351.
 15. Scharf S. M. // Israel J. Med. Sci.— 1981.— Vol. 17, N 8.— P. 715—721.
 16. Seibold H., Roth U., Lippert R., Kohler J. et al. // Klin. Wochenschr.— 1986.— Bd 64, N 3.— S. 433—441.
 17. Slinker B. K., Glantz S. A. // Am. J. Physiol.— 1986.— Vol. 251, N 5.— P. H1062—H1075.

Поступила 13.02.93

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-004-053.1-08

Т. Е. Гембицкая, Е. А. Куприна, Л. А. Желенина

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МУКОВИСЦИДОЗОМ И РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

MAINTENANCE ORGANIZATION FOR PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND RESULTS OF LONG-DURATION DISPENSARY SUPERVISION

T. E. Gembitskaia, E. A. Kuprina, L. A. Djelenina

Summary

The article is devoted to the problem of organization of the centre for diagnostics and treatment of cystic fibrosis. The centre in St.-Petersburg was described as model; purposes and tasks of its work were formulated. Results of long-duration supervision for 32 patients suffering from cystic fibrosis were submitted.

It was shown, that the best results are achieved in patients being inhabitants of St.-Petersburg and having been under constant dispensary supervision, using modern outlines of treatment, and precisely following the modern recommendations of ambulatorial treatment. In that patients it was managed to reduce the number of hospitalizations to 1 times during the 1 and 1.5 years.

Резюме

Статья посвящена проблеме организации центра для диагностики и лечения больных муковисцидозом. Центр в Санкт-Петербурге описан в качестве модели, сформулированы цели и задачи его работы. Представлены результаты длительного наблюдения за 32 пациентами, страдающими муковисцидозом. Доказано, что лучшие результаты достигнуты у больных — жителей Санкт-Петербурга, находившихся под постоянным диспансерным наблюдением, применявших современные схемы лечения и четко выполнявших рекомендации по домашнему лечению. У этих больных удалось уменьшить число госпитализаций до 1 раза в течение 1 и 1,5 года.

После «поражительного прорыва в медицине» (именно в таких выражениях обычно описывают в иностранной литературе идентифицирование гена муковисцидоза — МВ в 1989 г. группой канадских ученых под руководством L. Ch. Tsui) появи-

лась реальная возможность в обозримой перспективе действенной помощи лицам, страдающим этой тяжелой наследственной болезнью, вплоть до полной коррекции генного дефекта с помощью методов генной инженерии.

Ряд авторитетных специалистов, в том числе профессор R. Crystal, считают реальным сроком создания эффективных медицинских технологий (лекарственных препаратов для лечения МВ) конец нашего столетия. Это заставляет специалистов, работающих с больными МВ, с особой ответственностью относиться к лечению своих пациентов, поскольку каждый «выигранный» этими больными год жизни повышает их шансы на достаточно удовлетворительное «качество жизни» в недалеком будущем. В последние два десятилетия признается, что наиболее эффективной организационной формой для обеспечения качественной медицинской помощи этим больным является создание центров по диагностике и лечению МВ. И если в 60-х годах больные погибали в возрасте 11—15 лет, то в развитых странах, где центры по диагностике и лечению МВ существуют с 70-х годов, средняя продолжительность жизни этих больных составляет 26—28 лет, многие взрослые пациенты являются активными людьми, работают, имеют семьи.

В 1986 г. создана международная ассоциация помощи больным муковисцидозом взрослым (JACFA), объединяющая достаточно большое число больных в разных странах, издающая свой журнал (редактор B. L. Palys, USA). Подписчиками этого журнала (подписка бесплатная, издание на английском языке) являются и двое наших пациентов.

По современным представлениям для оказания действенной помощи этим лицам необходима организационная структура (центр), в рамках которой больные МВ наблюдаются специалистами (имеющими профессиональную подготовку для работы именно с этим контингентом больных), находятся под постоянным диспансерным контролем и получают адекватное современное лечение.

В нашей стране первый центр по диагностике и лечению МВ был создан в 1989 г. на базе Института пульмонологии МЗ СССР в Ленинграде, а через год в Москве, на базе Республиканской детской клинической больницы. Созданы реальные предпосылки для организации центров в Екатеринбурге, Самаре, на Украине, в Белоруссии.

Центр в Санкт-Петербурге явился первой моделью и остается пока единственным, где наряду с детьми лечатся и взрослые больные (в Московском центре в основном лечатся дети). Мы остановимся на задачах, принципах организации МВ-центра и собственных результатах диспансерного наблюдения за больными МВ подростками и взрослыми.

Итак, практическими задачами центра по диагностике и лечению больных МВ являются:

1. Своевременная (ранняя) диагностика МВ (с использованием современных методов диагностики, включая исследование электролитов потовой жидкости и молекулярно-генетические методики);

2. Проведение современного комплекса лечебных мероприятий в рамках длительного диспансерного наблюдения;

3. Медико-генетическое консультирование и обследование семьи больного (планирование семьи в случае желания родителей иметь здоровых детей);

4. Социальная и психологическая помощь больным и их семьям.

В рамках данной статьи мы делаем акцент на практической деятельности, однако, наряду с лечебными и диагностическими задачами, центр выполняет роль научно-методической структуры по разработке современных проблем МВ, подготовке специалистов, распространению передового опыта отечественных и зарубежных ученых, популяризации знаний о МВ и т. д.

По аналогии с практикой зарубежных центров и на основе нашего опыта мы пришли к выводу, что центры целесообразно создавать на базе пульмонологического отделения многопрофильной больницы, пульмонологической клиники медицинского института, научно-исследовательского института и т. д., так как необходимо иметь современную диагностическую базу для проведения комплексного исследования больных, включающего изучение функций печени, поджелудочной железы, легких, проведение бронхоскопического, микробиологического, иммунологического исследований, потового теста и т. д. Необходимо также генетическое исследование больного и ближайших родственников молекулярно-генетическими методами (с помощью прямого РСК-анализа).

Очень важной частью работы центра являются амбулаторное (диспансерное) наблюдение больного в рамках стационара одного дня, беседы и занятия с больными и членами их семей. Обычно в подобных центрах наблюдается от 18 до 100 больных. Мы наблюдаем около 180 пациентов (детей, подростков, взрослых) и членов их семей, часть которых являются жителями Санкт-Петербурга (102 семьи), остальные приезжают из различных географических зон СНГ.

Центр в Санкт-Петербурге имеет стационарное отделение для детей и взрослых, а также диспансерное отделение, включающее и так называемый стационар одного дня.

Все необходимые исследования выполняются в лабораториях и подразделениях Института пульмонологии, генетическое обследование — в Центре пренатальной диагностики на базе НИИ акушерства и гинекологии РАМН.

При организации стационара мы считаем необходимым разделять больных (отдельные боксы у детей, палаты у взрослых) в зависимости от наличия в мокроте синегнойной палочки (в диагностическом титре). Последнее условие представляется чрезвычайно важным, так как предупредить возможность внутрибольничного за-

ражения синегнойной палочкой в случаях совместного пребывания в палате инфицированных и неинфицированных синегнойной палочкой больных МВ практически невозможно. Хроническая колонизация синегнойной палочки в мокроте этих больных резко ухудшает течение и прогноз заболевания.

С целью предупреждения возможности внутрибольничного заражения больных МВ синегнойной инфекцией более предпочтительной оказывается схема диспансерного наблюдения за больными, которая включает достаточно редкую кратность госпитализации — от одного до двух раз в год (разумеется, если это возможно), но ежемесячный амбулаторный контроль за здоровьем пациентов с обязательным микробиологическим исследованием мокроты больных и медикаментозной (антибактериальной) коррекцией инфекционного воспалительного процесса в бронхиальном дереве в тех случаях, когда по общепринятым критериям это является необходимым.

Значительная роль в лечении больных МВ отводится правильному уходу в домашних условиях: проведению ингаляций муколитическими препаратами и изотоническим раствором хлорида натрия, массажу грудной клетки, дыхательной гимнастике, использованию дыхательных вибраторов и т. д. Проведение такого рода лечебных мероприятий невозможно без специального обучения родственников и самих больных. Наш опыт убеждает, что навыки легко осваивали не только взрослые, но и дети, начиная с 7—8 лет. Поэтому диспансерное наблюдение обязательно включает в себя занятия специалистов с родителями и пациентами в рамках своеобразной школы для семей больных МВ (занятия включают лекции, просмотр тематических видеофильмов, практические занятия с обучением массажу, дыхательной гимнастике).

Остановимся на организационных аспектах и результатах наблюдения и лечения больных МВ, состоящих на диспансерном учете в Институте пульмонологии за период с 1988 по 1991 гг. Схема диспансерного наблюдения включает в себя стационарное лечение в период выраженного обострения инфекционного воспалительного процесса в легких с последующим амбулаторным контролем за состоянием здоровья пациента.

В зависимости от тяжести состояния больного были разработаны схемы лечения базисными препаратами, периодичность стационарного лечения (1—3 раза в год) и осмотра в поликлинических условиях (в оптимальном варианте 1 раз в месяц), перечень наиболее информативных показателей, позволяющих адекватно оценивать течение болезни и вносить необходимые коррективы в лечение.

Комплекс лечебных мероприятий при обострении инфекционного воспалительного процесса в легких включал:

1. Антибактериальные препараты (в основном

антибиотики широкого спектра действия из группы цефалоспоринов III—IV поколения, β -лактамазные антибиотики, аминогликозиды и кеналоны с учетом чувствительности выделенного микроорганизма и индивидуальной переносимости);

2. Терапию, направленную на улучшение дренажной функции бронхов (муколитические препараты, физиотерапевтические методы лечения, реже санационные бронхоскопии);

3. Высококалорийную диету, заместительную ферменто- и витаминотерапию (препараты типа креона, панкреазы, панкреатина, фестала), направленные на коррекцию нарушений внешней секреторной функции поджелудочной железы;

4. Симптоматические средства.

Назначая профилактическое лечение на дому, руководствовались следующими критериями: лечение должно быть 1) постоянным, 2) строго индивидуальным, 3) адекватным.

В случае хронической колонизации синегнойной палочки в бронхиальном дереве пациентов курсы антибактериальной терапии повторялись ежемесячно под контролем чувствительности микроорганизма к ряду антибактериальных препаратов.

Антибактериальные препараты, муколитические средства и ферменты выдавались больным на руки при очередном посещении центра. В амбулаторных условиях больным назначались курсы позиционного дренажа с вибромассажем, перкуссионный массаж (методика разработана в медицинском колледже Университета штата Луизиана, США, внедрена при посещении центра американским физиотерапевтом, медицинской сестрой W. Votroubek), курсы общеукрепляющих физических упражнений. Больные обучались специальным методикам тренировки дыхательных мышц с помощью флаттера или РЕР-маски. Контроль за правильностью выполнения комплекса физических упражнений проводится физиотерапевтом при очередном посещении больным поликлиники Центра, реже осуществляется патронаж на дому (в случаях, когда матери с ребенком трудно приехать в Институт, или в семьях, где двое детей страдали МВ). В теплое время года в период стабилизации состояния рекомендовались дозированные физические нагрузки, воздушные и солнечные ванны, плавание в бассейне, катание на велосипеде, игра в настольный теннис.

Далее будут представлены результаты диспансерного наблюдения и лечения 32 больных МВ (13 мужчин и 19 женщин) в возрасте 15—48 лет, наблюдающихся в Институте пульмонологии с 1988 г. по вышеуказанным схемам. Наибольшее число пациентов (22 больных — 69 %) относились к возрастной группе 15—23 лет, 10 (31 %) человек были старше 30 лет. Все больные страдали легочной или смешанной формой МВ с преобладанием легочных поражений. Диагноз был верифицирован во ВНИИ пульмонологии или

Результаты активного диспансерного наблюдения за 32 больными муковисцидозом в период 1988—1991 гг.

Таблица

Группы больных	Результаты лечения					
	Улучшение		Стабилизация		Ухудшение	
	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>
1-я (9 человек)	4	0,44	5	0,55	—	
2-я (11 человек)	3	0,27	7	0,63	1	0,09
3-я (12 человек)	—		6	0,50	6	0,5
					из них 2 умерли	
Всего...	7		18		7	

Примечание. *n* — число больных, *f* — частота

ранее в Институте педиатрии РАМН. Ко времени взятия на диспансерный учет все пациенты рассценивались как страдающие среднетяжелым течением болезни. В силу того, что наблюдавшиеся больные проживали не только в Санкт-Петербурге, но и в других регионах страны, были сформированы различные группы диспансерного наблюдения.

В 1-ю группу вошли 9 больных (возраст от 15 до 48 лет), жители Санкт-Петербурга, они находились под постоянным медицинским контролем, лечение в стационаре не чаще 1 раза в год, посещение поликлинического отделения 1 раз в месяц или в 1,5 месяца.

2-я группа иногородных пациентов — 11 человек (возраст от 16 до 40 лет), приглашались на стационарное лечение 2 раза в год. Для наблюдения по месту жительства давались подробные рекомендации, выдавались на руки больным лекарственные препараты (антибиотики, креон), поддерживалась письменная и телефонная связь.

Наконец, в процессе наблюдения выделена 3-я группа — 12 больных (возраст от 18 до 39 лет), в основном иногородних, которые в силу разных причин не выполняли рекомендации по домашнему лечению, пропускали сроки плановых госпитализаций.

На момент постановки на диспансерный учет среди больных 1-й группы инвалидность по за-

болеванью имели 4 пациента, во 2-й группе — 6, в 3-й — 6. Социальную активность сохраняли: в 1-й группе 8 больных, во 2-й — 9, в 3-й — 7.

Результаты лечения представлены в таблице. За основу оценки результатов лечения нами была взята тяжесть течения болезни до начала диспансерного наблюдения и три года спустя. Критериями тяжести заболевания служили шкала оценки Швахмана — Кульчицкого в нашей модификации (1987 г.). Мы опускаем подробный клинический анализ многолетних наблюдений за больными МВ и ограничиваемся наиболее общими показателями в соответствии с преимущественно организационным направлением статьи. Таблица наглядно демонстрирует, что наилучших результатов лечения (данные статистики достоверны, $p < 0,05$) удалось добиться у больных 1-й группы, ухудшение состояния зарегистрировано в основном у больных 3-й группы, там же — 2 летальных исхода. За период наблюдения число инвалидов среди больных 1-й группы осталось прежним, во 2-й группе увеличилось на 3 (28 %), в 3-й — на 5 (41 %) человек. Социальная активность среди больных 1-й группы осталась прежней (8 человек работают или учатся, принимают участие в жизни семьи, имеют друзей и т. д.), во 2-й группе ее сохранили 6 (54 %) человек, в 3-й — 2 (16 %) человек. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы за последние 1,5 года наблюдения не возникло необходимости в стационарном лечении.

Итак, первый опыт длительной диспансеризации позволяет сделать вывод о необходимости централизованного высокопрофессионального постоянного диспансерного наблюдения за этой тяжелой категорией больных. Наилучших результатов (стабилизация процесса, социальная и трудовая реабилитация) удастся достигнуть у больных, не только находящихся под постоянным контролем специалистов, но и четко выполняющих разработанную систему лечения в домашних условиях. Последнее снижает необходимость плановых госпитализаций (определенный экономический эффект) и позволяет больным вести достаточно активный образ жизни.

Т. В. Блинова

ВЗАИМОСВЯЗЬ МУТАЦИИ ДЕЛЬТА F 508 С ОСОБЕННОСТЯМИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

INTERRELATION OF DELTA-F-508 MUTATION WITH IMMUNOREACTIVITY FEATURES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

T. V. Blinova

Summary

The immunoreactivity was studied in children with cystic fibrosis (CF) and in patients of CF older than 14 years old during exacerbation periods of the disease and after treatment in clinic. Parameters of the humoral and T-cellular immunity, the fagocytic activity of blood monocytes and neutrophils in carriers of the allele $\Delta F508$ (homozygotes and compound heterozygotes) and in patients with other CF gen mutations were compared.

The carriers of $\Delta F508$ mutations had the high levels of immunoglobulins A, G, M and of circulating immune complexes (CIC) considerably more often than the ones with other CF gen mutations, that was caused by more frequent colonization of bronchial *Ps. aeruginosa* and *S. aureus*. After treatment in majority of homozygotes $\Delta/\Delta F508$ high levels of IgG and CIC (63 %), the reduction of the fagocytic activity of monocytes (75 %) and FGA-induced blasttransformation (81 %) were remained. In this period, 63 % of patients with CF older than 14 without F508 mutation had the decrease of the number of OKT3+ lymphocytes and 89 % of them showed the weak response on FGA-induction, that can be connected with the more frequent infectioning of these patients by *Ps. aeruginosa* and *S. aureus* in comparison with children without $\Delta F508$ allele.

Резюме

Изучали иммунореактивность детей с муковисцидозом (МВ) и больных МВ старше 14 лет в период обострения заболевания легких и после лечения в клинике. Сравнивали показатели гуморального и Т-клеточного иммунитета, фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови у носителей аллели $\Delta F508$ (гомозигот и составных гетерозигот) и больных с другими мутациями гена МВ. Носители мутации $\Delta F508$ значительно чаще имели высокие уровни иммуноглобулинов А, G, M и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), чем больные с другими мутациями гена МВ, что обуславливалось более частой колонизацией бронхального дерева *Ps. aeruginosa* и *S. aureus*. После лечения у большинства гомозигот ($\Delta/\Delta F508$) сохранялись высокие уровни IgG и ЦИК (63 %), снижение фагоцитарной активности моноцитов (75 %) и ФГА-индуцируемой бласттрансформации (81 %). В этот же период 63 % больных МВ старше 14 без мутации $\Delta F508$ имели снижение количества ОКТ3⁺ лимфоцитов и 89 % из них показывали слабый ответ на ФГА-индукцию, что может быть связано с более частым инфицированием этих больных *Ps. aeruginosa* и *S. aureus* по сравнению с детьми без аллели $\Delta F508$.

В настоящее время идентифицировано более 200 мутаций гена муковисцидоза (МВ). Наиболее распространенной, мажорной мутацией гена МВ является делеция трех нуклеотидов, кодирующих аминокислоту — фенилаланин в 508-й позиции от N-конца белковой молекулы [13]. Мутация дельта F508 встречается у 70—80 % больных МВ, проживающих в странах северной Европы, и с меньшей частотой (48—63 %) у лиц в южных регионах [3, 4, 9, 10]. В России делеция F508 выявляется у половины гомозигот [2].

Множественный аллелизм гена МВ определяет

большое разнообразие клинических форм заболевания. Изучение взаимосвязи между генотипом больных МВ и их клиническими особенностями позволило выявить некоторые закономерности. Мутация дельта F508, как правило, ассоциируется с недостаточностью функции поджелудочной железы, наличием мекониевого илеуса, тяжелым течением бронхолегочного заболевания и наличием хронической синегнойной инфекции [6, 7, 11].

В связи с тем, что характер инфекционного процесса, тяжесть течения и прогноз заболевания легких при муковисцидозе во многом определя-

ются иммунологическими механизмами, можно предположить наличие взаимосвязи между типом генетической мутации и иммунореактивностью больных МВ. Настоящее исследование посвящено выявлению особенностей иммунного статуса больных МВ, гомо- и гетерозигот по аллели $\Delta F508$, и сравнению их с пробандами, имеющими другие мутации гена МВ.

Обследовано 108 больных с диагнозом муковисцидоз, который подтверждался трехкратным потовым тестом, изучением анамнеза и клинико-генеалогическим исследованием. Из них 78 детей в возрасте от 1 года до 14 лет ($7,05 \pm 0,40$ года) и 30 больных, возраст которых от 15 до 44 лет ($23,7 \pm 1,4$ года). Смешанная форма МВ была диагностирована у 55 (70,5 %) детей и 20 (75 %) человек старшей возрастной группы. Легочная форма МВ имела место у 23 (29,5 %) детей и 10 (25 %) взрослых пациентов. Всех больных обследовали два раза: при поступлении в клинику, в период обострения бронхолегочного патологического процесса, и после курса терапии, включающей в себя комплекс современных методов (антибиотико- и ферментотерапия, муколитические препараты, поливитамины, физиотерапевтические методы, лечебные бронхоскопии, дыхательная гимнастика), в период ремиссии.

Иммунологическое исследование включало определение концентраций иммуноглобулинов трех основных классов методом радиальной иммунодиффузии [8], циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в реакции осаждения 3,75 % раствором полиэтиленгликоля, М. в. 6000 [5]. Количество ОКТЗ⁺-лимфоцитов оценивали с помощью моноклональных антител в реакции поверхностной иммунофлуоресценции. Функциональную активность Т-лимфоцитов изучали в реакции бласттрансформации радиоизотопным методом по включению ³H-тимидина. Индекс бласттрансформации (ИБ) определяли как отношение фитогемагглютинин (ФГА)-стимулированной РБТЛ к спонтанной РБТЛ. Фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов крови исследовали в тесте с частицами латекса (диаметр 1,1 мкм). Для этого лейкозвесь из гепаринизированной крови инкубировали с латексом (100 частиц на одну клетку) в стерильных пенициллиновых флаконах, на дно которых были помещены покровные стекла. Время инкубации 2 часа при 37 °С. Затем покровные стекла вынимали, сушили, фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому. Учитывали среднее число частиц, поглощенных одной клеткой (ФИ).

Генетическое исследование по идентификации мутации дельта F508 проводилось при помощи полимеразной цепной реакции синтеза ДНК в отделе биохимической генетики НИИ экспериментальной медицины РАМН. Микробиологическое исследование осуществлялось в лаборатории микробиологии ВНИИ пульмонологии МЗ РФ и включало количественный посев бронхиальных смывов

Таблица 1

Частота определения мутации $\Delta F508$ у больных муковисцидозом в зависимости от возраста

Генотип	Возраст больных			
	младше 14 лет		старше 14 лет	
	абс.	%	абс.	%
$\Delta/\Delta F508$	16	21	0	0
$\Delta F508/\text{Other}$	30	38	11	37
$\text{Other}/\text{Other}$	32	41	19	63

и мокроты с одновременным анализом специфических антител в крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи непараметрического критерия χ^2 [1].

Мутация дельта F508 гена МВ была обнаружена у 46 (59 %) детей и 11 (37 %) взрослых больных МВ (табл. 1). 16 (20,5 %) детей имели данную мутацию в гомозиготном состоянии ($\Delta/\Delta F508$). Среди взрослых пациентов гомозигот по аллели F508 не выявлено. Гетерозиготы ($\Delta F508/\text{Other}$) составили 39 % детской популяции и 37 % взрослой. Остальные обследованные (41 % детей и 63 % взрослых) имели другие мутации гена МВ, которые на данном этапе исследования не идентифицировались.

В результате микробиологического исследования бронхиальных смывов и мокроты, полученных от больных МВ, синегнойная палочка была обнаружена у 62 % гомозигот по мутации дельта F508 (табл. 2). С такой же частотой выявлялся по этой группе и золотистый стафилококк. Среди детей, являющихся составными гетерозиготами ($\Delta F508/\text{Other}$), частота обнаружения синегнойной палочки была ниже, чем у гомозигот (44 %). В 27—31 % случаев наблюдалась ассоциация *Ps. aeruginosa* и *S. aureus* в группах гетеро- и гомозигот по мутации дельта F508 гена МВ. Среди детей без аллели $\Delta F508$ ($\text{Other}/\text{Other}$) синегнойная палочка высевалась в диагностическом

Таблица 2

Взаимосвязь мутации $\Delta F508$ гена муковисцидоза с этиологическим и возрастным факторами (в %)

Микрофлора	$\Delta/\Delta F508$		$\Delta F508/\text{Other}$		$\text{Other}/\text{Other}$	
	младше 14 лет	старше 14 лет	младше 14 лет	старше 14 лет	младше 14 лет	старше 14 лет
<i>Ps. aeruginosa</i>	31*	0	17	27	6	10
<i>S. aureus</i>	31	0	33*	36	13	42
<i>Ps. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	31	0	27	27	9	10
Другие микроорганизмы	7**	0	23**	10	72	38

Примечание. Достоверность различий по сравнению с группой $\text{Other}/\text{Other}$: одна звездочка $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

Таблица 3

Особенности иммунного реагирования в период обострения заболевания легких у детей с различными мутациями гена муковисцидоза

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)		
	Δ/ΔF508 n=16	ΔF508/Other n=30	Other/Other n=32
IgA>M+1,65σ	12 (0,75) **	20 (0,66) **	9 (0,29)
IgA<M-1,65σ	0	0	0
IgG>M+1,65σ	13 (0,81) **	20 (0,66) **	8 (0,25)
IgG<M-1,65σ	0	0	1 (0,03)
IgM>M+1,65σ	5 (0,31)	11 (0,36)	4 (0,12)
IgM<M-1,65σ	0	0	0
ЦИК>M+1,65σ	15 (0,94) **	25 (0,83)	18 (0,56)
ЦИК<M-1,65σ	1 (0,06)	1 (0,03)	3 (0,09)
ФИМ>M+1,65σ	1 (0,06)	1 (0,03)	3 (0,09)
ФИМ<M-1,65σ	12 (0,75)	24 (0,80)	23 (0,72)
ФИН>M+1,65σ	3 (0,19)	6 (0,20)	5 (0,16)
ФИН<M-1,65σ	7 (0,44)	11 (0,36)	14 (0,44)
ОКТЗ ⁺ >M+1,65σ	3 (0,19)	5 (0,17)	5 (0,16)
ОКТЗ ⁺ <M-1,65σ	4 (0,25)	11 (0,36)	12 (0,37)
ИБ>M+1,65σ	1 (0,06)	4 (0,13) *	0
ИБ<M-1,65σ	13 (0,81)	21 (0,70)	27 (0,84)

Примечание. Достоверность различия по сравнению с группой Other/Other: одна звездочка — $p<0,05$, две — $p<0,01$. М — среднее арифметическое значение показателя у здоровых лиц, σ — среднее квадратичное отклонение.

титре только у 5 (15 %) человек, а золотистый стафилококк у 7 (22 %), причем у 3 (9 %) в бронхиальных секретах присутствовали оба микроорганизма. Большинство детей из данной группы (72 %) имели другую микрофлору в бронхиальном дереве, состоящую в основном из сапрофитных микроорганизмов.

У больных МВ старшего возраста синегнойная палочка обнаруживалась в 2,6 раза чаще среди носителей мутации дельта F508 (54 %), чем у лиц с другим генотипом (20 %). Золотистый стафилококк был обнаружен у большинства составных гетерозигот (63 %) и у половины обследованных, не имеющих делеции F508 (52 %). В отличие от детской возрастной группы среди больных старше 14 лет с неидентифицированными мутациями гена МВ сапрофитная микрофлора встречалась лишь у 37 % обследованных. Однако эта частота была значительно выше, чем у больных в аллелью ΔF508 (9 %).

Анализ иммунологических показателей выявил некоторые особенности иммунного реагирования у пробандов с различными генотипами. В период обострения заболевания 75 % детей, являющихся гомозиготами по мутации дельта F508 гена МВ (Δ/ΔF508), и 66 % составных гетерозигот (ΔF508/Other) характеризовались повышением концентрации IgA в периферической крови, 81 % детей с генотипом Δ/ΔF508 и 66 % больных из группы ΔF508/Other имели высокий уровень IgG, в то время как в группе детей без мутации дельта F508 (Other/Other) только у 29 % обследованных содержание IgA, а у 25 % — концентрация IgG были выше возрастной нормы

(табл. 3). У одного больного, не имеющего аллели ΔF508, зарегистрировано снижение уровня IgG.

Повышенное содержание ЦИК отмечалось у большинства обследованных детей, однако частота обнаружения этого признака в группах больных с мутацией дельта F508 составила 94 % (Δ/ΔF508) и 83 % (ΔF508/Other), а в группе больных без этой мутации (Other/Other) лишь 56 %. Снижение концентрации ЦИК отмечалось у единичных больных и с одинаковой частотой, независимо от наличия мутации. Не было обнаружено значительных различий между сравниваемыми группами по показателям фагоцитарной активности и по количеству Т-лимфоцитов. Снижение ИБ наблюдалось у подавляющего большинства обследованных независимо от генной мутации, тогда как значение данного показателя выше уровня нормы имело место у 5 больных с мутацией дельта F508 (1 ребенок — гомозигот и 4 — гетерозиготы по аллели ΔF508).

При повторном иммунологическом обследовании, проводимом после комплексной терапии в период начала ремиссии, было обнаружено, что высокий уровень IgG сохраняется у 63 % гомозигот и у 45 % составных гетерозигот по мутации ΔF508, что достоверно чаще, чем в группе детей больных МВ, имеющих другие неидентифицированные мутации гена МВ (табл. 4). Концентрация IgM остается выше верхней границы возрастной нормы у 45 % носителей мутации ΔF508 (12 % гомозигот и 33 % составных гетерозигот).

Таблица 4

Особенности иммунного реагирования в период ремиссии бронхолегочного заболевания у детей с различными мутациями гена муковисцидоза

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)		
	Δ/ΔF508 n=16	ΔF508/Other n=30	Other/Other n=32
IgA>M+1,65σ	5 (0,31)	9 (0,30)	5 (0,15)
IgA<M-1,65σ	0	0	0
IgG>M+1,65σ	10 (0,63) ***	13 (0,43) ***	5 (0,15)
IgG<M-1,65σ	0	0	1 (0,03)
IgM>M+1,65σ	2 (0,12)	10 (0,33)	3 (0,09)
IgM<M-1,65σ	0	0	0
ЦИК>M+1,65σ	10 (0,63)	23 (0,77)	14 (0,44)
ЦИК<M-1,65σ	0	0	0
ФИМ>M+1,65σ	0	3 (0,10)	4 (0,12)
ФИМ<M-1,65σ	12 (0,75)	14 (0,46)	16 (0,50)
ФИН>M+1,65σ	2 (0,12)	6 (0,20)	4 (0,12)
ФИН<M-1,65σ	6 (0,37)	4 (0,13)	7 (0,22)
ОКТЗ ⁺ >M+1,65σ	3 (0,19)	9 (0,30)	4 (0,12)
ОКТЗ ⁺ <M-1,65σ	0	4 (0,13)	10 (0,31)
ИБ>M+1,65σ	1 (0,06)	6 (0,20)	10 (0,31)
ИБ<M-1,65σ	13 (0,81) *****	11 (0,36)	10 (0,31)

Примечание. Звездочка — $p<0,01$, различия достоверны по сравнению с группой ΔF508/Other, две звездочки — $p<0,05$, различия достоверны по сравнению с группой Other/Other, три звездочки — $p<0,01$, различия достоверны по сравнению с группой Other/Other.

Таблица 5

Особенности иммунного реагирования больных старше 14 лет с различными мутациями гена муковисцидоза в период обострения заболевания легких

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)	
	ΔF508/Other n=11	Other/Other n=19
IgA>M + 1,65σ	11 (1,00)**	9 (0,47)
IgA<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
IgG>M + 1,65σ	6 (0,55)*	3 (0,16)
IgG<M - 1,65σ	0	3 (0,16)
IgM>M + 1,65σ	5 (0,45)	7 (0,37)
IgM<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
ЦИК>M + 1,65σ	7 (0,64)	11 (0,58)
ЦИК<M - 1,65σ	0	2 (0,10)
ФИМ>M + 1,65σ	4 (0,36)	5 (0,26)
ФИМ<M - 1,65σ	6 (0,54)	14 (0,74)
ФИН>M + 1,65σ	3 (0,27)	5 (0,26)
ФИН<M - 1,65σ	5 (0,45)	9 (0,47)
ОКТЗ ⁺ >M + 1,65σ	4 (0,36)	2 (0,10)
ОКТЗ ⁺ <M - 1,65σ	6 (0,54)	5 (0,26)
ИБ>M + 1,65σ	0	2 (0,10)
ИБ<M - 1,65σ	9 (0,82)	15 (0,79)

Примечание. Достоверность различий между группами: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

зигот) и лишь у 9 % пробандов без ΔF508. Повышенное содержание ЦИК было обнаружено в этот период у 63 % детей с генотипом Δ/ΔF508, 77 % больных из группы ΔF508/Other и только у 44 % обследованных, не имеющих мутации ΔF508.

Снижение фагоцитарного индекса моноцитов (ФИМ) было характерным для 75 % гомозигот по ΔF508, как и в период обострения заболевания. В группах с генотипами ΔF508/Other и Other/Other частота обнаружения данного признака значительно снизилась.

Недостаток числа ОКТЗ⁺-лимфоцитов в период начала ремиссии имел место чаще у детей без мутации дельта F508 (31 %), а низкие значения ИБ — среди гомозигот по аллели ΔF508 (81 %).

При иммунологическом обследовании пробандов старше 14 лет в период обострения заболевания легких было зарегистрировано повышение концентрации IgA в крови всех больных с делецией F508, из них 55 % обследованных имели также высокий уровень IgG (табл. 5). Среди больных без мутации ΔF508 активация гуморального звена иммунитета наблюдалась значительно реже: 9 (47 %) пациентов имели концентрацию IgA выше нормы и 3 (16 %) человека реагировали повышением IgG. Именно в этой группе отмечены единичные случаи снижения уровня иммуноглобулинов. Сравнение двух групп с разными генотипами по остальным иммунологическим параметрам не выявило статистически достоверной разницы. Большинство больных (54 % составных гетерозигот по мутации ΔF508 и 74 % обследованных с другими мутациями

гена MB) характеризовались снижением ФИМ и ослаблением пролиферативной функции Т-лимфоцитов (82 % и 79 % соответственно).

После курса терапии в период начала ремиссии число больных MB старше 14 лет, имеющих повышенные концентрации иммуноглобулинов и иммунных комплексов, значительно снизилось по сравнению с периодом обострения (табл. 6). При этом частота обнаружения данных отклонений в иммунном статусе приобрела равные значения в двух группах с разными генотипами (ΔF508/Other и Other/Other). Низкие показатели фагоцитоза моноцитов отмечены у 54 % носителей мутации ΔF508 и у 74 % больных без нее, то есть в тех же пропорциях, что и в острую стадию заболевания. Возросло число больных из группы Other/Other, у которых наблюдалось угнетение Т-клеточного иммунитета, выражавшееся в снижении количества ОКТЗ⁺-лимфоцитов (63 %) и индекса бласттрансформации (89 %).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что для большинства больных с мутацией ΔF508 гена MB характерны высокие концентрации иммуноглобулинов в крови в период обострения инфекционного процесса в легких, тогда как больные с другими мутациями чаще имеют нормальный или пониженный уровень антител в крови. W. Wheeler et al. [12] в результате 5-летнего наблюдения за группой детей с MB показали, что больные с персистирующей гипогаммаглобулинемией G отличались лучшими клиническими показателями, меньшим числом госпитализаций и более редким инфицированием *Ps. aeruginosa* по сравнению с детьми, имеющими

Таблица 6

Особенности иммунного реагирования больных старше 14 лет с различными мутациями гена муковисцидоза в период ремиссии заболевания легких

Показатели иммунитета с учетом 1,65σ	Количество больных (частота)	
	ΔF508/Other n=11	Other/Other n=19
IgA>M + 1,65σ	4 (0,36)	7 (0,36)
IgA<M - 1,65σ	0	2 (0,10)
IgG>M + 1,65σ	1 (0,09)	2 (0,10)
IgG<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
IgM>M + 1,65σ	4 (0,36)	7 (0,36)
IgM<M - 1,65σ	0	1 (0,05)
ЦИК>M + 1,65σ	5 (0,45)	10 (0,53)
ЦИК<M - 1,65σ	2 (0,18)	2 (0,10)
ФИМ>M + 1,65σ	2 (0,18)	3 (0,16)
ФИМ<M - 1,65σ	6 (0,54)	14 (0,74)
ФИН>M + 1,65σ	2 (0,18)	4 (0,21)
ФИН<M - 1,65σ	7 (0,63)	8 (0,42)
ОКТЗ ⁺ >M + 1,65σ	1 (0,09)	0
ОКТЗ ⁺ <M - 1,65σ	2 (0,18)*	12 (0,63)
ИБ>M + 1,65σ	6 (0,54)	17 (0,89)
ИБ<M - 1,65σ	2 (0,18)	0

Примечание. Звездочка — достоверность различий между группами $p < 0,05$.

высокие концентрации IgG. Сравнивая эти данные с результатами собственного исследования можно объяснить, почему мутация $\Delta F508$ гена МВ чаще ассоциируется с тяжелым течением заболевания. Это связано, по-видимому, с высоким ответом гуморального звена иммунитета, наблюдаемым у больных МВ с мутацией $\Delta F508$.

Повышенный синтез антител может быть следствием поликлональной активации В-лимфоцитов экзополисахаридами, продуцируемыми *Ps. aeruginosa*. Как видно из представленных результатов (см. табл. 2) *Ps. aeruginosa* в основном присутствовал в бронхиальном дереве гомозигот ($\Delta/\Delta F508$) и составных гетерозигот ($\Delta F508/Other$) по мутации $\Delta F508$ гена МВ. Больные МВ с другими видами мутации гена, как правило, не имели синегнойной инфекции. Нельзя исключить и генетическую предрасположенность больных, страдающих МВ, к разной степени выраженности иммунного ответа. Вид возбудителя инфекционного процесса также может быть обусловлен генотипом пробанда, поскольку разные мутации гена МВ, по-видимому, определяют различную степень нарушения мукоцилиарного клиренса.

Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и особенно моноцитов было обнаружено у больных МВ независимо от вида мутации. Можно предположить, что нарушение процесса фагоцитоза связано с характерными для больных МВ признаками: мальабсорбцией, недостаточностью питания, гиповитаминозом. Следствием слабой поглотительной активности фагоцитов является накопление в циркуляции и в тканях различных органов большого количества иммунных комплексов, бактериальная персистенция и формирование хронического воспалительного процесса.

В период начала ремиссии у большинства гомозигот по мутации $\Delta F508$ регистрировалось высокое содержание IgG и ЦИК при снижении фагоцитоза моноцитов и индекса бласттрансформации лимфоцитов. Это свидетельствует о том, что на фоне угнетения функции иммунорегуляторных клеток (Т-лимфоцитов) и снижения неспецифической резистентности у таких больных, несмотря на проведенное лечение, сохраняется достаточно высокая активность воспалительного процесса, которая может быть причиной непрерывно рецидивирующего тяжелого течения заболевания. Последнее обстоятельство согласуется с данными генетического обследования взрослой популяции больных МВ, среди которых нам не удалось обнаружить гомозигот по мутации $\Delta F508$, по-видимому, они отличаются меньшей жизнеспособностью и погибают в детском возрасте.

Интересными представляются результаты, полученные в период начала ремиссии в группе взрослых больных МВ без мутации $\Delta F508$ (Other/Other). У большинства пробандов с другими мутациями гена МВ оказалось снижено число и пролиферативная функция Т-лимфоцитов (см. табл. 6). Выявленная недостаточность

Т-иммунитета у взрослых больных МВ с генотипом Other/Other, создает благоприятный фон для бактериальной колонизации, например, для развития стафилококковой инфекции, которая в 2,4 раза чаще обнаруживается в этой группе, чем у детей, больных МВ, не имеющих делеции $F508$, (см. табл. 2). Кроме того, эти результаты позволяют предположить наличие мутаций гена МВ, возможно, еще неидентифицированных, которые затрагивают Т-лимфоциты, вызывая повреждения регуляторных процессов в клетках и значительно редуцируя их функциональную активность. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление иммунологических и генетических взаимосвязей.

Выводы

1. Больные МВ с гомозиготным или гетерозиготным носительством аллели $\Delta F508$ в большинстве случаев характеризуются повышенным синтезом антител классов А и G, а также высоким уровнем ЦИК в период обострения заболевания легких.

2. Т-иммунитет и фагоцитарная система больных МВ в острый период заболевания страдают в одинаковой степени независимо от генотипа.

3. После проведения комплексной терапии у большинства гомозигот по мутации $\Delta F508$ сохраняется высокая концентрация IgG и ЦИК, угнетение фагоцитарной активности моноцитов и пролиферативной функции Т-лимфоцитов.

4. Больные МВ старше 14 лет с другими, отличными от $\Delta F508$, мутациями гена МВ в период ремиссии в большинстве случаев имели снижение числа и ослабление пролиферативной функции Т-лимфоцитов.

5. Синегнойная палочка значительно чаще присутствовала в бронхиальном дереве больных с мутацией $\Delta F508$ гена МВ, чем у больных с другими мутациями. Золотистый стафилококк чаще определялся у больных без мутации $\Delta F508$ гена МВ старшего возраста, чем у детей младше 14 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск, 1967.
2. Baranov V., Gorbunova V., Ivashenko T. et al. Diagnostic prénatal de la mucoviscidose en Russie // Pédiatre. — 1991. — Vol. 27, N 129. — P. 107—114.
3. Foyt Fruun C., Bolle R. Delta F 508 in a sami boy. What do we know about the CF incidence in Scandinavia? // International Cystic Fibrosis Congress, 11-th: Abstracts. — Dublin, 1992. — MP112.
4. Gasparini P., Bonizzato A., Borgo G. et al. Frequency of some CF mutations in a specific Italian local population // Ibid. — MP. 108.
5. Haskova V., Kaslik J., Matl J., Metejckova M. Novy způsob stanovení circulycích imunokomplexu v lidských serech // Cas. Lek. Ces. — 1977. — Vol. 116, N 14. — P. 436—437.
6. Kerem B., Rommens J., Buchanan J. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis // Science. — 1989. — Vol. 245. — P. 1073—1080.

7. Kubesch P., Dork T., Wulbrand U. et al. Association of the CFTR mutation genotype with the *Ps. aeruginosa* infection // International Cystic Fibrosis Congress, 11-th: Abstracts.— Dublin, 1992.— TP. 118.
8. Mancini G., Carbonara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry.— 1965.— Vol. 2.— P. 235—254.
9. Morral N., Casals T., Nunes V. et al. Identification and analysis of a highly polymorphic microsatellite within the CF gene // European Cystic Fibrosis Conference, 17-th: Abstracts.— Copenhagen, 1991.— P. 44.
10. Nunes V., Casals T., Chillon M. et al. CF mutations in the Spanish population // International Cystic Fibrosis Congress, 11-th: Abstracts.— Dublin, 1992.— MP. 106.
11. Padoan R., Pianoroli A., Assaisso M. et al. Presence of DF508 and clinical status in CF // Ibid.— MS9.
12. Wheeler W., Williams M., Matthews W., Colten H. Progression of cystic fibrosis lung diseases a function of serum immunoglobulin G levels: A 5-year longitudinal study // J. Pediatr.— 1984.— Vol. 104, N 5.— P. 695—699.
13. Wine J. Basic aspects of cystic fibrosis // Cystic Fibrosis. Infection, Immunopathology and Host Response / Ed. R. B. Moss.— Clifton: Humana Press, 1990.— P. 264.

Поступила 01.03.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-085

П. П. Горбенко, О. В. Страшнова

ГАЛОТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Российский институт профилактической медицины, Санкт-Петербург

HALOTHERAPY IN PREVENTIVE MAINTENANCE AND TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

P. P. Gorbenko, O. V. Strashnova

Summary

The study of the halotherapy efficiency in 100 patients with bronchial asthma and in persons with conditions of preasthma with the use of clinical, roengenological, functional and laboratory methods of research has allowed to reveal five clinical types of reaction on halotherapy and to develop the prescription for its application.

The results of the study have allowed to generalize that halotherapy promotes the improvement of the bronchial conductivity, reduction of the activity of the inflammation process in the airways, normalization of the function of the humoral and cellular immunity and activation of protective abilities of organism.

Резюме

Изучение эффективности галотерапии у 100 больных бронхиальной астмой и лиц в состоянии предастмы с помощью клинического, рентгенологического, функционального и лабораторного методов исследования позволило выявить пять клинических типов реагирования на галотерапию и разработать показания для ее назначения. Результаты исследований позволили сделать вывод о том, что галотерапия способствует улучшению бронхиальной проходимости, уменьшению активности воспалительного процесса в дыхательных путях, нормализации функции гуморального и клеточного иммунитета и активации защитных возможностей организма.

В последнее время в России и за рубежом для лечения больных бронхиальной астмой успешно используется микроклимат солекопей [1, 4]. Первый подземный стационар был открыт в 1958 году в Польше, в нашей стране — в 1968 году в поселке Солотвино Закарпатской области Украины. Высокая эффективность спелеотерапии связана с наличием в воздухе пещер мелкодисперсного ионизированного аэрозоля хлорида натрия, в результате воздействия которого происходит увеличение объема и нормализация вязкоэластических показателей бронхиального содержимого, что способствует усилению мукоцилиарного клиренса (МЦК) и купированию бронхообструктивного синдрома [6, 7, 8].

Однако пропускная способность подземных лечебниц невелика (численность их коек в странах бывшего СССР около 700), а неизбежные реакции акклиматизации и реакклиматизации при переезде больного к месту лечения и обратно часто приводят к обострению заболевания и снижению эффективности лечения.

Это послужило основанием для создания установки лечебного микроклимата в искусственных условиях. Одна из первых конструкций наземного помещения для лечения заболеваний органов дыхания лечебным микроклиматом была предложена В. Ф. Слесаренко и П. П. Горбенко в 1984 году. Установка получила название «Галокамера» (от греч. «галос» — соль), а метод

Изменение основных клинических симптомов у пациентов в состоянии предастмы и больных бронхиальной астмой в результате галотерапии в зависимости от тяжести течения заболевания (относительная частота)

Признаки	Сроки наблюдения	Состояние предастмы n=35	Течение бронхиальной астмы		
			легкое n=37	среднетяжелое n=26	тяжелое n=2
Приступы удушья	До лечения	—	0,14	0,27	0
	После лечения	—	0	0,12	0
			$X^2=5,8; f=1; p<0,05$		
Экспираторное диспноэ	До лечения	0,54	0,57	0,85	1,0
	После лечения	0,2	0,11	0,5	0,5
			$X^2=30,8; f=1; p<0,001$		
Кашель	До лечения	0,71	0,62	0,77	0,5
	После лечения	0,28	0,46	0,69	0,5
			$X^2=10,8; f=1; p<0,01$		
Дыхание жесткое	До лечения	0,57	0,57	0,73	1,0
	После лечения	0,17	0,24	0,65	1,0
			$X^2=15,7; f=1; p<0,01$		
Дыхание ослабленное	До лечения	0,2	0,19	0,15	0
	После лечения	0	0,05	0,08	0
			$X^2=10,0; f=1; p<0,01$		
Хрипы	До лечения	0,43	0,51	0,73	1,0
	После лечения	0,14	0,27	0,5	0
			$X^2=15,2; f=1; p<0,01$		

Примечание. Достоверность различий в группах вычислялась методом укрупнения диапазонов по критерию Пирсона X^2 .

лечения был назван галотерапией [2].

С учетом высокой терапевтической эффективности спелеостационара в поселке Солотвино физико-химические параметры галокамеры максимально приближены к условиям этой лечебницы: температура воздуха 19—21 °С, относительная влажность 30—50 %, массовая концентрация аэрозоля хлорида натрия 0,5—2,5 мг/м³. Лечебное воздействие аэрозоля дополняется специальной аудиовизуальной программой и солевым покрытием стен, имитирующим внутренний вид солянокопей.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности галотерапии больных бронхиальной астмой (БА) и лиц в состоянии предастмы (ПА).

Курс галотерапии проведен 100 больным БА (45 мужчин и 55 женщин) в возрасте 15—62 лет, средний возраст 36,3 года. Среди них было 65 больных различного генеза БА (атопическая — 0,34; инфекционно-зависимая — 0,05; смешанная — 0,61) и 35 лиц в состоянии ПА. При поступлении фаза обострения и затихающего обострения заболевания определялась у 43 больных и неполной ремиссии и ремиссии — у 57 человек. Средняя продолжительность заболевания составила 6,5 года.

В контрольную группу вошли 15 больных БА и лиц в состоянии ПА (6 мужчин и 9 женщин) в возрасте 18—56 лет (средний возраст 38,4 года) с различными патогенетическими вариантами заболевания. Средняя продолжительность заболевания 5,5 года.

Комплекс исследования включал: осмотр пульмонолога, рентгенологическое исследование груд-

ной клетки и придаточных пазух носа, регистрацию кривой «поток — объем» форсированного выдоха, клинический анализ крови, биохимические тесты активности воспалительного процесса (сиаловые кислоты, фибриноген, серомукоид, С-реактивный белок, гаптоглобин). Для оценки иммунологического статуса определялся уровень сывороточных иммуноглобулинов (Ig) основных классов А, G, M, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и Т-лимфоцитов.

Для объективизации изменений, происходящих в процессе лечения, использовался метод математической оценки тяжести течения легочной патологии, разработанный Г. И. Марчуком и Э. П. Барбенцовой [3].

Больные обследовались перед началом галотерапии, на 7-й, 14-й дни и в конце курса лечения.

Курс галотерапии состоял из 21 ежедневного сеанса, продолжительностью 60—90 минут. Курс плацебо состоял из 10 ежедневных сеансов психосуггестивной программы и показа диапозитивов в условиях обычной комнаты. Галотерапия началась в фазе затихающего обострения, неполной ремиссии или ремиссии. Часть пациентов (0,55) получила медикаментозную терапию (отхаркивающие препараты, бронхолитики, интал), эффект которой был недостаточным и не позволял добиться полной клинической ремиссии.

В целом по исследуемой группе после курса галотерапии состояние больных значительно улучшилось (табл. 1). У большинства больных БА (0,75) исчезли приступы удушья, у остальных число приступов сократилось с 3—4 в сутки до 1. Более чем у половины больных (0,62) исчезло

Изменение показателей бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой и пациентов в состоянии предастмы в зависимости от типа реагирования к концу курса галотерапии и у больных контрольной группы ($M \pm m$)

Показатели (% должного значения)	Типы реагирования					Контрольная группа
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
ЖЕЛ	$4,24 \pm 2,33$	$-4,36 \pm 3,69$	$-3,23 \pm 5,14$	$1,87 \pm 1,56$	$2,31 \pm 2,36$	$5,5 \pm 5,04$
ФЖЕЛ	$5,75 \pm 2,66^{**}$	$-1,74 \pm 2,9$	$-10,55 \pm 5,54$	$5,14 \pm 1,4^{*,**}$	$-1,62 \pm 4,19$	$-2,67 \pm 4,33$
ОФВ ₁	$4,25 \pm 2,91$	$-1,33 \pm 3,44$	$-10,77 \pm 5,18$	$4,4 \pm 1,96^{**}$	$-0,95 \pm 5,55$	$-2,65 \pm 3,38$
ПОС	$7,11 \pm 3,18^{**}$	$-4,28 \pm 5,08$	$-10,52 \pm 4,53$	$3,24 \pm 3,65$	$-3,57 \pm 4,36$	$-5,61 \pm 2,65$
МОС ₅₀	$2,34 \pm 3,24$	$-5,23 \pm 7,95$	$-9,77 \pm 4,43$	$5,18 \pm 2,87^{**}$	$-4,5 \pm 6,68$	$-1,83 \pm 3,77$

Примечание. Звездочка — достоверное изменение показателя по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), две звездочки — достоверное изменение показателя по сравнению с изменением в контрольной группе ($p < 0,05$).

экспираторное диспноэ. Полное прекращение кашля у пациентов в состоянии ПА (0,4) отмечалось в 2,2 раза чаще, чем среди больных БА (0,18, $p < 0,01$). Уменьшение интенсивности кашля (у пациентов ПА — 1,0 и у больных БА — 0,81) сопровождалось снижением количества мокроты и облегчением ее отделения (у пациентов ПА — 0,9 и у больных БА — 0,69; $p < 0,05$). У большинства больных к концу курса выслушивалось везикулярное дыхание (у пациентов ПА — 0,78 и у больных БА — 0,4), исчезли сухие хрипы (у пациентов ПА — 0,67 и у больных БА — 0,45). Следовательно, процент исчезновения отдельных клинических симптомов заболевания был выше среди пациентов в состоянии ПА, по сравнению с больными БА.

В контрольной группе больных на фоне плацебо, начиная с 1—2 сеансов, наблюдалось улучшение общего самочувствия и нормализация сна. К концу курса лечения объективного улучшения со стороны бронхолегочной системы не отмечалось: у большинства больных (0,73) интенсивность и характер кашля не изменились. Интенсивность сухого приступообразного кашля, провоцируемого домашней пылью, незначительно снизилась у 3 больных (0,2). У больных БА (0,46) мокрота по-прежнему отделялась с затруднением или трудно. У всех больных (1,0) количество приступов экспираторного диспноэ и удушья не снизилось, хотя у 3 (0,2) из них эти приступы субъективно переносились легче. Это повлекло за собой самостоятельное уменьшение этими больными приема β_2 -адреномиметиков, что привело к ухудшению бронхиальной проходимости. Аускультативные данные у больных контрольной группы на протяжении курса плацебо не менялись. Изменений со стороны показателей клинического анализа крови и иммунологических тестов не отмечалось. В контрольной группе отсутствовали достоверные изменения показателей бронхиальной проходимости (табл. 2). Итак, в контрольной группе больных изменений основных клинических симптомов заболевания и показателей бронхиальной проходимости к концу курса плацебо не отмечено.

У трети пациентов на фоне галотерапии воз-

никло обострение заболевания. Такая реакция наблюдалась преимущественно у больных БА с преобладанием атопического компонента заболевания. Количество сеансов, после которого наступало ухудшение, имело прямую зависимость от тяжести состояния пациента на момент начала проведения галотерапии.

Итак, при проведении галотерапии выделено пять клинических типов реагирования больных на микроклимат галокамеры: три — с улучшением состояния к концу курса лечения, четвертый — без выраженной динамики и пятый — с ухудшением, с последующей стабилизацией и улучшением в течение месяца после лечения.

1-й тип реагирования наблюдался у 38 больных с инфекционно-зависимой и смешанной формами БА, легкой и средней степени тяжести, в фазе затихающего обострения или неполной ремиссии. Интегральный клинический показатель (ИКП) тяжести состояния по Г. И. Марчуку в среднем по группе составил 1,42 балла. На фоне галотерапии, начиная со 2—5-го сеансов, у большинства больных наблюдалось уменьшение или исчезновение экспираторного диспноэ и приступов удушья. Больные отмечали улучшение общего самочувствия, нормализацию сна. К 7-му сеансу снизилось число больных ($p < 0,01$), имевших приступы удушья и/или затрудненное дыхание. Уменьшение интенсивности кашля сопровождалось увеличением количества мокроты у больных, которые до лечения продуцировали ее в небольшом количестве или отмечали ее полное отсутствие ($p < 0,05$). Мокрота становилась менее вязкой и отделялась значительно легче. К 14-му сеансу галотерапии продолжалась положительная динамика течения заболевания. Отмечено достоверное увеличение показателей бронхиальной проходимости. К 21-му сеансу уменьшилось число больных с кашлем, у остальных больных значительно уменьшилась его интенсивность, мокрота стала менее вязкой, облегчилось ее отделение. Достоверно уменьшилось количество мокроты ($p < 0,05$). У подавляющего большинства больных (0,92) наблюдалось исчезновение экспираторного диспноэ и у всех больных БА исчезли приступы удушья. Уменьшилось число

Изменение иммунологических показателей в результате галотерапии

Показатели	Исходные значения показателей			
	Сниженные		Повышенные	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IgA, г/л	1,2±0,07	2,3±0,2*	4,2±0,24	2,8±0,24*
IgG, г/л	9,1±0,22	13,0±1,0*	22,8±1,25	11,4±1,41*
IgM, г/л	0,8±0,05	1,4±0,15*	2,7±0,09	2,1±0,19*
ЦИК, %	21,0±3,8	148,0±69,1	189,4±10,9	150,2±21,9*
Т-лимфоциты, %	30,5±3,8	51,5±4,7*		
Та-лимфоциты, %	12,6±1,47	31,6±4,5*		

Примечание. Звездочка — достоверное различие показателя по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$).

больных с жестким или ослабленным дыханием и сухими хрипами, у остальных пациентов снизилось количество хрипов. ИКП в среднем по группе снизился до 0,16 балла. Увеличение ФЖЕЛ и ПОС к 21-му сеансу было достоверным ($p < 0,05$) по сравнению с динамикой этих показателей в контрольной группе. Эти изменения сопровождались снижением процентного содержания эозинофилов в периферической крови, активности воспалительного процесса и нормализацией гуморального иммунитета.

Со 2-м типом реагирования было 10 человек, преимущественно с атопическим компонентом заболевания (в состоянии ПА или легкой степени тяжести БА, в фазе ремиссии или неполной ремиссии). Приступообразный кашель и экспираторное диспноэ у больных 2-го типа встречались реже ($p < 0,001$) по сравнению с больными 1-го типа реагирования. ИКП по Г. И. Марчуку составил в среднем 0,37 балла и был достоверно меньше по сравнению с пациентами 1-го типа реагирования. К 7-му сеансу галотерапии у всех больных отмечалось кратковременное ухудшение состояния, что выражалось в появлении или учащении приступообразного кашля, затрудненного дыхания, реже — приступов удушья, в изменении характера дыхания — появление жесткого или ослабленного дыхания, увеличении количества сухих хрипов. У ряда больных появление кашля сопровождалось увеличением количества мокроты. Эти изменения были связаны, по-видимому, с усилением экспекторации мокроты и разжижением густого секрета, что, возможно, привело к снижению эффективности мукоцилиарного клиренса и в то же время увеличению эффективности более легкого кашлевого клиренса. Подобное ухудшение клинического течения болезни (спелеореакция), сопровождавшееся снижением вентиляционных показателей, наблюдалось и при лечении больных БА в спелеостационаре Солотвино [5]. У части пациентов появление кашля, напротив, сопровождалось уменьшением количества мокроты, что, возможно, связано с повышением вязкоэластических показателей мокроты вследствие отхождения за-

стойного содержимого из бронхов [9]. Через 7—10 дней от начала клинического ухудшения состояния наблюдалась некоторая активация воспалительного процесса, выражавшаяся в увеличении степени активности биохимических показателей, процентного содержания лимфоцитов, эозинофилов и уровня СОЭ. У части пациентов отмечалось также снижение показателей бронхиальной проходимости — ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀. Ухудшение состояния сохранялось у больных на протяжении 5—7 дней, после чего наступала положительная динамика.

С 3-м типом реагирования было 13 больных с атопической формой БА, легкой и средней степени тяжести, в фазе неполной ремиссии или затихающего обострения, ИКП в среднем по группе составил 1,1 балла и был достоверно больше, чем у больных 2-го типа. Кратковременное ухудшение состояния наблюдалось на 8—10-й сеансе галотерапии. К концу курса лечения почти у половины больных (0,46) отмечено улучшение состояния. У остальных сохранялся небольшой продуктивный кашель с легко отделяемой слизистой мокротой, сократилось число приступов экспираторной одышки, приступы купировались самостоятельно.

Для 4-го типа реагирования на галотерапию (28 больных) характерна незначительная положительная динамика к концу курса лечения. У них диагностировалось преобладание инфекционного компонента заболевания, легкой или средней степени тяжести, в фазе ремиссии или неполной ремиссии. Поэтому в момент поступления клинические проявления заболевания были незначительными. ИКП был достоверно ниже, чем у больных с другими типами реагирования. После лечения исчез кашель, достоверно уменьшилось количество мокроты. У пациентов в состоянии ПА нормализовалось дыхание. Отмечалось достоверное увеличение бронхиальной проходимости по сравнению с исходным значением и с динамикой ее показателей у больных 2, 3 и 5-го типов и группы плацебо. Уменьшилась активность воспалительного процесса. Наблюдалась нормализация гумо-

рального иммунитета.

При 5-м типе реагирования (11 человек) ухудшение состояния наступило на 16—18-х сеансах, а постепенная стабилизация и последующее улучшение состояния — на протяжении месяца после окончания курса галотерапии. Этот вариант реакции наблюдался у больных с преобладанием атопического компонента заболевания, среднетяжелого течения, в фазе неполной ремиссии или затихающего обострения. Динамика лабораторных и функциональных показателей отставала на 5—7 дней, в связи с чем на фоне ухудшения состояния наблюдалась тенденция к улучшению показателей бронхиальной проходимости.

Длительная ремиссия (1,5—2 года) наблюдалась у больных 1-го и 2-го типов реагирования. В остальных группах ремиссия сохранялась в течение 3—8 месяцев.

При анализе результатов динамики иммунологических показателей было отмечено, что на фоне галотерапии у большинства больных (0,68) произошла нормализация показателей основных классов иммуноглобулинов. Уровень исходно сниженных показателей гуморального иммунитета достоверно повышался (табл. 3); повышенных — достоверно снижался до нормальных величин. Почти у половины пациентов (0,43) до лечения наблюдалось повышенное содержание ЦИК в сыворотке крови. К концу курса наблюдалось достоверное снижение уровня ЦИК, что может свидетельствовать о стихании воспалительного процесса в дыхательных путях. К концу лечения наблюдалось увеличение уровня Т-лимфоцитов и Т-активных клеток.

Выводы

1. Галотерапия является эффективным методом профилактики и лечения больных бронхиальной астмой.

2. Возможны пять клинических типов реагирования на галотерапию — три с улучшением к концу курса, четвертый — без динамики и пятый — с ухудшением к концу курса и улучшением в течение месяца после галотерапии.

3. Показаниями для галотерапии являются: состояние предастмы; инфекционно-зависимая и смешанная формы бронхиальной астмы, легкой и средней степени тяжести; атопическая форма бронхиальной астмы легкой степени тяжести.

4. Галотерапия способствует улучшению бронхиальной проходимости, уменьшению активности воспалительного процесса в дыхательных путях, нормализации функции гуморального и клеточного иммунитета и активации защитных возможностей организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбенко П. П. Методика этапно-комплексной спелеотерапии больных бронхиальной астмой // Пробл. туб.— 1985.— № 9.— С. 365—368.
2. Горбенко П. П., Осинин С. Г., Страшнова О. В. и др. О первоначальных результатах лечения больных атопическим бронхитом и бронхиальной астмой с применением микроклимата, моделирующего основные параметры солекопей // Немедикаментозные методы в лечении и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких.— Л., ВНИИП, 1989.— С. 85—92.
3. Марчук Г. И., Барбенцова Э. П. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита, бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1986.— № 3.— С. 63—70.
4. Торохтин М. Д., Задорожная Т. А., Горбенко П. П. и др. Развитие методов спелеотерапии больных бронхиальной астмой // Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профилактике предастмы и бронхиальной астмы / Под ред. Г. Б. Федосеева.— Л., 1985.— С. 93—96.
5. Чонка Я. В., Чонка К. А. Динамика внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой при спелеотерапии // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов.— Киев, 1990.— № 826.
6. Чучалин А. Г., Солопов В. Н., Колганова Н. А. Диагностическая программа исследования мукоцилиарного транспорта у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Пробл. туб.— 1988.— № 7.— С. 13—16.
7. Clarke S. Therapeutic aerosols. Drugs available by the inhaled route // Thorax.— 1984.— Vol. 39, N 1.— P. 1—7.
8. Clarke S. W., Lopez-Widriero T. M., Pavia D. et al. The effect of sodium 2-mercaptoethane sulphonate and hypertonic saline aerosols on bronchial clearance in chronic bronchitis // Br. J. clin. Pharmacol.— 1979.— N 7.— P. 39—44.
9. Pavia D., Thomson M. L., Clarke S. W. Enhanced clearance of surfactants from the human lung after the administration of hypertonic saline aerosol // Am. Rev. Respir. Dis.— 1978.— Vol. 117, N 2.— P. 199—204.

*В. В. Поляков, А. Г. Булычев, А. В. Журавлев, Т. В. Котенко, Г. П. Орлова,
Т. П. Сесь, Е. В. Цюра, Н. Г. Яковлева*

ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННЫЙ АЛЬВЕОЛИТ У РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА НИКЕЛЯ

Отделение промышленной пульмонологии, Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

OCCUPATIONAL ALVEOLITIS IN NICKEL-INDUSTRY WORKERS

*V. V. Poliakov, A. G. Bulychev, A. V. Djuravlev, T. V. Kotenko, G. P. Orlova, T. P. Ses,
E. V. Tzura, N. G. Jakovleva*

Summary

In order to evaluate the lung response to the nickel aerosol exposure 47 potroom workers (43 males, 4 females aged 31 to 56 years) were submitted to a clinical examination. The mean time of the exposure achieved 18.5 ± 2.1 years. The examination consisted of chest roentgenoscopy, bronchoscopy, and cellular immunological and biochemical studies of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and blood. Spirometric parameters and the carbon monoxide diffusing capacity (DLco) were measured. Two classical types of alveolitis were met: the neutrophilic (5 patients) and lymphocytic (11 patients) type. The following features of the pulmonary silent response to the nickel exposure were observed: 1) The number increase of neutrophils or lymphocytes in BALF; 2) The increased elastase and collagenase activity in BALF; 3) The increased phagocytic activity of monocytes in peripheral blood and of alveolar macrophages in BALF; 4) The decrease of DLco (steady-state test). Application of transbronchial biopsy and provocation tests in workers of nickel industry having a high risk of occupational alveolitis can represent a great hint to early specific diagnostics.

Резюме

Для оценки легочного ответа на ингаляцию аэрозоля никеля 47 формовочных рабочих (43 мужчины, 4 женщины в возрасте от 31 до 56 лет) подвергались клиническому исследованию. Среднее время вдыхания никеля 18.5 ± 2.1 года. Исследование состояло из рентгеноскопии грудной клетки, бронхоскопии и клеточного иммунологического и биохимического исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) и крови. Измерялись спирометрические параметры и диффузная емкость по моноокиси углерода (DLco).

Встречались два классических типа альвеолита: нейтрофильный (5 пациентов) и лимфоцитарный (11 пациентов) тип. Наблюдались следующие особенности замедленного легочного ответа на вдыхание никеля: 1) увеличение числа нейтрофилов или лимфоцитов в BALF; 2) увеличение эластазной и коллагеназной активности в BALF; 3) увеличение фагоцитарной активности моноцитов в периферической крови и альвеолярных макрофагов в BALF; 4) уменьшение DLco (steady-state).

Применение трансбронхиальной биопсии и провокационных тестов у рабочих никелевой промышленности, имеющих высокий риск профессионального альвеолита, может оказать значительную помощь в ранней специфической диагностике.

В последние годы в некоторых промышленно развитых странах Европы отмечен рост профессионально обусловленных заболеваний легких фибризирующего или гранулематозного характера, развивающихся у работающих в контакте с аэрозолями токсического или аллергического действия, — экзогенных аллергических альвеолитов (ЭАА), металлоаллергозов и др. [12, 14]. В основе их патогенеза лежит ответная реакция легких на воздействие аллергенов, входящих в состав промышленных аэрозолей — карбидов молибдена, вольфрама, ванадия с кобальтом, а также никеля и его солей.

В отличие от ЭАА, возникающих у рабочих

сельскохозяйственных профессий и считающихся с недавних пор профессиональным заболеванием*, альвеолиты, вызываемые металлами и их соединениями, не являясь одновременно ни типичными профаллергозами, ни типичными пневмокониозами, не входят в число профессиональных форм бронхолегочной патологии.

Диагностика этих заболеваний затруднена разнообразием и неспецифичностью клинических про-

* Приказ МЗ СССР № 555 от 29.09.1989 «О совершенствовании медицинских осмотров трудящихся и водителей индивидуальных транспортных средств».

явлений, так как они обычно протекают под маской хронического бронхита (ХБ), ОРВИ или гриппа. К сожалению, диагноз устанавливается слишком поздно, когда у больных имеются выраженные одышка и дыхательная недостаточность, а данные рентгенологического, функционального и патоморфологического исследования лишь констатируют конечные этапы патологического процесса.

С целью разработки комплекса методов диагностики начальных этапов профессионально обусловленного альвеолита были обследованы 47 рабочих производства никеля, отобранных на основании рекомендаций Кольского филиала НПО «Гигиена и профпатология» (Г. П. Артюнина). Все они были стажированными рабочими, подвергавшимися в течение рабочей смены воздействию аэрозоля никеля в концентрациях, которые превышали предельно допустимые нормативы в несколько раз**.

Среди обследованных было 43 мужчины и 4 женщины в возрасте 31—58 лет. Большинство рабочих (31 чел.) были курильщиками табака.

Методика исследования включала тщательный сбор анамнеза, осмотр и рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях. Бронхофиброскопию и диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводили по стандартной методике, используя бронхоскоп BFTR-10 фирмы «Олимпус». Из осадка полученной бронхоальвеолярной жидкости (ЖБАЛ) готовили мазки, которые фиксировали и окрашивали гемалаун-эозином для последующего подсчета не менее 400 клеточных элементов. Верхний лимит нормы для нейтрофилов был $>4\%$, для лимфоцитов $>14\%$, для альвеолярных макрофагов (АМ) $>80\%$.

С целью изучения состояния иммунитета в крови больных определяли: 1) абсолютное и относительное количество лимфоцитов; 2) абсолютное и относительное число Т-лимфоцитов по тесту спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана [14]; 3) субпопуляции Т-лимфоцитов методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител ОКТ4⁺ и ОКТ8⁺ [17]; 4) фагоцитарную активность моноцитов, нейтрофилов и АМ [6] в модификации ВНИИ пульмонологии [5]; 5) уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [13].

В ЖБАЛ определяли активность эластазы [18] и коллагеназы [9]. За норму активности эластазы была принята величина $0,71 \pm 0,03$ ммоль п-нитрофенола на 1 мг белка в 1 мин., а коллагеназы — $3,00 \pm 0,15$ имп на 1 мг белка в 1 мин.

Для изучения перекисного окисления липидов (ПОЛ) производили спектрофотометрическое исследование диеновых конъюгатов (ДК) на спек-

трофотометре СФ-26 при длине волны 233 нм [2]. В крови определяли антиоксидантную активность (АОА) [11].

Комплексное исследование функционального состояния легких было выполнено на установке фирмы «Эрих Егер». Исследовали диффузионную способность легких при задержке дыхания (ДЛзд) и в устойчивом состоянии (ДЛус). Показатели оценивали в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Руководстве по клинической физиологии дыхания» (1980).

В зависимости от результатов клинического исследования были сформированы четыре группы:

1-я группа — 6 условно здоровых лиц (13 %);

2-я группа — 16 больных с признаками экзогенного альвеолита (34 %);

3-я группа — 20 больных хроническим бронхитом (42 %);

4-я группа — 5 больных бронхиальной астмой (11 %).

Анализ социально-гигиенической характеристики обследованных показал, что статистически достоверных различий в возрасте между условно здоровыми и больными не было ($p > 0,05$). Длительность экспозиции гидроаэрозоля никеля у условно здоровых и больных ХБ была почти одинаковой и составила соответственно $20,5 \pm 2,0$ и $20,4 \pm 1,4$ года ($p > 0,05$). Минимальный ее показатель ($16,3 \pm 1,8$ года) был отмечен среди больных 3-й группы и почти такой же ($17,3 \pm 2,5$ года) — у больных бронхиальной астмой (БА).

Среди условно здоровых было 6 курящих, а среди больных с признаками экзогенного альвеолита (ЭА) — 10 курящих. Максимальное число курильщиков (17 чел.) было зарегистрировано среди больных ХБ; среди больных БА курящих не было.

Лица, вошедшие в 1-ю группу, никаких жалоб не предъявляли, чувствовали себя хорошо и считали себя здоровыми. Поводом для их госпитализации было наличие «усиленного» легочного рисунка на флюорограммах грудной клетки, выявленного при профосмотре и расцененного как проявление неизвестного патологического процесса.

Среди 16 пациентов с ЭА заболевание протекало в виде двух форм. Выраженная форма, отмеченная у 3 больных, проявлялась сухим кашлем и одышкой, возникавшими во время или спустя 3—4 часа после экспозиции гидроаэрозоля никеля. Эти больные отмечали также чувство дискомфорта, проявлявшееся головной болью, раздражительностью, снижением аппетита, которое усиливалось к концу рабочей смены. Эти ощущения исчезали за пределами предприятия и никогда не отмечались в загородной зоне. У большей части — 13 больных ЭА — заболевание протекало в скрытой форме и проявлялось лишь дыхательным дискомфортом или ощущением нехватки воздуха, которые усиливались при залповых выбросах гидроаэрозоля никеля в воздух производственных помещений. Ни у одного из больных ЭА ни разу

** Данные о санитарно-гигиенической характеристике рабочих мест предоставлены Кольским филиалом НПО «Гигиена и профпатология».



Цитологический состав бронхоальвеолярной жидкости в группах 1—4.

не было отмечено озноба или повышения температуры. Данные аускультации патологии не выявили.

Клиническая характеристика больных ХБ и БА была типичной для этих заболеваний. Следует, однако, отметить, что возникновение приступов удушья у 4 больных БА произошло вскоре после их первого контакта с гидроаэрозолем никеля. Из анамнеза удалось выяснить, что обострение заболевания происходило после воздействия залповых выбросов этого поллютанта, что дает основание расценить БА как профессионально обусловленную.

Рентгенологическое исследование здоровых, как этого и следовало ожидать, никакой патологии не выявило. Среди 16 пациентов 2-й группы лишь у 2 было отмечено усиление легочного рисунка по интерстициальному типу. Бронхологическое исследование также не выявило признаков активного воспаления ни у одного из больных ЭА. Такая же картина была отмечена у 16 из 20 больных ХБ; у остальных 4 больных был выявлен катаральный эндобронхит с тенденцией к субатрофии слизистой бронхов. Катаральные изменения бронхов были обнаружены и у 1 больного БА.

Более информативным оказалось цитологическое исследование ЖБАЛ (рисунок). Среди условно здоровых в ЖБАЛ было отмечено преобладание АМ ($91,3 \pm 2,25\%$), а также наличие лимфоцитов ($8,3 \pm 2,18\%$). Среди больных ЭА в целом также было отмечено преобладание АМ. При этом нередко обнаруживались макрофаги, слабо воспринимавшие окраску и содержавшие вакуоли, что, по-видимому, свидетельствовало об их функциональной недостаточности. Среди больных ЭА были выявлены две классические разновидности альвеолита: нейтрофильный (5 больных — 2a группа) и лимфоцитарный (11 больных — 2b группа). Можно предположить, что у больных с высоким содержанием нейтрофилов в ЖБАЛ цитологическая картина свидетельствовала о латентно протекающем воспалительном процессе в бронхиальных ветвях малого калибра, не доступном для эндоскопической оценки. Практически для всех больных ХБ была типична выраженная лимфоцитарная реакция ($14,9 \pm 2,02\%$). В ЖБАЛ боль-

ных БА также был отмечен умеренный лимфоцитоз и встречались единичные эозинофилы.

Исследование сывороточных иммуноглобулинов позволило установить лишь снижение уровня IgG у больных с нейтрофильным ЭА до $11,7 \pm 1,7$ г/л против $15,24 \pm 1,44$ г/л у условно здоровых. Среди этих же больных, как и среди больных с лимфоцитарным ЭА, были повышены уровни ЦИК, составившие соответственно $150,32 \pm 24,45\%$ и $129,52 \pm 21,6\%$ против $66,25 \pm 18,9\%$ у условно здоровых ($p < 0,05$).

В периферической крови общая популяция Т-лимфоцитов была снижена лишь у больных БА ($855,6 \pm 22,6$ кл/мкл против $1166,7 \pm 105,7$ кл/мкл у условно здоровых; $p < 0,05$). Тенденция к повышению процентного количества Т-активных лимфоцитов была отмечена во всех группах больных, однако статистически достоверное повышение их абсолютного числа было зарегистрировано только у больных БА ($36,8 \pm 6,6\%$ против $21,3 \pm 9,1\%$ у условно здоровых; $p < 0,05$). Повышение субпопуляции Т4-лимфоцитов (хелперов) до $63,1 \pm 9,4\%$ — $58,4 \pm 4,21\%$ сопровождалось снижением Т8-лимфоцитов (супрессоров) до $13,02 \pm 3,1$ — $11,32 \pm 5,4\%$. Поглотительная способность моноцитов крови была также повышена у всех обследованных больных. Наибольшая величина Фч моноцитов была среди больных с нейтрофильным ЭА ($55,5 \pm 4,66\%$ против $35,0 \pm 3,16\%$ у условно здоровых; $p < 0,01$). Поглотительная способность нейтрофилов была в норме, за исключением группы больных ХБ, у которых она была снижена.

В ЖБАЛ фагоцитарная активность АМ была повышена как среди больных, так и среди условно здоровых; максимальная величина Фч АМ была среди больных нейтрофильным ЭА ($73,4 \pm 4,13\%$). Число Т4-лимфоцитов в ЖБАЛ было в пределах нормы, а число Т8-лимфоцитов было повышено до $18,4$ — $16,3\%$.

Наиболее низкий фон антиоксидантов ($697,3 \pm 133,5$ мкмоль/л) был отмечен у больных с нейтрофильным ЭА (таблица). Среди них был зарегистрирован максимальный уровень ДК — начальных продуктов ПОЛ. Превышение нормального уровня ДК было отмечено не только среди больных ЭА, но и условно здоровых и больных ХБ и БА.

В ЖБАЛ больных ЭА, в отличие от других групп, было выявлено значительное повышение активности эластазы (до $3,85$ — $3,91$ ммоль·мг/мин) и коллагеназы (до $5,53$ — $6,35$ имп·мг/мин), что свидетельствовало о деструктивных процессах в легочной ткани даже на этапе скудных клинических проявлений заболевания.

Все 6 лиц, выделенных в 1-ю группу, при исследовании функции легких были признаны здоровыми, исследование механики дыхания и ДЛ у пациентов с ХБ и БА выявило ряд нарушений, типичных для этой категории больных, проявлявшихся наличием различной степени выраженности

Результаты биохимического исследования в группах ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных				
	1	2а	2б	3	4
Диеновые конъюгаты (условная норма 3,5—4,5 ммоль/л)	10,29±0,61*	13,66±1,45*	11,84±0,55*	10,19±3,84*	10,37±4,32*
Антиоксидантная активность (условная норма 1070±90 мкмоль/л)	955,8±214,7	697,3±133,5*	967,8±82,0	940,9±76,1	927,7±107,4

Примечание. Звездочка — статистически достоверное различие по сравнению с нормой при $p < 0,05$.

признаков эмфиземы легких. В группе больных ЭА у 1 пациента было зарегистрировано умеренное снижение ЖЕЛ. Показатели ДЛЗд были нормальными у всех больных ЭА и составили в среднем $89,46 \pm 4,45$ % должной величины. Что касается ДЛус, то здесь они были нормальными только у 7 пациентов, а у 8 они были снижены до 80 %, что и определило среднюю величину показателя в группе больных ЭА — $77,38 \pm 4,95$ % должной величины.

Известно, что одной из ведущих причин изменения структуры и функции биомембран при воздействии ряда токсических веществ и аэрозолей металлов является нарушение свободнорадикальных реакций ПОЛ [1]. Аэрозоли металлов способны влиять на стадию инициирования перекисных реакций и вызывать накопление перекисей в тканях, что является причиной возникновения расстройств иммунологических реакций. В нашем наблюдении уровни ДК были увеличены не только у больных с ЭА, ХБ и БА, но и у так называемых условно здоровых лиц, что может быть обусловлено реакцией организма на экзогенное токсическое влияние никеля.

Отмеченное среди больных ЭА повышение поглотительной способности моноцитов крови и АМ можно объяснить, с одной стороны, непосредственным токсическим влиянием никеля [10], а с другой — образованием в легочной ткани антигенов, что подтверждается высокими значениями ЦИК.

Таким образом, патогенез ЭА у рабочих производства никеля, по всей вероятности, представляет собой сложный иммунологический процесс, протекающий по III типу реакций, характеризующихся образованием иммунных комплексов [3]. Активация АМ, вызываемая поглощением иммунных комплексов, стимулирует выделение ими хемотаксических факторов для нейтрофилов [7]. В свою очередь нейтрофилы и АМ повышают синтез протеолитических ферментов — эластазы и коллагеназы, субстратом действия которых являются белки соединительной ткани каркаса легких [8, 10]. Изложенный патогенез иммунного ответа объясняет повышение поглотительной способности АМ, а также моноцитов и уровней ЦИК в периферической крови и в ЖБАЛ больных ЭА. Процессы деструкции легочной ткани у этих больных подтверждаются повышенным содержанием

эластазы и коллагеназы в ЖБАЛ, а также снижением ДЛус.

Таким образом, рабочие производства никеля подвергаются значительному риску возникновения профессионально обусловленного экзогенного альвеолита. Об этом свидетельствуют его обязательные и дополнительные диагностические критерии:

— наличие воздействия антигена (никеля и его солей);

— характерные респираторные и общие симптомы, проявляющиеся через 3—4 часа после экспозиции антигена;

— цитологические признаки альвеолита и типичные иммунологические и биохимические нарушения;

— снижение ДЛус.

Существенным диагностическим подспорьем могут служить ингаляционные провокационные тесты и данные чрезбронхиальной биопсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова О. Г., Семенова Л. С., Губина Н. Б. и др. Исследование некоторых биохимических изменений, вызываемых токсическими веществами // Методы исследования в профпатологии / Под ред. О. Г. Архиповой. — М.: Медицина, 1988. — С. 127—158.
2. Лапкин В. Э., Поляков В. М., Архангельская А. В., Гурвич С. М. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / Под ред. С. Е. Северина. — М.: Наука, 1981. — С. 75—95.
3. Походзей И. В. Значение нарушений иммунного гомеостаза в развитии бронхолегочных заболеваний // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — Т. 1. — С. 144—156.
4. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л. Л. Шика, Н. Н. Канаева. — М.: Медицина, 1980.
5. Суховская О. А., Телятникова Г. В., Маховенко Л. В. и др. Иммунореактивность при остром бронхите // Тер. арх. — 1988. — № 11. — С. 104—106.
6. Шмелев Е. И., Бумагина Т. К., Митерев Ю. Г. Феномен антигеноспецифической супрессии функциональной активности фагоцитов периферической крови больных хроническим бронхитом и абсцессами легких // Иммунология. — 1981. — № 3. — С. 61—64.
7. Campbell R. M., Poulter L. W., Tanassy G., Dubois R. M. Immunohistological analysis of lung tissue from patients with cryptogenic fibrosing alveolitis suggesting local expression of immune hypersensitivity // Thorax. — 1985. — Vol. 40, N 6. — P. 405—411.
8. Campbell R. M., Welgus H. G. Extracellular matrix injury during inflammation // Chest. — 1987. — Vol. 92, N 1. — P. 161—168.
9. Cawston T., Merhy G. Mammary collagenase // Meth.

- Enzymol.— 1981.— Vol. 80.— P. 711—722.
10. Crystal R. G., Bitterman P. B., Reunard S. T. Interstitial lung diseases of unknown cause. Diseases characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract // N. Engl. J. Med.— 1984.— N 10.— P. 154—156.
 11. Glavindi J. Antioxidant in clinical tissue // Acta Chem. Scand.— 1963.— Vol. 17.— P. 1635—1640.
 12. Hartung M. Atiologie, Pathogeness und Klinik der Hart metallfibrose der Lunge // Pneumonologie.— 1990.— Bd 44.— S. 49—54.
 13. Haskova V., Kaslik J., Matl J., Metejckowa M. Novy zpusob stanovleni circulycich imunokomplexu i lydsckych serceh // Cas. Lek. Ces.— 1977.— Vol. 116.— P. 436—437.
 14. Jondal M., Holm J., Wiszell K. Surface markers of human T- and B-lymphocytes. I: A large population of lymphocytes forming non immune rosetts with sheer red blood cells // J. Exp. Med.— 1972.— Vol. 136.— P. 207—226.
 15. Knape H. Pulmonaleallergische Berufserkrankungen // Atemwegs — Lungenk — 1988.— Bd 14, N 9.— S. 427—437.
 16. Mancini G., Carbonara A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunidiffusion // Immunochemistry.— 1965 — Vol. 2.— P. 235—254.
 17. Reinherz S. F. Separation of functional subsets of human T-cells by a monoclonal antibodies // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1979.— Vol. 176, N 8.— P. 4061—4065.
 18. Visser L., Blout E. K. The Use of P-Nitrophenyl-Alanitat as a Substrate for Elastase.— New York: Acad. Press, 1972.— P. 919—923.

Поступила 09.04.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-031.14-057

Г. П. Орлова, В. В. Поляков, Т. П. Сесь, А. В. Журавлев, Т. В. Котенко,
А. А. Бажанов, Е. В. Цюра

РИСК РАЗВИТИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГКИХ У РАБОЧИХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE RISK OF THE DIFFUSE LUNG DISEASES DEVELOPMENT AMONG WORKERS OF INDUSTRIAL ENTERPRISES

G. P. Orlova, V. V. Poljakov, T. P. Ses, A. V. Djuravlev, T. V. Cotenko, A. A. Bajanov, E. V. Tsura

Summary

There were discovered 7 cases of diffuse lung diseases (DLD) (5 — pneumoconiosis, 2 — fibrosing alveolitis) among 60 workers (welding and metal-polishing workers) with chronic non-specific lung diseases (CNLD). Five cases of pneumoconiosis were also found among 16 welding workers who worked indoors. Other 11 welding workers and 9 of 15 patients with chronic bronchitis without roentgenographic signs of DLD had similar changes in bronchoalveolar lavage fluid in comparison with patients having DLD changes. It was recommended to consider the large number of lymphocytes in lavage fluid as an evidence of the risk of the DLD development. The large number of neutrophils, eosinophils, T-4⁺ cells, the phagocytic activity of alveolar macrophages, and the activity of natural killers in lavage fluid could testify about the onset of DLD.

Резюме

Было обнаружено 7 случаев диффузных легочных заболеваний (ДЛЗ) (5 — пневмокониоз, 2 — фиброзирующий альвеолит) среди 60 рабочих (сварщики и шлифовщики металла) с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). Пять случаев пневмокониоза были также найдены среди 16 рабочих-сварщиков, работающих в помещении. Другие 11 рабочих-сварщиков и 9 из 15 пациентов с хроническим бронхитом без рентгенографических признаков ДЛЗ имели подобные изменения в бронхоальвеолярной лаважной жидкости по сравнению с пациентами, имеющими ДЛЗ изменения. Было рекомендовано к рассмотрению большое количество лимфоцитов в лаважной жидкости как доказательство риска развития ДЛЗ. Большое количество нейтрофилов, эозинофилов, Т-4 клеток, фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и активности естественных подавителей в лаважной жидкости могли свидетельствовать относительно начала ДЛЗ.

Интенсификация производства, увеличение числа вредных производственных факторов и ненадежность методов защиты на рабочих местах приводят к росту профессионально обусловленной легочной патологии [1, 9]. В настоящее время профпатологи начинают наблюдать больных лишь на поздних стадиях патологического процесса,

когда имеются выраженные изменения на рентгенограммах и необратимые — в легочной ткани, что ухудшает прогноз заболевания. В связи с этим в профессиональной пульмонологии приобретает особое значение своевременная диагностика и обнаружение риска развития неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) и, в частности,



Рис. 1. Клеточный состав ЖБАЛ у больных ДПЛ.

диссеминированных процессов в легких (ДПЛ) у рабочих промышленных предприятий.

При скрининговом обследовании 1028 рабочих было выявлено 318 больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). 60 из них, контактирующих со сварочным аэрозолем и с пылью от мелкой обработки металлических изделий абразивными порошками и жидким стеклом, обследованы стационарно в отделении промышленной пульмонологии ГНЦП. Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, определение функции внешнего дыхания на установке фирмы «Эрих Егер» с измерением легочных объемов, диффузионной способности легких, показателей бронхиальной проходимости и механики дыхания. Фибробронхоскопия с субсегментарным бронхоальвеолярным лаважем проводилась фибробронхоскопом В—3R фирмы «Олимпус». В субсегментарный бронх инстиллировалось 100 мл подогретого до 37 °С изотонического раствора хлорида натрия двумя порциями по 50 мл каждая. Исследовалась вторая порция жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), которая более точно отражает клеточный состав альвеолярного смыва [10]. Проводился цитологический анализ ЖБАЛ. Для изучения иммунного статуса в крови и ЖБАЛ определялись хелперные (T4⁺) и супрессорные (T8⁺) субпопуляции Т-лимфоцитов [8], пролиферативная активность лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) [3], активность естественных киллеров (ЕК) [4]. В периферической крови исследовалась фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, а в ЖБАЛ — фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов [5, 6]. В крови и ЖБАЛ перекисное окисление липидов изучалось по уровню диеновых конъюгатов (ДК) [2], определялась антиоксидантная активность (АОА) [7].

Комплексное обследование выявило заболевания органов дыхания у 51 больного, из них у 15 больных — хронический необструктивный бронхит (ХНБ) и у 7 человек — диссеминированные процессы в легких: 1 случай пневмокониоза

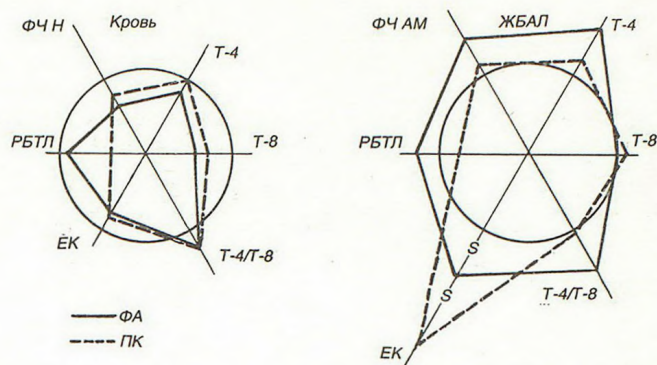


Рис. 2. Клеточный иммунитет у больных ДПЛ.

электросварщика, подтвержденный в НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний, 4 случая подозрения на пневмокониоз (ПК), так как у этих больных распространенность изменений на рентгенограммах была недостаточна для установления диагноза ПК. В дальнейшем эти больные были объединены в условную группу ПК. У 2 больных были выявлены начальные признаки фиброзирующего альвеолита (ФА).

Основными клиническими проявлениями ДПЛ были сухой кашель, наблюдаемый у всех больных, и одышка, которая отмечалась только у больных ФА. На рентгенограммах у всех больных выявилось усиление легочного рисунка, а в 5 случаях — с сетчатой деформацией его (4 больных ПК и 1 больной ФА). При ПК выявлялись мелкие очаговые тени различной степени распространенности, локализирующиеся в проекции средней и нижних долей или отдельных сегментов легких.

При ПК легочные объемы и показатели бронхиальной проходимости были неизменены. В 3 случаях отмечалось повышение растяжимости легких и тенденция к снижению индекса ретракции. У больных ФА наблюдалось снижение жизненной емкости легких ($78,4 \pm 6,65$ % от должн.), повышение индекса ретракции ($0,59 \pm 0,22$), снижение диффузионной способности легких в устойчивом состоянии (67 %) и при задержке дыхания (78 %), умеренная гипоксемия в покое.

При фибробронхоскопии выявлялись катаральные или субатрофические изменения слизистой оболочки бронхов у больных ДПЛ (3 чел.).

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа при ФА отмечался значительный лимфоцитоз ($17,5 \pm 2,7$ %) и нейтрофилез более 10 % ($25,5 \pm 8,13$). Менее высокий нейтрофилез ($5,4 \pm 2,2$ %) при нормальном числе лимфоцитов наблюдался у больных ПК (рис. 1). В альвеолярных макрофагах у больных ПК выявлялось множество включений черного и коричневого цвета, что свидетельствует о проникновении пылевых частиц в респираторные отделы легких.

Иммунный статус характеризовался ослаблением клеточного иммунитета в крови как при ФА, так и при ПК, проявляющимся в снижении числа T8⁺-клеток и, соответственно, повышении со-

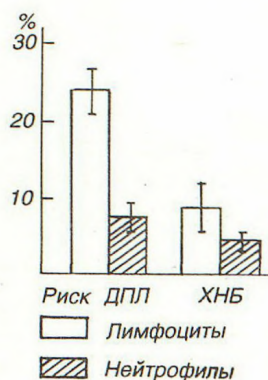


Рис. 3. Клеточный состав ЖБАЛ у больных ХНБ.

отношения $T4^+/T8^+$ -клеток и снижении фагоцитарного числа нейтрофилов (ФЧН). Проллиферативная активность лимфоцитов при ФА оставалась в пределах нормы, а при ПК снижалась (рис. 2).

В ЖБАЛ наоборот иммунная активность была повышена. Так, у больных ФА, в отличие от больных ПК, соотношение $T4^+/T8^+$ -клеток было повышено за счет увеличения числа Т-хелперов, повышалась пролиферативная активность лимфоцитов. При ПК субпопуляционный состав Т-лимфоцитов оставался в пределах нормы и снижался индекс пролиферативной активности лимфоцитов. Активность ЕК и фагоцитарное число альвеолярных макрофагов (ФЧАМ) были повышены у всех больных ДПЛ (см. рис. 2).

Интересно отметить, что комплексное обследование 15 больных ХНБ выявило у 9 из них изменения в ЖБАЛ, не характерные для ХНБ и аналогичные тем, что выявлялись у больных ДПЛ.

Нормальная рентгенологическая картина и функция внешнего дыхания при наличии только изменений цитологических и иммунологических показателей ЖБАЛ не позволяли поставить диагноз ПК или ФА, в связи с чем эти больные были отнесены в группу риска развития профессиональных заболеваний легких, в том числе и ДПЛ.

У всех больных группы риска отмечался лимфоцитоз ЖБАЛ ($23,6 \pm 2,4$ %), в то время как у остальных больных ХНБ число лимфоцитов в ЖБАЛ было в пределах нормы ($8,3 \pm 3,3$ %) (рис. 3). В ЖБАЛ в группе риска развития ДПЛ отмечалась повышенная активность иммунного ответа — более высокие число $T4^+$ -клеток (33 % $\div$ $25,7$ %), активность ЕК ($18,0 \pm 6$ %), фа-

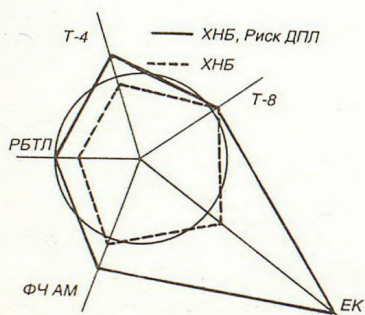


Рис. 4. Иммунологические показатели ЖБАЛ у больных ХНБ.



Рис. 5. Клеточный состав ЖБАЛ у электросварщиков.

гоцитарное число альвеолярных макрофагов ($69,7 \div 54,5$), что характерно для фиброзирующих альвеолитов и для ПК (рис. 4).

Биохимическое исследование крови выявило повышенный уровень показателей перекисного окисления липидов (ДК) и нормальные показатели АОА у всех больных. В ЖБАЛ уровень ДК не повышался, а АОА имела тенденцию к повышению. В группе риска развития ДПЛ уровень ДК в ЖБАЛ был высоким ($4,0 \pm 1,0$ мкм/л), в то время как у остальных больных ХНБ он не отличался от нормы ($1,98 \pm 0,74$ мкм/л).

Повышение показателей ПОЛ в плазме крови является ответной реакцией организма на ингаляцию чужеродного агента. Учитывая, что у больных ДПЛ уровень ДК в ЖБАЛ остается в пределах нормы (а АОА достоверно не повышалась), в то время как в группе риска развития легочной патологии уровень ДК в ЖБАЛ повышен, можно предположить истощение местной системы оксидантной защиты от внешних агентов у больных ДПЛ.

Таким образом, среди лиц, работающих во вредных условиях, больных ХНБ, около половины имеют риск развития профпатологии, в том числе ДПЛ. Общепринятые при медицинских осмотрах методы обследования не могут выявить это состояние, что приводит к продолжению контакта с профвредностью. Иммунологическое и цитологическое исследования ЖБАЛ имеют преимущество перед другими методами исследования для выявления группы риска развития профессиональных заболеваний легких. Это подтверждается данными обследования бригады электросварщиков (16 чел.), работающих в замкнутых помещениях. У 5 были выявлены рентгенологические изменения, характерные для ПК (у 4 ПК подтвержден в НИИ гигиены труда и профзаболеваний, у 1 — выявлен впервые). У остальных больных в 8 случаях был диагностирован ХНБ, у 1 больного — хронический обструктивный бронхит и в 2 случаях — хроническая ЛОР-патология. Стаж работы во вредном производстве у больных ПК был в два раза больше, чем у остальных больных (15,2 года и 8,7 года соответственно). В ЖБАЛ

заполнение черными и коричневыми включениями АМ обнаруживалось у всех больных ПК и с частотой 0,7 у остальных больных. Повышение числа нейтрофилов ($11,3 \pm 2,1\%$) и эозинофилов до 4—8% (частота 0,6—5 больных) у больных с нормальной рентгенологической картиной (рис. 5) свидетельствует о притоке иммунокомпетентных клеток в легкие и является прогностически неблагоприятным признаком в плане развития ПК (группа риска). Отсутствие существенного повышения числа нейтрофилов у больных ПК ($3,3 \pm 0,9\%$), возможно, обусловлено стабилизацией фиброзирующего процесса при изменении условий работы, так как после установления диагноза пневмокониоза эти больные не допускались к сварке в замкнутых помещениях. Одним из предположений может быть наличие большей адгезии нейтрофилов к легочной ткани у больных ПК, чем у электросварщиков без рентгенологических признаков ПК.

Иммунный статус при ПК и у остальных больных достоверно не отличался. Стоит отметить, что у всех обследуемых число $T4^+$ -клеток в ЖБАЛ имело тенденцию к повышению. Пролиферативная активность их была также значительно повышена. Отмечалась повышенная фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов. Аналогичные изменения выявлялись в предыдущем исследовании у больных ДПЛ и в группе риска развития ДПЛ.

Таким образом, полученные данные подтверждают, что в ответ на контакт с вредными веществами в первую очередь реагируют клеточные механизмы защиты (активация альвеолярных макрофагов и лимфоцитов, усиление процессов перекисного окисления липидов в легких), которые при длительном экзогенном воздействии могут перейти в патологический процесс. В связи с этим рекомендуется выделить больных ХНЗЛ с лимфоцитозом ЖБАЛ в группу риска развития ДПЛ. Повышение числа нейтрофилов и эозинофилов в ЖБАЛ, повышенные фагоцитарная активность

альвеолярных макрофагов и активность ЕК в ЖБАЛ при повышении числа $T4^+$ -клеток могут свидетельствовать о начале развития патологии легких — диссеминированных процессов в легких.

Следует отметить необходимость выделения группы риска развития ДПЛ среди работающих во вредных условиях и своевременного проведения профилактических мероприятий (устранение контакта с профвредностью, курс антиоксидантной терапии).

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Г. Г. Распространенность профессиональных заболеваний легких среди взрослого населения Чувашской АССР // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 753.
2. Лапкин В. З., Поляков В. М., Архангельская А. В., Туревая С. М. Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ / Под ред. С. Е. Северина.— М.: Наука, 1981.— С. 75—95.
3. Киселева Е. П., Цветбах А. С., Гольдман И. В. и др. Модификация метода реакции бласттрансформации лимфоцитов с использованием микропанелей // Иммунология.— 1985.— № 3.— С. 76—79.
4. Рыкова М. П., Стерадзе И. В., Вергилидзе М. С. и др. Новая высокочувствительная техника тестирования нормальных киллеров // Там же.— 1991.— № 3.— С. 88—90.
5. Суховская О. А., Телятникова Г. В., Маховенко Л. В. и др. Иммунореактивность при остром бронхите // Тер. арх.— 1988.— № 11.— С. 104—106.
6. Шмелев Е. И., Бумагина Т. К., Митерев Ю. Г. Феномен антигенно-специфической супрессии функциональной активности фагоцитов периферической крови больных хроническим бронхитом и абсцессами легких // Иммунология.— 1981.— № 3.— С. 61—64.
7. Glavind J. Antioxidant in clinical tissue // Acta Chem. Scand.— 1963.— Vol. 17, N 13.— P. 1635—1640.
8. Ledbber G. A., Herzenberg L. A. Xenogeneic monoclonal antibodies to mouse lymphoid differentiation antigens // Immunol. Rev.— 1981.— Vol. 47.— P. 63—67.
9. Rebohle E. et al. Vývoji a posuzování profesionálních onemocnění dýchacího ústředí v Německé demokratické republice // Stud. Pneumol. Phtiseol. Cech.— 1990.— Vol. 50, N 1—2.— P. 98—104.
10. Reynolds H. Y. Bronchoalveolar Lavage // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135, N 1.— P. 250—263.

Поступила 13.02.93

© Г. Б. Федосеев, 1993

УДК 616.248-085

Г. Б. Федосеев

ПРОБЛЕМЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Санкт-Петербургский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербургский НИИ пульмонологии

BRONCHIAL ASTHMA ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS PROBLEMS AND NONDRUG THERAPY ABILITIES

G. B. Fedoseev

Summary

General view points on bronchial asthma features are presented in the article, Genetic and occupational factors of ethiology and various mechanisms of bronchial asthma pathogenesis in

cellular and system levels are discussed. Various views of the character of the cellular and subcellular level impairment of mucus lamina epithelium and the character of endocrinal changings during that pathology were speculated. The author offers the scheme of therapy on the nondrug basis with the usage of psychocorrection and oriental treatment accounting the individual features of the patient.

Резюме

В статье даются общие положения особенностей бронхиальной астмы как нозологической формы. Обсуждаются генетические и внешние этиологические факторы развития, а также различные механизмы патогенеза бронхиальной астмы на системном и клеточном уровнях. Высказываются предположения о характере клеточного и субклеточного уровней повреждения эпителия слизистой бронхов, а также характер эндокринных изменений организма при данной патологии. Предлагается схема терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента на базе немедикаментозных принципов лечения с использованием психокоррекции и восточной терапии.

Больных бронхиальной астмой (БА) характеризует выраженная гетерогенность этиологии и патогенеза при однотипности клинической картины, что создает большие трудности при выборе индивидуальной, наиболее эффективной терапии и профилактики.

Основной клинический признак БА: пароксизмально возникающая обратимая обструкция бронхов — приступ удушья, астматический статус.

Общеизвестно, что к этому патологическому состоянию приводят у разных больных различные этиологические факторы и патогенетические механизмы.

Основная причина гетерогенности больных БА состоит, на наш взгляд, в многообразии и разновидности у разных больных биологических дефектов, которые имеются на доклиническом этапе развития патологии, причем их наличие играет двойную роль: внутренних этиологических факторов и на этапе оформленной клинической патологии — механизмов патогенеза.

Причиной клинической однотипности, формирующей у данного больного именно БА, а не какую-либо другую болезнь, является обязательное наличие в числе биологических дефектов на доклиническом этапе и в последующем измененных чувствительности и реактивности бронхов. Клиническая реализация этого биологического дефекта осуществляется с участием других биологических дефектов, набор которых сугубо индивидуален. Это — причина гетерогенности.

Обсуждая основу, фундамент БА — биологические дефекты, постараемся ответить на следующие вопросы: Что такое биологические дефекты? Как формируются биологические дефекты? Какое содержание, сущность биологических дефектов? Какова роль биологических дефектов в формировании бронхиальной астмы?

Итак, что такое биологические дефекты? Это ненормальное функциональное состояние различных органов и систем, которое на доклиническом этапе развития патологии компенсируется другими органами и системами и выявляется при функциональном исследовании с применением

различных нагрузочных проб.

Возможны врожденные (в том числе генетически детерминированные и приобретенные во время беременности матери и родов) и формирующиеся при жизни биологические дефекты.

Наследственное предрасположение к БА общеизвестно. В общей популяции наследственное предрасположение к БА выражено в 20—30 раз меньше, чем среди родственников больных БА (у 40 % и более).

Нашими сотрудниками Б. М. Услонцевым и М. А. Петровой выявлено четкое генетическое маркирование БА по системе HLA-антигенов. Пока недостаточно ясно, наличие каких биологических дефектов может маркироваться антигенами гистосовместимости. Предрасположенность к БА может быть связана с особенностями иммунологической реактивности, которая контролируется генами. Гены HLA сцеплены с Ig-генами и являются свидетелями ассоциативных связей аллелей локусов с патологией.

Роль особенностей антенатального периода в формировании биологических дефектов с последующей клинической реализацией в виде БА была показана доцентом кафедры В. Н. Минеевым и студенткой Е. С. Замаховской. Было установлено, что матери больных БА детей болели во время беременности и имели различную патологию беременности и родов в 3—20 раз чаще, чем матери здоровых детей. Так, 42 % матерей, дети которых болеют БА, перед беременностью перенесли различные вирусные респираторные заболевания по сравнению с 2 % матерей в группе здоровых детей.

Возможность прижизненного формирования биологических дефектов у взрослых косвенно подтверждается наблюдениями, проведенными Л. Н. Романовой, Л. В. Лейченко, М. А. Петровой, Г. П. Хлопотовой и Ала-Салами, которые свидетельствуют, что у всех больных, заболевших БА старше 55—60 лет, имеется хроническая инфекция бронхов и легких и 40 % из них длительно подвергались воздействию агрессивных в отношении органов дыхания производственных факторов. Отрицательное влияние инфекционных

и производственных факторов, изменяющее чувствительность и реактивность бронхов, продолжительное время компенсировалось, но на каком-то этапе развития патологии компенсаторные возможности исчерпывались и возникала клиническая картина БА.

Сущность, содержание биологических дефектов состоит в нарушении функционирования различных органов и систем на всех уровнях (субклеточном, клеточном, органном и организменном), причем эти дефекты компенсируются другими органами и системами, клинически не проявляются и обнаруживаются с помощью функциональных нагрузочных проб или другими методами исследования. Основным биологическим дефектом, присущим всем потенциальным астматикам, являются измененные чувствительность и реактивность бронхов. Сотрудники кафедры и клиники Т. М. Синицина и Т. И. Щемелина выявили изменения чувствительности и реактивности бронхов к ацетилхолину у всех практически здоровых кровных родственников больных.

У практически здоровых кровных родственников были обнаружены биологические дефекты эндокринной (доцент В. И. Трофимов) и нервной (врач А. Ю. Лотоцкий) систем.

Биологические дефекты у практически здоровых потенциальных астматиков были обнаружены и на клеточном уровне.

В тесте с воздействием бета-адреноблокатора обзидана на лимфоциты у здоровых кровных родственников больных БА С. С. Жихаревым, В. Н. Минеевым и другими сотрудниками кафедры был выявлен биологический дефект — выраженный адренергический дисбаланс, который в последующем, при формировании клинически выраженной БА, становится одним из ведущих механизмов патогенеза.

Компенсаторные возможности систем, обеспечивающих нормальную проходимость воздухоносных путей, под воздействием патогенных факторов внешней среды истощаются прежде всего на тех участках системы, где имеются врожденные и/или приобретенные биологические дефекты. Декомпенсация систем, обеспечивающих какое-то время, несмотря на наличие биологических дефектов, нормальную проходимость воздухоносных путей, приводит к появлению клинически выраженной обструкции бронхов.

Таким образом, на доклиническом этапе биологические дефекты играют роль внутренних этиологических факторов, которые при истощении компенсаторных механизмов под влиянием соответствующих факторов внешней среды становятся механизмами патогенеза и формируют клинически выраженную БА.

Хотелось бы подчеркнуть, что эти внешние этиологические факторы за редким исключением (агрессивные воздействия внешней среды на производстве) для подавляющего большинства людей

не только не вредны, но в высшей степени привычны, а некоторые, например пища, даже необходимы. Внешние этиологические факторы лишь только выявляют на этапе декомпенсации имеющиеся у данного человека биологические дефекты.

При изучении патогенеза необходим анализ в следующих направлениях:

1. Системный анализ на организменном, органном, клеточном и субклеточном уровнях с раскрытием патофизиологической сущности имеющихся изменений;

2. Анализ взаимной зависимости патологического функционирования различных систем (первично реагирующая, регулирующая, эффекторная системы) на всех уровнях функционирования;

3. Оценка функционального состояния патологически функционирующих систем;

4. Анализ хроноритмов патологического функционирования.

В настоящее время известно, что в формировании обструкции бронхов участвует большое число органов и систем, причем набор патологически функционирующих органов и систем у разных больных различен, но обязательным узловым звеном патогенеза являются измененные чувствительность и реактивность бронхов.

На организменном уровне существует два пути формирования измененных чувствительности и реактивности бронхов: первично и вторично измененные чувствительность и реактивность бронхов. При первично измененных чувствительности и реактивности бронхов патологический процесс сосредоточен в органах дыхания, что бывает при инфекционном поражении респираторных органов, воздействиях на них агрессивных факторов внешней среды, в том числе табачного дыма.

При вторично измененных чувствительности и реактивности бронхов вначале происходят изменения иммунной (например, при пылевой астме), эндокринной (например, при дисовариальной астме) или нервной систем и только затем формируется обструкция бронхов.

Характеризуя патогенез обструкции бронхов на органном уровне, прежде всего нужно остановиться на характеристике изменений в органах дыхания.

В формировании обструкции бронхов у больных БА принимают участие изменения ЛОР-органов. М. С. Плужниковым, С. В. Рязанцевым, М. Халаби и др. у больных БА описаны рино- и фарингобронхиальный рефлекс. Оlfактивное и механическое раздражение носоглотки у больных БА, в отличие от больных хроническим бронхитом и здоровых, вызывает выраженный бронхоспазм.

Наши сотрудники И. М. Скипский, Е. Ф. Рыжих, О. А. Страшина и В. Л. Эмануэль показали, что вязкость мокроты больных БА значительно изменяется после ее обработки причинно-значимым аллергеном, мокрота становится более вязкой у 2/3 и более жидкой у 1/3 больных.

Это объясняет возникновение приступа удушья после того, как больной вдохнет причинно-значимый поллютант. Изменение вязкости мокроты сопровождается существенными изменениями ее других физико-химических свойств. Наши сотрудники В. Л. Эмануэль и В. Г. Волковойнова совместно с физиками ЛЭТИ им. В. И. Ульянова (Ленина) обнаружили возникающее при этом изменение электрической емкости мокроты и создали на основании этих факторов диагностический прибор. Вязкость мокроты в значительной степени зависит от потери легкими воды. Наши диссертанты Д. Т. Мамедов и Т. В. Воскобойник установили, что для больных БА в фазе обострения характерна более высокая гидратация мокроты, более низкое содержание органических и неорганических веществ, в частности калия и натрия, более высокое содержание кальция. Больные БА, особенно связанной с физической нагрузкой, теряют влаги с выдыхаемым воздухом в 1,5—2 раза больше, чем другие больные БА.

Самые последние данные, полученные при биохимическом исследовании конденсата влаги выдыхаемого воздуха (Д. Т. Мамедов, В. Л. Эмануэль, А. В. Емельянов, В. И. Трофимов, В. А. Гончарова и др.) позволяют считать, что этот абсолютно неинвазивный метод может быть с успехом использован для изучения метаболических функций легких. Для иллюстрации сказанного можно привести результаты исследования двухвалентных катионов в конденсате. Оказалось, что у больных атопической БА, в отличие от инфекционно-зависимой, обструкция бронхов может быть в определенной степени связана с дефицитом магния, что сопровождается уменьшением кальция в конденсате из-за его неконтролируемого магнием поступления в клетки, в частности в тучные, чрезмерной секрецией гистамина, других бронхоконстрикторных веществ и, в конечном итоге, обструкцией бронхов.

Полученные нами и почерпнутые из литературы данные свидетельствуют о том, что у больных БА формируется воспаление бронхов, которое может быть инфекционным, аллергическим, токсическим, связанным с либерацией биологически активных веществ и метаболическим при нарушенном метаболизме арахидоновой кислоты и компонента. Воспаление бронхов формирует или усугубляет изменения чувствительности и реактивности бронхов, лежащие в основе формирования обструкции бронхов у больных БА. Это мнение находит подтверждение в цитологических исследованиях, проведенных в нашей клинике Н. Н. Рогачевой, В. В. Томсоном и Т. Ю. Ямшиковой, которые установили факт концентрации в просвете бронхов клеток воспаления в часы, предшествующие возникновению приступа БА.

Воспаление бронхов является коммуникационным звеном патогенеза у больных БА, чем объясняется положительный терапевтический эффект глюкокортикоидной или другой противо-

воспалительной терапии у большинства больных.

Клеточный и субклеточный уровни патогенеза обструкции бронхов у больных БА связаны с повреждением мембранно-рецепторных комплексов и внутриклеточных систем, приводящих к изменениям функции эффекторных клеток и клеток-мишеней бронхов и легких и других органов, что лежит в основе патогенеза обструкции бронхов.

В настоящее время изучаются три вида повреждений клеток:

- 1) повышенное перекисное окисление липидов мембран клеток при абсолютной или относительной недостаточности антиоксидантных систем;
- 2) чрезмерный протеолиз мембран при абсолютной или относительной недостаточности антипротеолитических систем;
- 3) извращенный метаболизм арахидоновой кислоты мембран клеток, тесно связанный с двумя предыдущими механизмами.

Клеточный уровень патогенеза мы проиллюстрируем данными, полученными С. С. Жихаревым, В. Н. Минеевым и Т. Ф. Субботиной относительно влияния причинно-значимого аллергена на лимфоциты больного.

Обработка лимфоцитов больного астмой причинно-значимым аллергеном сопровождается нарастанием перекисного окисления липидов мембран, что проявляется увеличением в супернатанте содержания диеновых конъюгатов. Одновременно происходит нарушение адренореактивности лимфоцитов, выявляемой по уровню адренозависимого гликогенолиза лимфоцитов.

Чрезмерное перекисное окисление липидов сопровождается активацией метаболизма арахидоновой кислоты, что в конечном итоге приводит к местному воспалению и обструкции бронхов.

Стимуляция протеолиза, возникающая при инфекционных, токсических и других воздействиях на респираторный тракт, нарушая мембранно-рецепторные функции клеток, приводя к адренергическому дисбалансу и другим изменениям, также участвует, по данным С. С. Жихарева, в формировании обструкции бронхов.

Здесь уместно подчеркнуть, что перечисленные выше процессы: перекисное окисление липидов, протеолиз и метаболизм арахидоновой кислоты липидов мембран клеток обязательны для нормального функционирования любой клетки. В условиях патологии и, в частности, у больных БА, эти процессы становятся неконтролируемыми, чрезмерными и извращенными.

Установлено, что в патологическом процессе участвуют тучные клетки, альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты, которые Т. Р. Лаврова называла клетками «быстрого реагирования». Кроме того, в патологический процесс вовлечены клетки эпителиальной выстилки, эндотелий, слизеобразующие клетки, гладкомышечные клетки бронхов, клетки дыхательных мышц, клетки нервной и иммунной систем. От нормального взаимодействия разных кле-

ток зависит адекватная запросам проходимость бронхов. Не ясно, какие ассоциации клеток участвуют в формировании патологического процесса у каждого больного и в чем суть их повреждения, а от решения этой задачи в значительной степени зависят успехи индивидуальной диагностики, профилактики и терапии. А. Л. Кожемякин, используя субклеточные маркеры, обнаружил у определенной группы больных БА выраженную дедифференцировку, функциональную неполноценность лимфоцитов.

Нарушенный метаболизм макро- и микроэлементов составляет основу субклеточных нарушений. В этом направлении интересные данные были получены ассистентом А. В. Емельяновым относительно метаболизма меди и цинка, кальция и магния. Внутриклеточный дефицит меди сопровождается недостаточностью антиоксидантной системы и чрезмерным перекисным окислением липидов, что приводит к нарушению функций эффекторных клеток и клеток-мишеней бронхов и легких и обструкции бронхов.

Системный анализ патогенеза обструкции бронхов у больных БА, краткие примеры из которого были приведены, свидетельствует о чрезвычайной сложности, распространенности и вариабельности патологического процесса. Для систематизации и смысловой оценки этих многочисленных данных мы стали проводить анализ взаимной зависимости систем и с этой целью выделять первично реагирующую, регулирующие и эффекторную системы на организменном, органном и клеточном уровнях.

Первично реагирующей системой на организменном уровне могут быть иммунная система (при сенсибилизации пылью), эндокринная система (при дисовариальных расстройствах), центральная нервная система (при выраженном нервно-психическом стрессе), бронхолегочная система (при воздействии на бронхи и легкие раздражающих веществ, холодного и горячего воздуха, инфекционных агентов).

К регулирующим системам могут быть отнесены эндокринная и нервная системы, система тучных клеток и других клеток, являющихся продуцентами биологически активных веществ. Причем биологически активные вещества, секретируемые различными клетками, гормоны эндокринных желез и медиаторы нервной системы оказывают регулирующее влияние не только на бронхолегочный аппарат, но и на железы эндокринной системы, нервную систему, тучные клетки и другие секретирующие биологически активные вещества клетки.

Функцию первично реагирующей и, возможно, регулирующей системы по отношению к бронхолегочному аппарату у некоторых больных БА выполняют верхние дыхательные пути.

В качестве эффекторной системы у больных с обструкцией бронхов выступают органы внешнего дыхания с формированием в результате

суммарного патологического функционирования первично реагирующей, регулирующей и эффекторной систем бронхообструктивного синдрома.

У больных могут быть изолированные или сочетанные поражения указанных выше систем, причем возможны различные причины и патогенетические механизмы повреждения каждой системы. Для примера могут быть рассмотрены причины неадекватного реагирования иммунной системы на воздействие факторов внешней и внутренней среды: 1) дефект иммунной системы; 2) дефекты нейрогуморального обеспечения иммунного гомеостаза; 3) дефекты эффекторной системы, например, задержка клиренса ингалированных аллергенов, что создает условия для сенсибилизации и аллергии; 4) сочетание нескольких указанных выше дефектов.

Аналогично организменному уровню распределение структурно-функциональных связей можно выявить на органном, клеточном и субклеточном уровнях. В качестве примера может быть приведена упрощенная схема формирования обструкции бронхов на клеточном уровне. Одной из первично реагирующих клеток стенки бронхов является тучная клетка, реагирующая на физические и химические воздействия, ферменты, гормоны, токсины и аллергены. В качестве эффекторных клеток, реагирующих на биологически активные вещества, секретируемые тучными клетками, выступают клетки гладкой мускулатуры бронхов (спазм), секреторного эпителия (гиперсекреция, дискриния), сосуды микроциркуляторного русла стенки бронхов (отек). Функцию регулирующих клеток выполняют сами тучные клетки, контролируя секрецию гистамина, секретируя арилсульфатазу А, тормозящую активность серотонина, и т. д. Кроме того, функция тучных клеток регулируется эозинофилами, обеспечивающими негативный контроль за активностью секретируемых этими клетками биологически активных веществ, гормонами мозгового и коркового слоев надпочечников, нейромедиаторами симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и большой группы пептидов.

Конечно, предложенная выше схема взаимного функционирования первично реагирующей, регулирующих и эффекторной систем на различных уровнях может рассматриваться не более чем гипотеза. Вместе с тем эта схема может быть использована для формирования диагноза, отражающего механизмы формирования бронхообструктивного синдрома при разных вариантах течения БА.

Следующим фактором, с учетом которого нужно рассматривать роль нарушения взаимодействия описанных выше структурно-функциональных систем в патогенезе обструкции бронхов является фактор функции. Для понимания патологического процесса нужно ответить на вопрос о том, как изменена функция изучаемых систем на всех

уровнях: она повышена, снижена или извращена.

Наиболее изученными проявлениями нарушения функции у больных БА являются дефекты негативного контроля, когда снижение или извращение функции одних систем приводит к повышению функции других. В качестве примера на организменном уровне может быть приведено относительное преобладание активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у больных БА. Примером снижения негативно-го контроля на клеточном уровне может служить дефектность Т-супрессорной субпопуляции лимфоцитов, сопровождающаяся избыточным синтезом иммуноглобулина Е. Хорошо известны дефекты негативного контроля и на субклеточном уровне, возникающие в результате нарушения взаимодействия внутриклеточных циклических нуклеотидов, фосфодиэстеразы, ионов кальция и магния, простагландинов и рецепторов клеточных мембран.

Следующим вариантом нарушения функции является истощение. У части больных БА обнаружена функциональная недостаточность коры надпочечников, их истощение из-за аллергической альтерации, интоксикации, приема глюкокортикоидных препаратов. При выраженной обструкции бронхов может развиваться истощение дыхательных мышц, диафрагмы.

Еще одним вариантом нарушения функции является парадоксальное реагирование на внешние и внутренние стимулы. Парадоксальные реакции на различные стимулы зафиксированы у больных с тяжелым течением БА. Хорошо известно возникновение у некоторых больных с тяжелым течением БА парадоксальных реакций на введение адреналина для купирования приступа — усугубление бронхоспазма, порой трансформирующегося в астматический статус. На клеточном уровне это проявляется извращением адренотазависимого гликогенолиза в лимфоцитах.

Перечисленные выше механизмы патогенеза обструкции бронхов нужно рассматривать с учетом хроноритмов легких и других, участвующих в регуляции просвета бронхов, органов и систем.

Как показали исследования З. Я. Дегтяревой, Т. М. Синициной и М. А. Меншутиной циркадные ритмы функции органов дыхания больных БА отличаются от ритмов у здоровых увеличением амплитуды суточных колебаний показателей, величины которых выходят за пределы нормальных, причем повышение амплитуды сопровождается ухудшением соответствующих показателей. Кроме того, больных от здоровых отличает выраженная синхронизация циркадианных изменений различных параметров. Наблюдается одновременное ухудшение проходимости дистальных и проксимальных бронхов, что сопровождается снижением диффузионной способности легких и других показателей, характеризующих функцию органов дыхания. У здоровых повышение сопротивления движению воздуха в крупных бронхах

даже в пределах нормальных величин не сопровождается снижением проходимости дистальных бронхов, что создает лучшие условия для приспособления функции бронхов к изменяющимся факторам внешней среды. Для больных характерна синхронизация динамики показателей функции не только органов дыхания, но и других органов и систем (нервной, эндокринной и т. д.), что ограничивает возможности больных для адаптации к изменяющимся условиям внешней среды. Поэтому, анализируя механизмы патогенеза обструкции бронхов, нужно оценивать изменения функции респираторных органов и других органов и систем с учетом их циркадианной динамики.

Заканчивая этот краткий обзор путей возникновения и дальнейшего развития обструкции бронхов у больных БА, хотелось бы подчеркнуть следующее:

1. Основной причиной БА являются биологические дефекты, наличие которых проявляется клинически при истощении механизмов, их компенсирующих;

2. Биологические дефекты на этапе сформировавшейся клиники выполняют роль механизмов патогенеза;

3. Отмечается чрезвычайное многообразие патогенетических механизмов по уровню поражения (организменный, органный, клеточный, субклеточный), по функциональной значимости измененной системы (первично реагирующая, регулирующая, эффекторная системы), по характеру нарушения функции изменений системы (дефекты негативного контроля, истощение, парадоксальное реагирование), по нарушению хроноритмов пораженных систем;

4. В процессе развития и прогрессирования патологии возможна смена определяющих патогенез на данном этапе развития болезни измененных систем организма;

5. Поскольку устранить основную причину БА — биологические дефекты — не представляется возможным, лечение больных может быть осуществлено в трех направлениях: 1) устранение внешних причин, воздействие которых выявляет клинически имеющиеся у больного биологические дефекты (аллергены, инфекционные агенты, нервно-психический стресс и др.); 2) восполнение недостающих или ингибция чрезмерно активных ферментов, гормонов, других биологически активных веществ, что осуществляется различными лекарствами и 3) тренировка тех систем, которые на доклиническом этапе компенсируют имеющиеся биологические дефекты, что может быть осуществлено средствами немедикаментозной терапии.

С учетом сказанного общеизвестная истина о необходимости индивидуальной терапии становится еще более несомненной. Остается неясным, на какие критерии должен опираться врач при выборе индивидуальной терапии. Для ответа на

вопрос о том, как осуществлять выбор индивидуальной терапии, мы дополнили классификацию БА А. Д. Адо и П. К. Булатова (1969) восьмью клинико-патогенетическими вариантами, это не может рассматриваться как решение проблемы индивидуальной диагностики БА, необходимой для проведения наиболее эффективной терапии.

Оптимальный для выбора индивидуальной терапии диагноз в будущем должен, помимо указания на нозологическую форму и фазу заболевания, включать диагностическую формулу, указывающую на пораженные структуры на всех уровнях с выделением ведущих ко времени исследования, функциональную взаимную связь структур с учетом внешнего причинного фактора, выявляющего имеющиеся дефекты, характер нарушения функции измененных систем с учетом хроноритма этих изменений и перечисление внешних причинных факторов с указанием степени значимости их к моменту лечения.

Возможности немедикаментозной коррекции механизмов обструкции бронхов у больных БА очень велики и в настоящее время используются недостаточно.

Современная фармакотерапия направлена на коррекцию конечных звеньев патогенеза БА путем восполнения недостающих или ограничения чрезмерно активных факторов, участвующих в обеспечении нормальной проходимости бронхов. В основном это касается противовоспалительного и бронходилатирующего действия и необходимо, прежде всего, на этапе тактической терапии в фазу обострения болезни.

Немедикаментозная терапия касается в основном элиминации причинно-значимых внешних факторов и тренировки систем, обеспечивающих компенсацию биологических дефектов на доклиническом этапе для того, чтобы добиться стойкой ремиссии.

Элиминационная терапия может рассматриваться как истинная этиологическая терапия, так как она направлена на устранение внешнего причинно-значимого фактора.

К элиминационной терапии полностью или частично может быть отнесено следующее:

1) бытовая элиминация; 2) профессиональная элиминация; 3) диетотерапия; 4) разгрузочно-диетическая терапия; 5) санация очагов инфекции; 6) семейная психотерапия; 7) волевое управление дыханием; 8) санаторно-курортное лечение; 9) спелеотерапия.

Ясно, что бытовая, пищевая и профессиональная элиминация должны проводиться постоянно.

Немедикаментозные методы лечения, которые могут рассматриваться как средства саногенетической, тренирующей терапии, должны проводиться на этапе стратегической терапии в фазе затихающего обострения и ремиссии БА. Большим преимуществом немедикаментозных методов лечения больных БА является то, что при правильно

выбранных показаниях они не приводят к каким-либо осложнениям. Недостаток этих методов заключается в том, что положительный эффект наступает не сразу, а через длительный срок, к концу первого курса лечения и через более отдаленные сроки, лечение должно проводиться длительно, подчас требуются повторные курсы лечения и для осуществления лечения необходимы значительные усилия самого больного.

К используемым нами методам немедикаментозной саногенетической терапии больных БА могут быть отнесены следующие методы:

1. Баротерапия с использованием повышенного и пониженного давления (П. К. Булатов, Е. П. Успенская, К. М. Сергеева, М. И. Павлова и др.),

2. Лечение в условиях высокогорья (Н. Н. Мирахимов, Н. Б. Бримкулов, В. И. Криворук и др.),

3. Гало- и спелеотерапия (П. П. Горбенко и др.),

4. Санаторно-курортное лечение,

5. Эрготерапия (В. П. Правосудов, М. Д. Дидур),

6. Дыхание с повышенным сопротивлением на выдохе,

7. Волевое управление дыханием (В. А. Назарова),

8. Гишталт-терапия (А. Ю. Лотоцкий, В. И. Начатой),

9. Гипнотерапия (Д. Н. Хондожко),

10. Иглорефлексотерапия (А. Ю. Лотоцкий, Д. Н. Хондожко, Р. А. Александрова, М. Ю. Алексеев),

11. Комплекс методов народной китайской медицины (Халмурат Каримов),

12. Разгрузочно-диетическая терапия (А. Н. Косков, С. Г. Осинин и др.),

13. Разгрузочно-диетическая терапия в сочетании с приемом сока зелени пшеницы (А. Зухейр),

14. Специфическая гипосенсибилизация (Е. Е. Боброва и др.),

15. Лечение аутолизатом мокроты (А. В. Быкова).

Положительные отдаленные результаты лечения различными немедикаментозными методами достигают 65—75 %. Следует подчеркнуть, что такие результаты могут быть достигнуты только при строго индивидуальном подборе методов немедикаментозного лечения больных БА.

Как показывает накопленный за эти годы опыт, лечение гораздо эффективнее, когда все рекомендации выполняются тщательно и режим лечения не нарушается, чего достичь бывает очень трудно.

Исследования, направленные на изучение механизмов действия различных немедикаментозных методов лечения, свидетельствуют о том, что в процессе лечения тренируются системы, участвующие в регуляции проходимости бронхов. Конечно, имеются особенности механизмов действия от-

дельных методов, но в основном они сводятся к следующему: 1) полностью или частично восстанавливается глюкокортикоидная активность надпочечников (Н. Н. Зубцовская, В. И. Трофимов и др.), 2) улучшается вегетативная нервная регуляция просвета бронхов (Е. П. Успенская, К. М. Сергеева), 3) улучшаются функциональные характеристики иммунной системы (И. В. Походзей, В. И. Немцов и др.), 4) полностью

или частично нормализуются уровни биологически активных веществ в крови, 5) улучшается переносимость физической нагрузки, гипоксии, легче переносится обструкция бронхов (Д. Т. Мамедов).

Все это вселяет в нас уверенность, что избранное нами направление по развитию немедикаментозных методов лечения больных БА перспективно и заслуживает самого пристального внимания.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-092

*Г. Б. Федосеев, А. Е. Линцов, Б. М. Услонцев, Н. М. Плескач,
В. В. Прокофьева, В. М. Михельсон*

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

ANALYSIS OF CYTOGENETIC HOMOEOSTASIS DAMAGES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

G. B. Fedoseev, A. E. Lintsov, B. M. Uslontsev, N. M. Pleskach, V. V. Prokofyeva, V. M. Mikhelson

Summary

The authors describes the results of cytogenetic assay which included the count of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges (SCE) in peripheral blood lymphocytes of 65 patients with bronchial asthma. The significant elevation of chromosomal aberration levels and SCE frequencies in patients was revealed as compared to healthy individuals. The rate of cytogenetic alterations was established with dependence on clinical and pathogenic types of the disease. It was shown that the therapy with oral corticosteroids does not cause any significant genotoxic effect in the examined patients. Possible mechanisms for chromosomal damages in cells of asthmatic patients are discussed.

Резюме

Авторы описывают результаты цитогенетического анализа, включавшего учет хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов (СХО), в лимфоцитах периферической крови 65 больных бронхиальной астмой. Было выявлено достоверное повышение уровня хромосомных aberrаций и частоты СХО у больных по сравнению со здоровыми индивидуумами. Установлена зависимость выраженности цитогенетических изменений от клинико-патогенетических вариантов заболевания. Показано, что терапия пероральными кортикостероидами не оказывает сколько-нибудь существенного генотоксического действия у обследованных больных. Обсуждаются возможные механизмы хромосомных нарушений в клетках больных бронхиальной астмой.

Среди вопросов изучения субклеточных механизмов патогенеза бронхиальной астмы (БА) наименее освещенным аспектом остаются нарушения цитогенетического гомеостаза при данной патологии. В настоящее время имеются сведения о повышении частоты спонтанных хромосомных aberrаций (ХА) и сестринских хроматидных обменов (СХО) в клетках больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких, аллергическими заболеваниями [5, 8]. Вместе с тем практически не изучены особенности цитогенетических изменений при БА. Такого рода исследования могут представлять интерес прежде всего

в плане значения мутационных перестроек как индикатора риска канцеро- и тератогенеза [7, 11], а также с позиций представлений о цитогенетическом гомеостазе как отражении функционального состояния организма и, в частности, Т-системы иммунитета [2, 3].

Исходя из вышеизложенного, целью работы было изучить показатели цитогенетического гомеостаза, включая уровни ХА и СХО в лимфоцитах, у больных БА.

Обследовано 65 больных БА, в том числе 18 мужчин и 47 женщин, в возрасте 15—67 лет (в среднем $41,5 \pm 2,0$ года). Клинико-патогенети-

Частота ХА и СХО у практически здоровых индивидуумов и у больных БА с учетом ведущего клинико-патогенетического варианта и фазы течения заболевания ($M \pm m$)

Показатели	n	Здоровые	n	Больные БА	p ₁	n	АБА	n	ИЗБА	p ₂
Частота ХА, %	20	1,2±0,21	70	7,1±0,39	<0,001	18 18	9,0±0,83*** 4,7±0,52	20 14	8,3±0,67* 6,3±0,55	>0,05 <0,05
Частота СХО, обменов на 1 клетку	20	6,1±0,19	69	10,0±0,39	<0,001	18 19	13,3±0,62*** 7,4±0,44	20 12	10,3±0,59** 8,4±0,53	<0,005 >0,05

Примечание. В числителе — показатели, полученные в фазе обострения, в знаменателе — в фазе ремиссии. Достоверность различий: p₁ — между показателями лиц контрольной группы и больных БА; p₂ — между показателями больных АБА и ИЗБА; звездочка — между показателями, полученными в фазе обострения и ремиссии (одна звездочка — p<0,05, две — p<0,005, три — p<0,001). n — число наблюдений.

ческие варианты и тяжесть течения БА диагностировали по классификации А. Д. Адо и П. К. Булатова, дополненной Г. Б. Федосеевым [9]. Преимущественно атопическая БА (АБА) диагностирована у 32 больных, инфекционно-зависимая БА (ИЗБА) — у 33. Легкое течение БА отмечалось у 10, средней тяжести — у 37, тяжелое — у 18 пациентов. Повторно, с учетом фазы заболевания, обследовано 6 человек, то есть в разработку вошло 71 наблюдение. Обострение и затихающее обострение констатировано у 38 больных, у 33 обследованных заболевание было в фазе ремиссии. Традиционная комплексная терапия включала метилксантины (55 чел.), ингаляционные симпатомиметики (42 чел.), а также стабилизаторы мембран тучных клеток, антагонисты кальция, муколитические средства. Больным ИЗБА по показаниям назначали антибактериальную терапию. Глюкокортикоидные препараты перорально, в том числе преднизолон, триамцинолон (кенакорт и полькортолон) получали 25 пациентов. Короткие курсы внутривенных инъекций глюкокортикоидов (гидрокортизон, преднизолон, дексазон) назначались 30 обследованным. Ингаляционные стероиды (бекломет, бекотид) применялись в лечении 28 больных.

Контрольную группу составили 13 практически здоровых лиц (5 мужчин и 8 женщин) в возрасте 15—56 лет (в среднем 35,1 года). С учетом повторных обследований в целом в контрольную группу вошло 20 наблюдений.

Кровь для исследований (капиллярную или венозную) получали утром в одно и то же время в условиях относительного покоя. Использован метод микрокультуры лимфоцитов периферической крови. Кровь в количестве 0,2 мл вносилась в 3 мл культуральной среды (3/4 среды RPMI 1640 с добавлением глутамина, 1/4 инактивированной сыворотки крупного рогатого скота, 0,01 мл ФГА Difco Р). Для дифференциации сестринских хроматид через 24 ч после стимуляции лимфоцитов в культуры добавлялся 5-бромдезоксимуридин в концентрации 10 мкг/мл. Колцемид вводился за 3—4 часа до фиксации клеток. Клетки фиксировали на 68—70-м часу культивирования по общепринятой методике смесью абсолют-

ного этанола и ледяной уксусной кислоты. Препараты окрашивали модифицированным методом А. Н. Чеботарева с соавт. [10]. Для учета ХА в клетках больных в каждом наблюдении анализировалось 200 (в отдельных случаях — 100) метафазных пластинок, для здоровых индивидуумов — 200—300 метафазных пластинок первых митозов. СХО учитывали в каждом исследовании по 50 (в некоторых наблюдениях — не менее 26) метафазным пластинкам вторых митозов.

Для статистической обработки результатов исследований использовали t-критерий Стьюдента. Достоверность различий считали установленной при p<0,05.

Результаты выполненных исследований показали достоверно более высокие уровни как ХА, так и СХО в лимфоцитах больных БА по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей (табл. 1). При этом у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами БА нарушения цитогенетического гомеостаза были выражены неодинаково. Оказалось, что в фазе обострения БА частота СХА в клетках больных преимущественно АБА достоверно выше, чем при ИЗБА. В фазе ремиссии уровень ХА был при ИЗБА существенно более высоким, чем при АБА. Вместе с тем не обнаружено значимых различий по частоте ХА в лимфоцитах больных с ведущим атопическим и инфекционно-зависимым клинико-патогенетическим вариантом БА при обследовании в фазе обострения. Независимо от ведущего клинико-патогенетического варианта, высоко достоверные различия выявлены как по уровню ХА, так и по частоте СХО в лимфоцитах пациентов, обследованных в фазе обострения и ремиссии (см. табл. 1).

Для оценки возможного влияния терапии глюкокортикостероидами на показатели цитогенетического гомеостаза проанализирована частота ХА и СХО в лимфоцитах больных, получавших перорально гормональную терапию. В группу сравнения вошли больные с тяжелым и среднетяжелым течением БА, не принимавшие таблетированных глюкокортикоидов. Как видно из табл. 2, частота ХА в клетках больных, получавших глюкокортикоидную терапию, независимо от дозы,

Частота ХА и СХО у больных БА, получавших перорально терапию глюкокортикостероидами ($M \pm m$)

Показатели	n	Сравнительная группа больных БА	Группа больных, получавших терапию глюкокортикостероидами						p
			n	Группа в целом	n	Получавшие до 2 таблеток в сутки	n	Получавшие до 2—6 таблеток в сутки	
Частота ХА, %	35	$8,0 \pm 0,56$	24	$7,5 \pm 0,55$	12	$7,2 \pm 0,91$	12	$7,8 \pm 0,64$	$>0,05$
Частота СХО, обменов на 1 клетку	34	$11,3 \pm 0,59$	25	$9,3 \pm 0,52^*$	13	$8,3 \pm 0,63^{**}$	12	$10,3 \pm 0,75$	$<0,05$

Примечание. Достоверность различий: звездочка — между показателями больных, получавших терапию глюкокортикостероидами (группа в целом), и больных сравнительной группы (одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$); p — между показателями больных, получавших до 2 таблеток, и больных, получавших более 2 (до 6) таблеток глюкокортикостероидов в сутки. n — число наблюдений.

существенно не отличалась от значений в сравнительной группе пациентов. В то же время уровень СХО у больных, принимавших до 2 таблеток глюкокортикоидов в сутки, оказался достоверно ниже значений, установленных в клетках обследованных, не получавших данной терапии. При суточной дозе глюкокортикоидов более 2 (до 6) таблеток установлена значимо более высокая частота СХО, чем при приеме меньших доз, но не отличающаяся существенно от таковой в группе сравнения.

Итак, у больных БА выявлены существенные нарушения цитогенетического гомеостаза. Эти данные подтверждают обоснованность, в том числе и с цитогенетических позиций, применения в комплексном лечении больных БА антиоксидантных средств, оказывающих протективное влияние на генетический аппарат клеток [15].

Есть основания полагать, что обнаруженные в клетках больных БА хромосомные перестройки не могут объясняться влиянием на генетический аппарат проводимой терапии. Показано [12], что достоверное цитогенетическое действие теофиллиновых производных проявляется при воздействии на клетки доз, существенно превышающих таковые, используемые в клинической практике. Глюкокортикоидная терапия, как показали результаты, в частности, настоящего исследования, не влияла значимо на изучавшиеся цитогенетические показатели. Более того, малые (до двух таблеток в сутки преднизолона и триамцинолона) дозы глюкокортикоидов способствовали достоверному снижению частоты СХО в лимфоцитах, что, вероятно, объясняется прежде всего стабилизирующим влиянием на лизосомальные мембраны [2]. Наконец, продемонстрировано значительное повышение частоты ХА у больных аллергическими заболеваниями, обследованных до начала терапии [5]. Следует, однако, подчеркнуть, что вышеизложенное не ставит под сомнение необходимость и важность контроля цитогенетического действия отдельных видов терапии.

Среди факторов, способных участвовать в формировании цитогенетических изменений, в том числе при БА, могут быть, как нам представляется, выделены следующие: влияние инфекции,

включая прямое цитогенетическое действие вирусов, а также косвенные эффекты бактериальных и вирусных агентов [2, 8]; повышенный выброс медиаторов воспаления [4]; эндокринные нарушения, в частности глюкокортикоидная недостаточность, дисбаланс половых гормонов [2, 14]; количественная и функциональная недостаточность клеточного звена иммунитета [3, 4]; интенсификация перекисного окисления липидов и депрессия антиоксидантной защиты [13, 15].

Роль и значение перечисленных факторов в патогенезе БА в настоящее время установлены [9]. Названные выше и, возможно, некоторые другие гомеостатические нарушения, связанные с заболеванием, способны прямо или косвенно влиять на репарацию ДНК. В литературе имеются сообщения, обращающие внимание на сопряженность цитогенетических перестроек с нарушением процессов репарации и репликации ДНК [1, 8]. Активность указанных внутриклеточных систем сама по себе отражает функциональное состояние иммуноцитов. Кроме того, концепция иммунологического контроля цитогенетического гомеостаза рассматривает уровень хромосомных нарушений во взаимосвязи с активностью Т-клеточного иммунитета [3, 4]. Это согласуется с данными о сопряженности клинической эффективности иммунокоррекции с уменьшением уровня структурных мутаций хромосом в лимфоцитах [6]. Иными словами, речь может идти об определенном патогенетическом значении изменений цитогенетического гомеостаза у больных БА. В плане решения вопроса о возможной первичности выявленных при БА хромосомных нарушений представляется перспективным, особенно с точки зрения прогностических возможностей, изучение показателей цитогенетического гомеостаза, включая ДНК-репаративную способность клеток, у кровных родственников больных.

Таким образом, обнаружены существенные нарушения цитогенетического гомеостаза у больных БА, заключающиеся в достоверном повышении уровня спонтанных ХА и СХО в лимфоцитах по сравнению со значениями в клетках здоровых лиц, показана зависимость этих нарушений от ведущего клинко-патогенетического варианта и

фазы течения заболевания. Установлено, что глюкокортикоидные препараты — преднизолон и триамцинолон — в суточной дозе до 30 и 24 мг соответственно не вызывают у больных обследованной группы сколько-нибудь выраженного гено-токсического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Засухина Г. Д., Сура В. В., Алехина Н. И. и др. Хромосомная нестабильность, связанная с нарушением процессов репликации и репарации синтеза ДНК, в клетках больных подагрической нефропатией // Генетика.— 1988.— Т. 24, № 6.— С. 1098—1104.
2. Ильинских Н. Н., Бочаров Е. Ф., Ильинских И. Н. Инфекционный мутагенез.— Новосибирск: Наука, 1984.
3. Ильинских Н. Н., Ильинских И. Н., Бочаров Е. Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет.— Новосибирск: Наука, 1986.
4. Ильинских Н. Н. Биологические факторы мутагенеза у человека // Генетика человека и патология.— Томск, 1989.— С. 68—69.
5. Керкис Ю. Я., Скорова С. В. Хромосомные нарушения в лейкоцитах у больных аллергией // Бюл. exper. биол.— 1974.— № 3.— С. 101—103.
6. Линцов А. Е. Анализ цитогенетического действия иммуномодулирующей терапии у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1992.
7. Михельсон В. М. Дефекты репарации ДНК и хромосом при наследственных заболеваниях человека // Успехи соврем. генет.— 1979.— № 8.— С. 51—83.
8. Умнова Н. В., Москалева Е. Ю., Порошенко Г. Г. Участие процессов репарации ДНК в изменении частоты сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах периферической крови при воспалительных заболеваниях // Бюл. exper. биол.— 1986.— № 12.— С. 743—745.
9. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.
10. Чеботарев А. Н., Селезнева Т. Г., Платонова В. И. Модифицированный метод дифференциальной окраски сестринских хроматид // Бюл. exper. биол.— 1978.— № 2.— С. 242—243.
11. Barrios L., Caballin M. R., Miro R. et al. Chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes from untreated Hodgkin's patients. A possible evidence for chromosome instability // Hum. Genet.— 1988.— Vol. 78, N 4.— P. 320—324.
12. Day P., Shalaby Z., Cohen M. M. et al. Effects of theophylline on chromosomal breakage and sister-chromatid exchange // Mutat. Res.— 1989.— Vol. 224, N 4.— P. 409—413.
13. Emerit I. Chromosomal instability in collagen disease // Z. Rheumatol.— 1980.— Bd. 39, N 3—4.— S. 84—90.
14. Ghosh R., Ghosh P. K. Sister chromatid exchanges in the lymphocytes of control women, pregnant women and women taking oral contraceptives: effects of cell culture temperature // Environ. Mol. Mutagenes.— 1988.— Vol. 12, N 2.— P. 179—183.
15. Topinka J., Binkova B., Sram R. J., Erin A. N. The influence of α -tocopherol and pyritinol on oxidative DNA damage and lipid peroxidation in human lymphocytes // Mutat. Res.— 1989.— Vol. 225, N 3.— P. 131—136.

Поступила 05.05.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК [616.24-002.282+616.235-002]-092

Т. П. Сесь, И. В. Походзей, А. Г. Булычев, Е. А. Леонтьева

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА САРКОИДОЗА ЛЕГКИХ И ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА

Государственный научный центр пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATHOGENESIS OF CRYPTOGENIC FIBROSING ALVEOLITIS AND SARCOIDOSIS

T. P. Ses, I. V. Pochodsey, A. G. Bulychev, E. A. Leonteva

Summary

Immunological and biochemical parameters such as: Interleukin 1 and 2 (IL-1, IL-2), prostaglandin E and F2alpha levels, subpopulations of T-lymphocytes, the activity of elastase and collagenase were studied in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis and pulmonary sarcoidosis.

It was found that the immunoreactivity of the patients is characterized by high levels of the IL-1 and IL-2 activity and the T-lymphocyte subpopulation disbalance. High levels of elastase and collagenase in bronchoalveolar fluid in these patients were detected.

Резюме

Иммунологические и биохимические параметры, такие как уровни интерлейкина 1 и 2 (IL-1, IL-2), простагландина Е и F2alpha, субпопуляции Т-лимфоцитов, активность эластазы и коллагеназы, исследовались у пациентов с криптогенным фиброзирующим альвеолитом и легочным саркоидозом.

Было найдено, что иммунореактивность данных пациентов характеризуется высокими уровнями IL-1 и IL-2 активности и дисбалансом субпопуляций Т-лимфоцитов. Высокие уровни эластазы и коллагеназы были обнаружены в бронхоальвеолярной жидкости у этих пациентов.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) принадлежит к группе фиброзирующих альвеолитов, саркоидоз легких — к гранулематозам. Этиология этих заболеваний в настоящее время неизвестна. Гранулематозы и фиброзирующие альвеолиты относятся к группе диссеминированных заболеваний легких, характерной особенностью патогенеза которых является развитие в легочной ткани интерстициальных и/или фиброзных изменений.

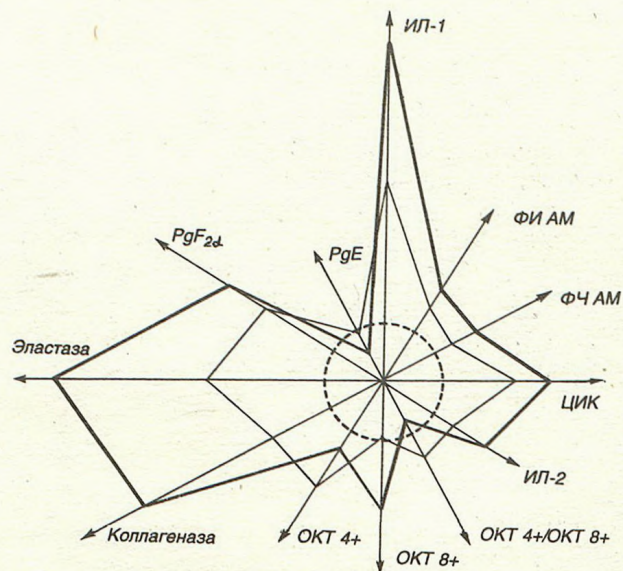
В последние годы показано, что в развитии ИФА ведущая роль принадлежит активированным альвеолярным макрофагам (АМ), синтезирующим хемотаксические факторы для нейтрофилов, мощный приток которых в легочную ткань сопровождается развитием деструктивных процессов [1, 3]. АМ у больных ИФА осуществляют в легких запуск иммунологических процессов, протекание которых сопровождается синтезом иммуноглобулинов и образованием иммунных комплексов. Циркулирующие иммунные комплексы играют важную роль в развитии воспалительных ответов в легочной ткани больных ИФА [6].

В патогенезе саркоидоза легких ведущая роль принадлежит активированным Т-лимфоцитам-хелперам. Их активация альвеолярными макрофагами приводит к синтезу ими хемотаксических факторов для моноцитов, приток которых в легкие из периферической крови обеспечивает процесс гранулемообразования [2]. При длительном течении саркоидоза в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у больных отмечается нейтрофилез, причем деструктивные процессы в легочной ткани и в этом случае, так же как и у больных ИФА, завершаются интенсификацией процессов коллагенообразования и формированием пневмофиброза [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение различных этапов иммунологического процесса, протекающего непосредственно в легочной ткани больных саркоидозом легких и ИФА. Особое внимание при этом уделялось изучению активности ферментов АМ и нейтрофилов — эластазы и коллагеназы, которые, как известно, играют важную роль в осуществлении процессов деструкции соединительной ткани легких.

Исследования, позволяющие охарактеризовать некоторые особенности иммунологических и биохимических процессов, протекающих в легких у больных ИФА и саркоидозом, выполнены в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Всего обследовано 39 больных ИФА и 48 больных саркоидозом легких, находившихся на лечении в отделении дифференциальной диагностики. Группу контроля составили 12 волонтеров, которым было выполнено исследование ЖБАЛ.

С целью характеристики функциональной активности АМ было выполнено исследование их поглотительной способности (Шмелев Е. И. и соавт., 1981), а также интенсивности синтеза интерлейкина-1 (Misel S. B., 1981). Субпопуля-



Показатели иммунореактивности у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и саркоидозом легких

На окружности расположены показатели в группе здоровых, на радиальных осях отложены показатели больных: толстая черта — больных ИФА, тонкая черта — больных саркоидозом, пунктир — здоровые.

ционный состав Т-лимфоцитов в ЖБАЛ больных саркоидозом легких и ИФА изучали с помощью метода моноклональных антител (Ledbetter J. A., 1981). Исследовали способность Т-лимфоцитов-хелперов к синтезу интерлейкина-2 (Crowska J. F., 1987). Содержание простагландинов группы Е и $F_{2\alpha}$ определяли в ЖБАЛ больных с помощью Prostaglandin E-RIA Kit — Cambridge, USA и 3H -Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -RIA Kit — Budapest.

В клетках ЖБАЛ — альвеолярных макрофагах и нейтрофилах — определяли активность протеолитических ферментов — эластазы (Visser L. et al., 1972) и коллагеназы (Cawston J., 1981). В периферической крови определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов (Haskova V., 1977).

Оказалось, что фагоцитарная активность АМ у больных ИФА и саркоидозом легких достоверно повышена по сравнению с волонтерами ($p < 0,05$). Причем у больных ИФА активация поглотительной способности АМ выражена в значительно большей степени, чем у больных саркоидозом ($p < 0,01$). Так, фагоцитарное число, или процент фагоцитирующих клеток, (ФЧ) у больных ИФА составило $78,40 \pm 1,78 \%$, а фагоцитарный индекс, или среднее число частиц латекса, поглощенных одной клеткой, (ФИ) — $9,40 \pm 0,51$ усл. ед., в то время как у больных саркоидозом показатели фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов составили: ФЧ $60,20 \pm 2,28 \%$, ФИ $7,36 \pm 0,51$ усл. ед. при норме ФЧ $50,27 \pm 3,40 \%$, ФИ $5,40 \pm 0,37$ усл. ед. (рисунок).

Изучение способности АМ к синтезу интерлейкина-1 (ИЛ-1) выявило достоверное повышение величины этого параметра у больных ИФА и сар-

коидозом легких по сравнению с волонтерами ($p < 0,01$). Так, активность ИЛ-1 у больных ИФА составила $24,50 \pm 2,33$ усл. ед., а у больных саркоидозом легких $14,52 \pm 1,30$ усл. ед. при норме $4,40 \pm 0,32$ усл. ед.

Таким образом, у больных ИФА при обострении процесса была отмечена выраженная активация способности АМ к синтезу ИЛ-1 по сравнению с величиной этого параметра у здоровых, причем АМ больных ИФА являлись более активными продуцентами ИЛ-1, чем АМ больных саркоидозом легких.

Полученный факт согласуется с большей интенсивностью иммунологических процессов, протекающих в организме больных ИФА по сравнению с саркоидозом легких, что интегрально проявляется в достоверно более высоком ($p < 0,05$) уровне циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных ИФА ($235,88 \pm 32,18$ усл. ед.) по сравнению с величиной этого параметра у больных саркоидозом легких ($170,75 \pm 17,45$ усл. ед. при норме $87,90 \pm 4,10$ усл. ед.). При этом уровень ЦИК у больных ИФА и саркоидозом достоверно превышает норму ($p < 0,01$).

Субпопуляционный анализ Т-лимфоцитов, выполненный с помощью моноклональных антител, показал, что у больных ИФА и саркоидозом легких в ЖБАЛ наблюдается выраженный дисбаланс Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов-супрессоров. Так, у больных ИФА в ЖБАЛ отмечено повышение числа Т-лимфоцитов с фенотипом ОКТ8⁺ по сравнению с группой здоровых ($p < 0,01$), в то время как у больных саркоидозом легких в ЖБАЛ было достоверно повышено число Т-лимфоцитов с фенотипом ОКТ4⁺ ($p < 0,01$). Вследствие указанных различий в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов, а именно: увеличения числа Т-лимфоцитов-супрессоров у больных ИФА и повышения числа Т-лимфоцитов-хелперов у больных саркоидозом легких, субпопуляционный индекс, равный отношению ОКТ4⁺/ОКТ8⁺, у больных ИФА составил $1,48 \pm 0,08$ и был достоверно ниже нормы ($p < 0,01$), а у больных саркоидозом легких величина субпопуляционного индекса составила $3,11 \pm 0,21$ при норме $1,98 \pm 0,18$ ($p < 0,01$).

С целью характеристики интенсивности иммунологических реакций, протекающих в легочной ткани больных ИФА и саркоидозом, была изучена способность Т-лимфоцитов-хелперов к синтезу интерлейкина-2 (ИЛ-2). Оказалось, что у больных ИФА и саркоидозом легких уровень активности ИЛ-2 в ЖБАЛ повышен, его величина составила $11,70 \pm 0,65$ усл. ед. у больных ИФА ($p < 0,01$) и $8,22 \pm 0,69$ усл. ед. у больных саркоидозом ($p < 0,05$) по сравнению с величиной этого параметра у волонтеров ($6,30 \pm 0,70$ усл. ед.).

Таким образом, очевидно, что в легочной ткани у больных ИФА и саркоидозом протекают иммунологические процессы, связанные с активацией альвеолярных макрофагов и их способности к синтезу ИЛ-1, что, соответственно, приводит к акти-

вации Т-лимфоцитов-хелперов и синтезу ими ИЛ-2. Вместе с тем выраженный дисбаланс иммунокомпетентных клеток у этих больных, по-видимому, свидетельствует об определенных нарушениях в характере иммунорегуляции в зависимости от особенностей патологического процесса при ИФА и саркоидозе.

Различия также были отмечены и в содержании простагландинов в ЖБАЛ больных ИФА и саркоидозом. Оказалось, что у больных ИФА концентрация простагландинов группы Е в ЖБАЛ достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у больных саркоидозом легких. При этом важно отметить, что содержание простагландинов группы Е у больных ИФА ($0,26 \pm 0,001$ нг/мл) и у больных саркоидозом легких ($0,63 \pm 0,03$ нг/мл) по сравнению с величиной соответствующего параметра у здоровых ($0,88 \pm 0,01$ нг/мл) было достоверно снижено ($p < 0,01$). В то же время содержание простагландина F_{2a} как при ИФА, так и при саркоидозе было достоверно ($p < 0,01$) повышено и составляло $2,48 \pm 0,30$ нг/мл у больных ИФА и $1,98 \pm 0,2$ нг/мл у больных саркоидозом при норме $0,84 \pm 0,05$ нг/мл. Наблюдаемые различия в содержании простагландинов группы Е и F_{2a} в ЖБАЛ больных ИФА и саркоидозом легких, по-видимому, отражают особенности воспалительного ответа, развивающегося в легочной ткани таких больных.

Важным свойством нейтрофилов и альвеолярных макрофагов в очаге поражения является синтез ими ферментов, участвующих в деструкции белков соединительнотканного каркаса легких — эластина и коллагена.

У больных ИФА и саркоидозом легких в ЖБАЛ обнаружено повышение активности протеолитических ферментов — эластазы и коллагеназы. Как показали наши исследования, в норме у волонтеров уровень активности этих ферментов невысок, и его величина составляет $0,50 \pm 0,03$ нмоль $\times 10^6$ кл/мл — для эластазы и $1,40 \pm 0,20$ имп $\cdot 10^6$ кл/мл — для коллагеназы. У больных ИФА уровень активности эластазы составил $5,19 \pm 0,66$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мл, что более чем в 10 раз превышает норму. Активность коллагеназы у больных ИФА была также достоверно ($p < 0,05$) выше нормы, ее величина составила $6,09 \pm 0,96$ имп $\cdot 10^6$ кл/мин.

У больных саркоидозом легких активность протеолитических ферментов в ЖБАЛ была также выше величины соответствующих параметров у здоровых лиц и составила соответственно $2,82 \pm 0,60$ нмоль $\cdot 10^6$ кл/мин для эластазы ($p < 0,05$) и $2,79 \pm 0,16$ имп $\cdot 10^6$ кл/мин для коллагеназы ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание факт, что у больных ИФА уровень активности протеолитических ферментов в ЖБАЛ выше ($p < 0,05$), чем у больных саркоидозом легких, что коррелирует с клиническими наблюдениями более высокой активности деструктивных процессов в легочной ткани

больных ИФА.

В заключение следует указать на важную роль иммунологических процессов, протекающих непосредственно в легочной ткани больных ИФА и саркоидозом, в патогенезе этих заболеваний. Важно отметить, что конечной целью изучения иммунопатогенеза саркоидоза легких и идиопатического фиброзирующего альвеолита является поиск возможных путей для предотвращения каскада иммунологических и биохимических изменений, наблюдаемых в легочной ткани таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell D. A., Poulter L. W., du Bois R. M. Phenotypic analysis of BAL cells from patients with interstitial Lung disease // *Thorax*.— 1986.— Vol. 41, N 6.—

P. 429—434.

2. Müller-Quernheim J., Pfeifer S., Strausz J. et al. Correlation of clinical and Immunological parameters of the Inflammatory Activity of pulmonary Sarcoidosis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol. 144, N 6.— P. 1322—1329.
3. Ozaki T., Hayashi H., Tani K. et al. Neutrophil chemotactic Factors in the respiratory Tract of Patients with Chronic Airway Diseases of Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *Ibid.*— 1992.— Vol. 145, N 1.— P. 85—91.
4. Pohl W. R., Thompson A. B., Körn H. Serum procollagen III Peptid level in subjects with Sarcoidosis // *Ibid.*— N 2.— P. 413—417.
5. Thomas P. D., Hunninghake G. W. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis // *Ibid.*— 1987.— Vol. 135, N 3.— P. 747—760.
6. Turner-Warwick M., Haslam P. L. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis // *Ibid.*— N. 1.— P. 26—34.

Поступила 09.04.93.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.24-002-073.75

О. Л. Панасик, В. А. Картавова

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКИРОВАННОГО АБСЦЕССА ЛЕГКОГО

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE ROENTGENOLOGIC CHARACTERISTICS OF BLOCKED PULMONARY ABSCESS

O. L. Panasik, V. A. Kartavova

Summary

Data of 12 patients with blocked pulmonary abscess cured in the research institute of pulmonology in the period from 1988 to 1992 were presented. Difficulties of the differential diagnostics of blocked pulmonary abscess and some features of its clinical roentgenological and bronchological course and of data of the morphological and histological course and of data of morphological and histological studies were observed. The role of transbronchial puncture resulting in some cases in the abscess cavity drainage and in the patient relief was emphasized.

Резюме

В статье приводятся данные 12 больных, лечившихся во ВНИИ пульмонологии с 1988 по 1992 год по поводу заблокированного абсцесса легкого. Обращается внимание на трудности дифференциальной диагностики заблокированных абсцессов легкого, а также на некоторые особенности их клинико-рентгенобронхологической картины и данных морфологического и гистологического исследования. Подчеркивается роль чрезбронхиальной пункции, которая в некоторых случаях может привести к дренированию полости абсцесса и выздоровлению больного.

В рентгенологической картине острого абсцесса легкого принято различать три стадии развития: инфильтрация, распад и опорожнение гнойника [3, 7]. Каждая из перечисленных фаз имеет свою продолжительность. Последовательность их возникновения во многом зависит от состояния дренирующего бронха. Обычно фаза инфильтрации длится 5—10 дней, после чего возникает типичная картина полости с наличием жидкости (или без нее) в зоне затемнения без четких границ. При благоприятном течении опорожнение

гнойника через дренирующий бронх сопровождается постепенным уменьшением размеров полости и инфильтрации в окружающей легочной ткани. В ряде случаев стадия инфильтрации затягивается на неопределенное время и, несмотря на деструкцию в легочной ткани, полость абсцесса при рентгенологическом исследовании выявить не удается. Значительную роль при этом играет закупорка дренирующего бронха некротическими массами. Возникает рентгеновская картина заблокированного абсцесса.

Термин «блокированный абсцесс» используется в литературе рядом авторов [1, 3, 4, 6] с целью отметить его нетипичность как в клиническом, так и в рентгенологическом аспектах. Синонимом указанного термина является термин «закрытый абсцесс» [7].

Распознавание блокированного абсцесса легкого нередко представляет значительные трудности из-за сциалогического сходства с другими патологическими процессами, такими как рак, туберкулез. Вместе с тем в литературе вопрос диагностики блокированных абсцессов освещен недостаточно и многие положения требуют уточнения.

В Институте пульмонологии с 1988 по 1992 годы наблюдались 12 больных, страдающих блокированными абсцессами, что составляло 9 % от общего числа больных абсцессами легких, поступивших в институт за этот период (130). Это были мужчины в возрасте 33—54 лет. У 7 больных заболевание началось остро и характеризовалось интоксикационным синдромом, у остальных 5 больных клинические признаки развивались постепенно и не имели достаточной выраженности. У 1 больного изменения были выявлены при профилактической флюорографии. Из 12 наблюдаемых больных 8 человек злоупотребляли курением.

Время от появления первых симптомов до госпитализации составляло от 1 месяца до 6 лет. В трех случаях была повторная госпитализация, так как после консервативной терапии, принесшей временное облегчение, состояние снова ухудшалось и больные поступали в клинику для оперативного лечения. В процессе наблюдения и ле-

чения у всех больных были выполнены фиброbronхоскопия и чрезbronхиальная биопсия с последующим гистологическим и цитологическим исследованием полученного материала. При фиброbronхоскопии у 9 больных выявлялись нормальные показатели, у 2 — легкие нарушения их и лишь в 1 случае отмечалось значительное нарушение bronхиальной проходимости.

Рентгенологическая картина характеризовалась наличием затемнения без четких контуров, выраженной интенсивности. У 5 человек изменения локализовались в правом, у 7 — в левом легком. У 6 больных инфильтрация занимала один сегмент или часть его, а у других 6 больных она была полисегментарной.

При ретроспективном анализе рентгенологической документации была отмечена динамика изменений, характеризующаяся нарастанием инфильтрации (у 1 больного), появлением неоднородности затемнения (у 3 больных) или сочетанием этих симптомов (у 3 больных). Важно отметить, что возникающие участки просветления в дальнейшем могли исчезать либо сохраняться. У 5 больных рентгенологическая картина оставалась практически неизменной на протяжении всего срока наблюдения.

Среди рентгенологических методик, имеющих диагностическое значение, необходимо отметить томографию, так как она в ряде случаев устанавливала наличие полости. При целенаправленном исследовании у 2 больных нам удалось выявить просветление, иногда небольшого диамет-

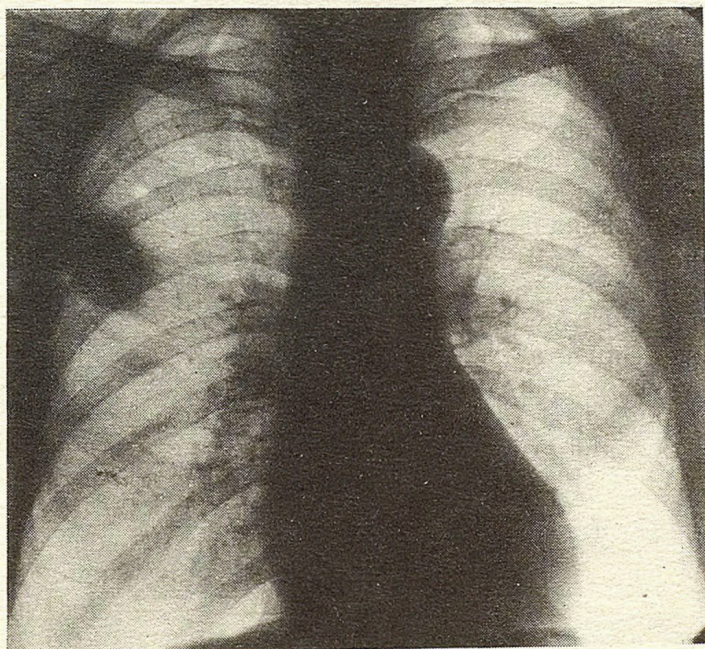


Рис. 1. Прямая рентгенограмма грудной клетки больного П., 52 лет. Определяется округлое затемнение в верхней доле правого легкого с нечеткими контурами, однородной структуры.

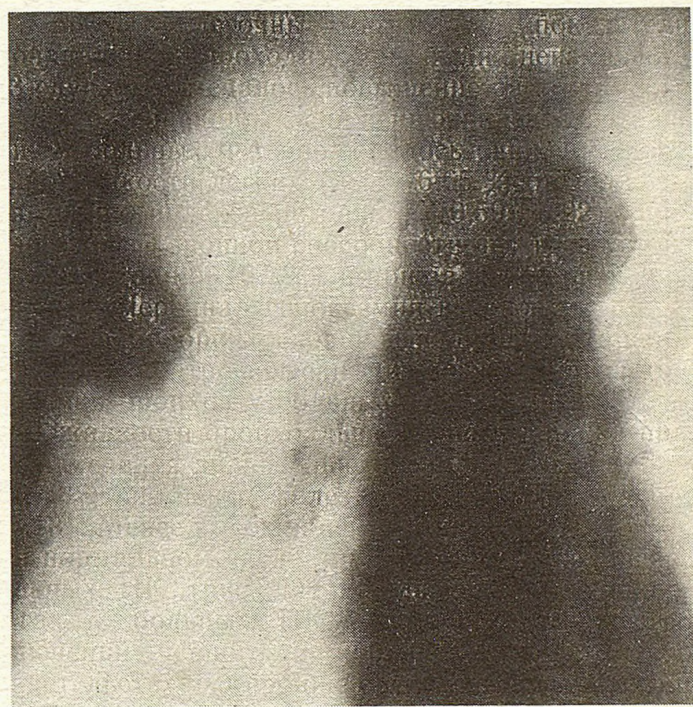


Рис. 2. Томограмма того же больного в задней проекции. Округлая тень в верхней доле правого легкого. Реакция пристеночной плевры. Просвет правого верхнедолевого бронха не изменен.

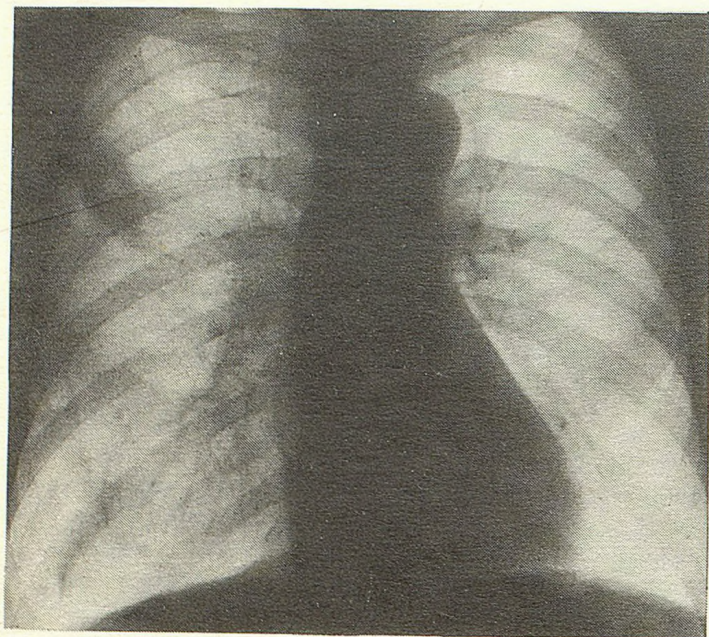


Рис. 3. Рентгенограмма того же больного после антибактериальной терапии. Значительное уменьшение размеров тени, в центре которой видна полость.

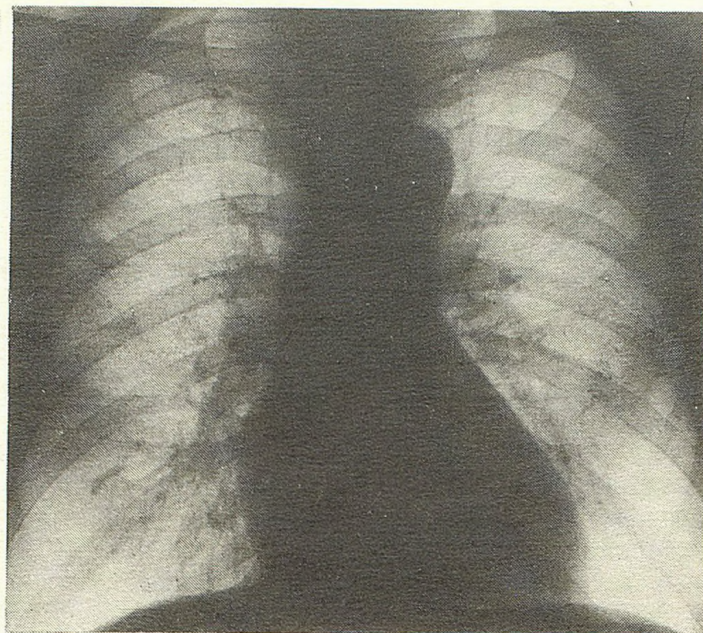


Рис. 4. Рентгенограмма грудной клетки того же больного через 4 месяца. Инфильтрации в легких нет. Сохраняется подчеркнутая междолевая плевра в проекции бывшего затемнения.

ра (0,5—0,8 см) на фоне довольно интенсивного затемнения. Просвет соответствующего бронха был сохранен у 8 больных, у остальных 4 он не определялся. Бронхографическое исследование ни у одного из 5 больных не выявило полости, в которую бы проникало контрастное вещество, что свидетельствовало о нарушении функции соответствующего бронха. Таким образом, томография и бронхография не давали возможности определить характер патологического процесса на основании состояния дренирующего бронха, так как выявление таких симптомов, как обрыв бронха или отсутствие видимости его просвета, при послойном исследовании не имели диагностического значения и могли наблюдаться при самых различных патологических процессах.

Дифференциальный диагноз проводился с центральной или периферической опухолью легкого, бронхиолоальвеолярным раком, туберкулезом.

В процессе наблюдения и лечения больных с заблокированными абсцессами проводилась чрезбронхиальная пункция с попыткой раздренирования полости абсцесса. Раздренировать абсцесс удалось у двух больных. При рентгенологическом исследовании у них была выявлена полость, а при кашле наблюдалось отхождение большого количества гнойной мокроты и отчетливое улучшение состояния. У одного пациента раздренирование полости возникло после консервативного лечения и сопровождалось уменьшением воспалительных проявлений.

Таким образом, наиболее убедительным признаком наличия заблокированного абсцесса следует считать возникновение полости после его раздренирования в результате консервативного лече-

ния или катетеризации, что обычно сопровождалось клиническим улучшением.

Больной П., 52 лет, госпитализирован во ВНИИП с диагнозом: инфильтрат III сегмента правого легкого. При поступлении были жалобы на кашель со светлой мокротой. Болен в течение месяца. В периферической крови лейкоцитоза не было. Рентгенологически отмечалось однородное затемнение с нечеткими контурами в проекции III сегмента правого легкого, подозрительное на периферический рак (рис. 1, 2). Однако после активной терапии в течение двух недель было получено значительное уменьшение размеров тени с появлением полости (рис. 3), что свидетельствовало о разблокировании абсцесса. После окончания лечения больной был выписан в удовлетворительном состоянии (рис. 4).

Однако в большинстве случаев консервативное лечение заблокированного абсцесса даже на протяжении длительного срока не давало стойкого терапевтического эффекта, вследствие чего у 9 больных из 12 было осуществлено хирургическое вмешательство — резекция одной или двух долей в зависимости от протяженности процесса. Причем у 3 больных, у которых вначале удалось добиться улучшения, после выписки из стационара наступило ухудшение, в результате чего потребовались повторная госпитализация и оперативное лечение. Послеоперационное течение было гладким у 8 больных, а в одном случае отмечались осложнения: формирование бронхоплеврального свища, остеомиелит двух ребер, сохранение остаточной плевральной полости, что потребовало длительного лечения, повторных операций и закончилось формированием ограниченного пневмоторакса.

У всех оперированных больных при морфологическом исследовании удаленной части легкого была найдена полость абсцесса с воспалитель-

ной инфильтрацией вокруг. В полости, как правило, имелись некротические массы, которые в ряде случаев были найдены и в просвете дренирующего бронха.

У больных с длительным анамнезом гистологическая картина свидетельствовала о развитии хронического или подострого абсцесса: отмечалось наличие полости, выстланной эпителием, с участками пневмосклероза, аденоматоза, ксантоматоза и мелких бронхоэктазов по периферии.

В заключение следует сказать, что блокированный абсцесс легкого характеризуется атипичной рентгенологической картиной и распознавание его нередко затруднено. Диагностика блокированного абсцесса требует использования целого комплекса рентгеновских методик для исключения в первую очередь центральной, периферической, бронхолоалеволярной опухоли, туберкулеза, актиномикоза. Выявление ограниченного гнойного эндобронхита при фиброскопии и/или феномен раздирения (появление полости на фоне затемнения при консервативном лечении либо чрезбронхиальной биопсии в сочетании с одномоментным отхождением большого количества мокроты и клиническим улучшением состояния больного) следует считать наиболее на-

дежными диагностическими признаками блокированного абсцесса легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродский С. Р. О клинко-рентгенологической диагностике абсцессов и гангрены легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Баку, 1984.
2. Гордеева Т. Я. Динамика рентгенологической картины острых абсцессов легких, леченных неоперативным путем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1982.
3. Колесников И. С., Вихриев Б. С. Абсцессы легких — Л.: Медицина, 1973.
4. Лаптев А. Н. Диагностика и лечение блокированного абсцесса легкого // Клин. хир.— 1986.— № 10.— С. 6—7.
5. Лаптев А. Н. Микрофлора абсцессов легких до и после их прорыва в бронх // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 456.
6. Путов Н. В., Толузаков В. Л., Егизарян В. Т. Абсцессы легких // Руководство по пульмонологии / Под ред. Н. В. Путова, Г. Б. Федосеева.— Л.: Медицина, 1987.— С. 319—337.
7. Федоров Б. П., Воль-Эпштейн Г. Л. Абсцессы легких.— М.: Медицина, 1976.
8. Худяков Л. М., Русанова Н. В., Мезанцев И. А. Диагностика блокированных абсцессов легких // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 465.

Поступила 09.04.93.

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК [616.24+616.231+616.329]-007-031.14-053.2

Ю. Н. Левашев, В. П. Молодцова, В. В. Варламов, И. В. Мосин,
В. Л. Лебедев

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЛЕГКОГО, ТРАХЕИ И ПИЩЕВОДА У РЕБЕНКА 11 ЛЕТ

Отдел хирургии и трансплантации легких НИИ пульмонологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Одним из наиболее частых вариантов сочетанного порока органов дыхания и желудочно-кишечного тракта является врожденная непроходимость (атрезия) пищевода с сопутствующим трахеопищеводным соустьем (Баиров Г. А., 1984; Имре Й., 1985). Этот вид патологии обычно диагностируется сразу же после рождения ребенка и требует экстренного оперативного вмешательства. Изолированный, тем более широкий, трахеопищеводный свищ встречается крайне редко, а описаний его сочетания с кистозной гипоплазией легкого и сепарацией бронхов верхних долей в литературе нам не встретилось.

Больной Н., 11 лет, поступил в отделение 14.09.92 г. с жалобами на кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты до 100 мл в сутки. Болен с рождения — частые

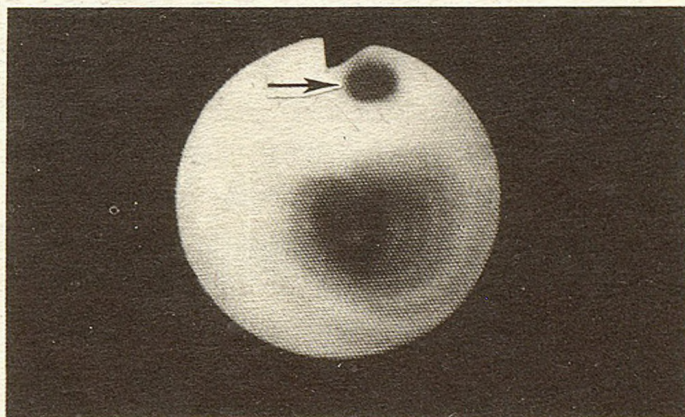


Рис. 1. Эндофотограмма трахеи. Трахеопищеводный свищ на задней стенке средней трети трахеи.

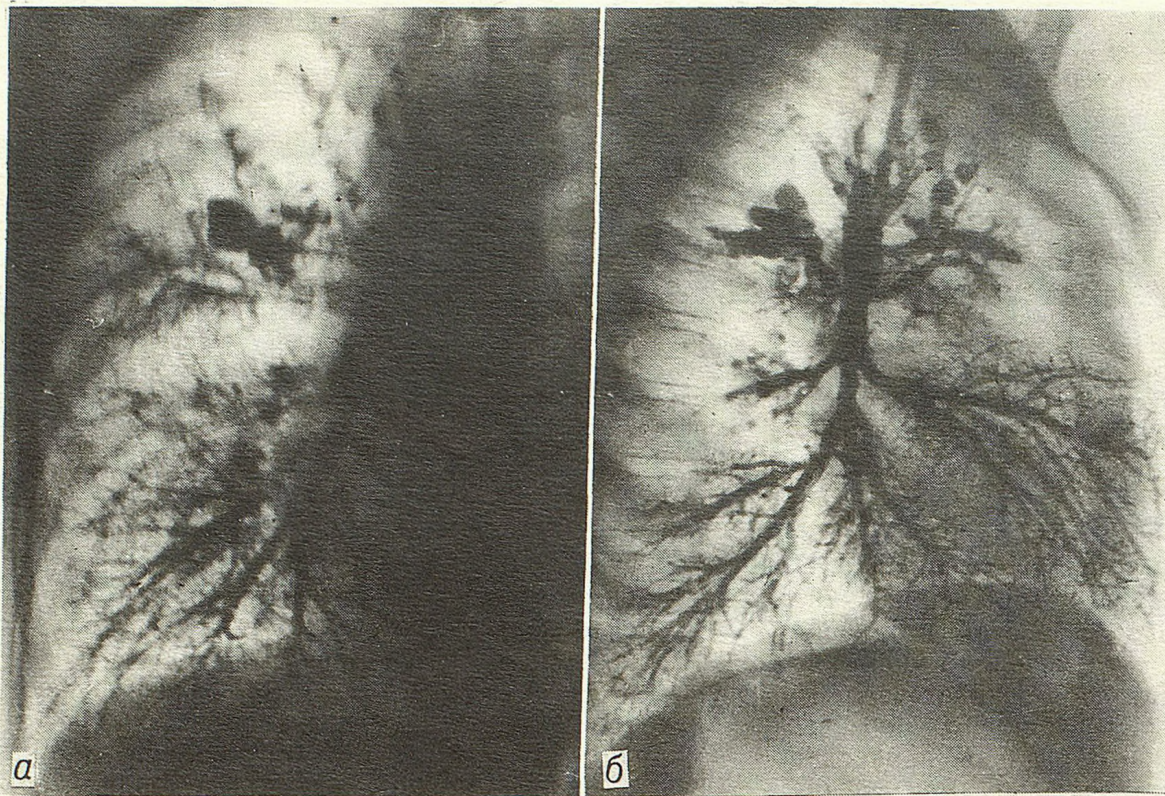


Рис. 2. Бронхограмма правого легкого:

а) передняя проекция; б) боковая проекция. Кистозные расширения бронхов верхней доли правого легкого, anomальное отхождение B_1 от главного бронха.

ОРЗ, пневмонии. При тщательном сборе анамнеза мать ребенка отмечала его поперхивание при приеме пищи, начиная с двухмесячного возраста. Ранее пациент был дважды тщательно обследован (рентгенография, бронхоскопия, бронхография) и с диагнозом «бронхоэктазии верхней доли правого легкого» направлен для хирургического лечения.

При поступлении состояние ребенка удовлетворительное. Внешний вид и вес не соответствуют возрасту. При брон-

хофиброскопии обнаружен широкий (8 мм в диаметре) трахеопищеводный свищ (рис. 1), располагающийся на задней стенке трахеи в 4 см от истинных голосовых связок и в 4,5 см от бифуркации трахеи. Выявлены также гнойный эндобронхит с преимущественным поражением бронхов верхней доли правого легкого и аномалия развития трахеобронхиального дерева: сепарация бронхов верхних долей — самостоятельное отхождение B_1 от главных бронхов.

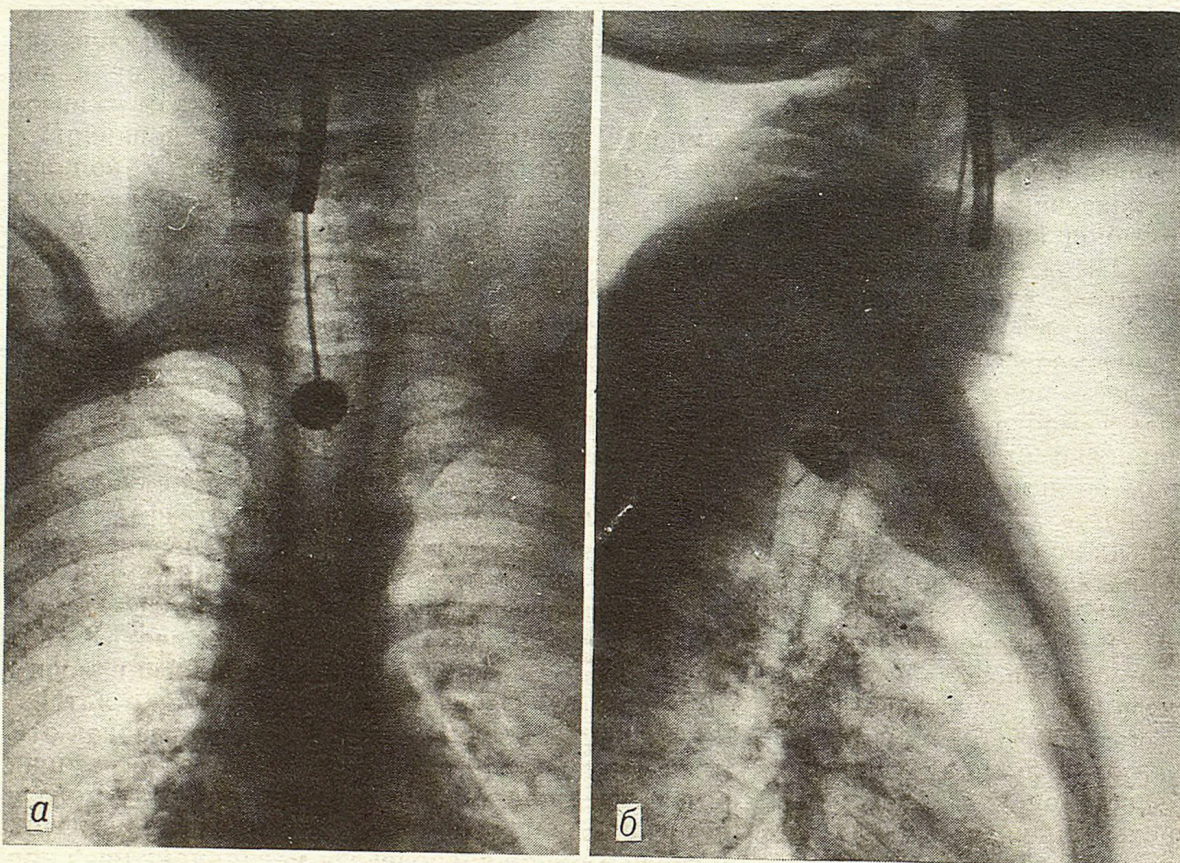


Рис. 3. Баллон Фогарти, заполненный верографинном, введен через трахею в свищ и находится в пищеводе в области соустья. Конец бронхофиброскопа расположен между истинными голосовыми складками:

а) передняя проекция, б) боковая проекция.

При рентгеновском исследовании пищевода наблюдался сброс контрастного вещества в трахею. При бронхографии: справа — кистозные расширения бронхов верхней доли правого легкого, anomальное отхождение В₁ от главного бронха (рис. 2); слева — просветы бронхов нормальные, anomальные отхождения В₁ от главного бронха. Для уточнения уровня патологии в пищевод через свищ, под контролем бронхофиброскопа, со стороны трахеи введен катетер Фогарти с баллончиком, заполненным контрастным веществом (рис. 3). Перед операцией ребенку был проведен курс бронхоскопических санаций.

19.10.92 г. Ю. Н. Левашевым проведена операция: заднебоковая торакотомия в IV межреберье справа. При ревизии в области верхней доли плоскостные спайки, доля уменьшена в объеме. Над пищеводом вскрыта медиастинальная плевра. Обнаружено широкое трахеопищеводное соустье, располагающееся на границе верхней апертуры грудной клетки. Произведено рассечение соустья, после чего выполнено ушивание дефекта пищевода двухрядным швом. Дефект мембранозной части трахеи ушит в косом направлении одиночными швами. Между ушитыми дефектами пищевода и трахеи проложен лоскут межреберных мышц на ножке. Следующим этапом операции выполнена резекция верхней доли правого легкого.

В течение пяти дней после операции питание ребенка осуществлялось через назогастральный зонд. При контрольной трахеобронхоскопии после хирургического вмешательства — без особенностей. Гистологическое исследование резецированной верхней доли: порок развития — кистозная гипоплазия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Ребенок выписан на 14-е сутки после операции.

Приведенное наблюдение интересно с нескольких позиций. Во-первых, с подобным пороком,

а тем более множественными недоразвитиями, дети, как правило, погибают в раннем возрасте, если им не выполнена радикальная операция по разъединению трахеи и пищевода.

Во-вторых, кистозная гипоплазия верхней доли в 10—15 % случаев протекает доброкачественно. Однако широкое соустье трахеи с пищеводом, а также сепарация бронхов, способствовали забросу пищи из трахеи в легкие и, в первую очередь, в верхние доли.

Постоянный кашель с мокротой с детства, ячеистый характер легочного рисунка в проекции верхней доли справа дали повод врачам заподозрить наличие бронхоэктазий и направить ребенка к хирургу.

И наконец, локализация свища в области средней трети трахеи вызвала затруднения в выборе доступа: переднего (стернотомического или шейного) или заднего. Существенную роль при этом сыграло контрастное исследование с введением зонда Фогарти через свищ из трахеи в пищевод. Это, а также необходимость резекции верхней доли предопределили правильный и наименее травматичный доступ — задний в IV межреберье. Отсутствие в доступной литературе подобных наблюдений явилось поводом к описанию случая.

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-07:616-008.9

Ф. С. Таджиев, А. Н. Кокосов, Н. В. Сыромятникова **СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ** (литературный обзор с приведением собственных данных)

ВНИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

В последнее время значительно возрос интерес к изучению проявлений функциональной активности легких, в частности нереспираторной их функции, при болезнях органов дыхания (БОД), особенно хронических. Уделяется внимание метаболическим процессам, связанным с детоксикацией, ингибацией, депонированием и, частично, синтезом биологически активных соединений и гормонов. Доказано, что легкие активно участвуют в метаболизме стероидных гормонов (СГ), не только глюкокортикоидов (ГЛК), но и андрогенов, эстрогенов [30, 38, 41, 58], и микроэлементов [13, 15, 47, 56]. В легких также обнаружены рецепторы к ГЛК гормонам, андрогенам и эстрогенам [63, 90].

ГЛК стимулируют синтез белка в печени, увеличивая активность ферментов, участвующих в гликонеогенезе [24]. Под действием ГЛК повышается активность ферментов метаболизма аминокислот и др. [40, 68]. У человека главным

ГЛК является кортизол. Регуляция метаболизма ГЛК осуществляется АКТИВ по принципу отрицательной обратной связи [78]. Установлено и влияние гонадотропного гормона на метаболизм ГЛК [79], гипофизэктомия приводит к снижению всех ферментов, участвующих в обмене стероидов [55]. Кортизол играет важную роль в созревании легких плода, в синтезе компонентов сурфактантной системы, в частности легочных фосфолипидов, способствуя увеличению размеров альвеол [92, 94]. ГЛК участвуют также в нейрогуморальном обеспечении иммунного статуса. Они уменьшают образование антител [25], усиливают взаимодействие между иммунокомпетентными стволовыми клетками и клетками тимуса, тормозят процессы фагоцитоза. При формировании аллергической реакции ГЛК препятствуют выделению биологически активных веществ тучными клетками, тормозят вазодилатацию сосудов микроциркуляторного русла в очаге воспаления и та-

ким образом снижают экссудацию. Они также играют большую роль в формировании неспецифической защитной реакции организма [102].

Многими авторами у больных бронхиальной астмой (БА) выявлена недостаточность пучковой зоны коры надпочечников, которая проявлялась снижением концентрации кортизола в крови [4, 31, 50, 52]. В. И. Пыцкий показал [41], что с увеличением длительности болезни и ее тяжести происходит повреждение в самой гипофизарно-надпочечниковой системе. Другие авторы утверждают, что снижение уровня кортизола в крови у больных БА связано с длительным применением ГЛК, а не с продолжительностью заболевания [8]. При хроническом бронхите (ХБ) также были получены противоречивые данные: одни авторы указывали на увеличение уровня кортизола в крови [7], другие не нашли достоверных различий по сравнению с контролем [73], третьи авторы утверждали, что на начальных стадиях болезни наблюдалось увеличение функции коры надпочечников, но по мере нарастания легочной и легочно-сердечной недостаточности отмечалось ее истощение [2].

Функциональная активность коры надпочечников, по наблюдениям ряда авторов [29, 34], снижалась параллельно степени дыхательной недостаточности (ДН), первоначальная реакция на гипоксию проявлялась усилением ГЛК функции надпочечников, с возраставшим продолжительностью заболевания и гипоксии наступало снижение ее активности, а затем и истощение функции коры надпочечников. Показано, что длительно существующая хроническая гипоксия приводит к истощению коркового слоя надпочечников, к снижению функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [72].

Андрогены, вырабатываемые в семенниках и частично корой надпочечников [49], обладают многогранными биологическими действиями, главное из которых — обеспечить функцию размножения. Синтез андрогенов в организме осуществляется с участием сложных механизмов. Регуляция этого процесса происходит под контролем системы гипоталамус-гипофиз, при этом гипоталамус тесно связан с различными участками центральной нервной системы [6, 11, 66, 67]. Функция гонад также находится в тесной взаимосвязи с гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой [9]. Физиологические концентрации гормонов щитовидной железы стимулируют синтез половых гормонов и сперматогенез, а высокие концентрации их угнетают [11].

Эндотелий легких человека содержит ферменты метаболизма стероидов: 17 β - и 5 α -редуктазы, 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназу и промеразу, которые участвуют в превращениях циркулирующих прогормонов в тестостерон. Альвеолярные макрофаги также обладают способностью превращать прогормон в андрогены, они в свою очередь модулируют фагоцитарную активность этих клеток [88, 89]. Под воздействием тестостерона возрастает ЖЕЛ, увеличиваются размеры сердца, в нем накапливается гликоген, повышается уровень глюкозы в крови [48, 80]. Кастрация самцов-крыс в условиях хронической гипоксии приводила к накоплению в легочной ткани лактата, резкому снижению гликогена, уменьшению глюкозы в легких и повышению смертности животных при длительной гипоксии. При морфологическом исследовании легких этих животных обнаружены явления обтурации бронхов, булезная эмфизема, пневмосклероз и признаки легочной гипертензии. Применение тестостерона вызывало бронходилататорное действие и тормозило развитие гипертрофии мышцы правого желудочка сердца [37].

Многими исследователями при БОД установлено снижение концентрации тестостерона в крови [4, 16, 54, 97]. В стадии ремиссии сниженные уровни тестостерона восстанавливались [100]. У больных БОД мужчин часто отмечается снижение половой функции вплоть до импотенции, уменьшение либидо [99], эрекции, затруднение проведения коитуса, которые прогрессируют параллельно с нарастанием тяжести заболевания [103]. Ряд исследователей выявили взаимосвязь между нарушением мукоцилиарного клиренса бронхов и изменениями в ультраструктурах яичек [86, 93]; другие авторы обнаруживали при БОД азооспермию [106].

Нарушение сперматогенеза, по мнению ряда исследователей, является следствием прямого повреждающего действия

гипоксии и не зависит от секреции гонадотропных гормонов [36]. Другие не считают, что гипоксия снижает функциональную активность нейросекреторных клеток гипофиза [19, 27]. Эстрогены, помимо влияния на половые гормоны и на развитие вторичных половых органов, регулируют обменные процессы в коже, снижают уровень холестерина и β -липопротеидов, увеличивают синтез белка в организме [45]. Физиологические дозы эстрогенов повышают сопротивляемость организма к инфекциям, а большие дозы, наоборот, снижают защитные силы организма, подавляя антителообразование [22].

В последние годы появились экспериментальные исследования, доказывающие несомненное участие эстрогенов в созревании легких, в синтезе компонентов сурфактантной системы [84].

М. Stein, A. T. Tarabeini [101] у животных, леченных диэтилстильбэстролом в течение трех месяцев, выявили гипертрофию бокаловидных клеток, чем объясняли рост легочного сопротивления, а также отметили бронхоконстрикцию в проксимальных и терминальных бронхиолах. Эти факты чувствительности бронхов к введению эстрогенов и контрацептивных стероидов указывают на возможную роль эстрогенов в этиопатогенезе БА [77], о чем свидетельствует большая частота БА у женщин [44, 101].

Ряд авторов выявили при БОД повышение концентрации эстрогенов и считают, что гиперэстрогемия имеет определенное значение в происхождении бронхоспазма [31, 38]. Другие исследователи отметили, что уровень эстрадиола в крови не изменяется. Трудно себе представить решение проблемы гормональной регуляции без глубокого изучения механизма действия гормонов. Согласно мнению K. Anderson et al. [62], гормоны являются сигнальными молекулами, которые несут определенную информацию. Клетки получают эту информацию через специфические внутриклеточные рецепторы и реализуют ее в соответствующем ответе. В указанном контексте гормоны и их рецепторы образуют единую гормональную систему, в которой они взаимодействуют определенным образом. В обобщенном представлении механизм действия СГ включает их связывание с молекулами в цитоплазматических рецепторах с последующими изменениями, активацией и транслокацией стероидрецепторного комплекса в ядре. В последнем происходит взаимодействие комплекса с генетическим материалом, которое приводит к сопутствующим биохимическим реакциям и в конечном итоге к специфическому физиологическому эффекту [28, 64, 82, 87].

Большой интерес к изучению обмена микроэлементов объясняется высокой биологической активностью их во многих биохимических процессах в организме. В настоящее время показано, что более чем 200 ферментов имеют в своем составе микроэлементы. Среди таких микроэлементов в организме человека одним из наиболее важных и незаменимых являются цинк и медь.

Медь входит в состав металлопротеидов, регулирующих окислительно-восстановительные реакции клеточного дыхания, усвоение молекулярного азота. При дефиците меди отмечаются нейтропения и гипохромная анемия, замедление роста, сосудистые расстройства, депигментация кожи и волос, аномалии образования костей, дефекты соединительной ткани [65, 83].

Цинк является элементом, который составляет интегральную часть многих металлоэнзимов, и необходимым фактором для активации других биокатализаторов. Цинк необходим для синтеза ДНК, РНК, жизненно важных белков [61, 76], стимулирует процессы регенерации [96], активизирует действие АКТГ, усиливает активность гонадотропного гормона [69, 71]. Дефицит цинка проявляется нарушением роста, потерей аппетита и массы тела, нарушением функции половых желез и др. [20, 21, 42]. Доказано, что продолжительное употребление пищи, лишенной цинка, приводит к гибели животных [75].

Имеющиеся сведения о нарушении микроэлементного гомеостаза при БОД касаются, в основном, частных вопросов содержания отдельных микроэлементов в сыворотке и цельной крови в зависимости от клинических проявлений болезни и эти сведения крайне противоречивы. Так, И. Д. Се-

манькиев [46] изучал содержание меди, цинка и железа в крови при пылевых бронхитах и пневмоконкозидах и установил достоверное повышение концентрации меди и снижение цинка, уровень железа при этом не отличался от нормы. Аналогичные отклонения содержания микроэлементов были получены и другими авторами при ХБ, БА, диссеминированных процессах в легких [14, 17, 18, 51, 53].

При изучении содержания микроэлементов в мокроте Г. В. Трубников [56] показал, что одной из причин дефицита микроэлементов в организме является их потеря с мокротой.

Изучение обмена микроэлементов в организме больных при различных патогенетических формах гипоксии показало повышение активности металлоэнзимов не только в крови, но и в тканях, что, в свою очередь, может вызвать компенсаторное увеличение содержания некоторых микроэлементов, так как они входят в состав этих энзимов и, кроме того, являясь неспецифическими активаторами ферментов [35, 57]. При гипоксии также повышается насыщенность эритроцитов микроэлементами за счет их перераспределения в организме [10]. В целом результаты цитируемых работ раскрывают факты участия легких в метаболизме ГЛК, половых гормонов, наличие их рецепторов в ткани легких и активное участие легких в обмене микроэлементов. Одновременное изучение СГ и микроэлементов необходимо потому, что установлена тесная взаимосвязь микроэлементов с ГЛК и половыми гормонами [70, 104].

В собственных исследованиях авторов [50—54] использованы клинические наблюдения 168 больных БОД в фазе обострения воспалительного процесса: хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) — 46 (32 — мужчины, 14 — женщины); хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) — 32 (24 — мужчины, 8 — женщины); ХОБ, осложненным хроническим легочным сердцем (ХЛС) — 32 (22 — мужчины, 10 — женщины); нагноительными заболеваниями легких (хронические абсцессы и бронхоэктазы) — 16 (все — мужчины); инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (ИЗБА) — 42 (26 — мужчин, 16 — женщин). Возраст больных 23—60 лет. Контрольную группу составили практически здоровые мужчины (26) и женщины (12) аналогичного возраста.

Все женщины были в периоде менопаузы; возраст 45—60 лет. Содержание СГ изучали радиоиммунным методом, а уровень микроэлементов — методом атомно-абсорбционной спектроскопии.

При одновременном исследовании СГ и микроэлементов при указанных формах БОД у мужчин и женщин, больных ХНБ, достоверного изменения в содержании тестостерона по сравнению с нормой (мужчины $19,1 \pm 0,61$, женщины $2,05 \pm 0,08$ нмоль/л) не выявлено, а при ХОБ, ХОБ, осложненным ХЛС, нагноительных заболеваниях легких и ИЗБА как у мужчин ($13,2 \pm 0,96$; $10,5 \pm 0,91$; $11,6 \pm 1,15$; $9,02 \pm 0,96$ нмоль/л соответственно), так и у женщин ($1,12 \pm 0,14$; $1,07 \pm 0,16$; $0,98 \pm 0,11$ нмоль/л соответственно) наблюдалось достоверное снижение тестостерона. Содержание эстрадиола в сыворотке крови мужчин и женщин при ХНБ также достоверно не отличалось от нормы (мужчины $0,113 \pm 0,09$; женщины $0,113 \pm 0,013$ нмоль/л); в остальных группах больных концентрация эстрадиола у мужчин ($0,258 \pm 0,017$; $0,262 \pm 0,018$; $0,187 \pm 0,023$ и $0,187 \pm 0,037$ нмоль/л соответственно) и женщин ($0,268 \pm 0,033$; $0,276 \pm 0,032$ и $0,187 \pm 0,037$ нмоль/л соответственно) была достоверно выше, по сравнению с нормой. Уровень кортизола у больных ХНБ и ХОБ достоверно не изменялся по сравнению с нормой (у мужчин $194,3 \pm 9,44$; у женщин $215,7 \pm 11,2$ нмоль/л). При ХОБ, осложненным ХЛС, нагноительных заболеваниях легких и ИЗБА установлено снижение уровня кортизола у мужчин ($134,6 \pm 13,6$; $137,6 \pm 10,9$; $123,9 \pm 9,61$ нмоль/л) и женщин ($145,9 \pm 23,2$; $132,4 \pm 13,9$ нмоль/л соответственно).

Анализируя концентрации тестостерона и кортизола в периферической крови, можно было отметить четкую тенденцию к снижению уровня этих гормонов по мере нарастания тяжести патологического процесса (обструкция, легочно-сердечная недостаточность и др.). Соответственно этому наблюдалось повышение содержания эстрадиола.

При изучении половой функции анкетным способом у мужчин, больных ХОБ; ХОБ, осложненным ХЛС, и ИЗБА, от-

мечено достоверное снижение половой функции ($26,3 \pm 0,9$; $15,4 \pm 1,2$ и $19,4 \pm 1,1$ балла соответственно). У здоровых она равнялась $35,3 \pm 0,8$ балла.

Результаты исследования микроэлементов показали, что содержание железа при вышеуказанных формах БОД достоверно не отличалось от показателей контрольной группы (6541 ± 325 мкмоль/л). У больных ХНБ содержание цинка и меди было близко к величинам, встречающимся у здоровых людей ($122,6 \pm 5,95$ и $19,8 \pm 1,96$ мкмоль/л). В остальных группах больных ХОБ; ХОБ, осложненным ХЛС, нагноительными заболеваниями легких и ИЗБА концентрация цинка была снижена ($94,6 \pm 3,90$; $106,8 \pm 5,20$; $100,7 \pm 5,91$ и $100,3 \pm 4,44$ мкмоль/л соответственно), а содержание меди увеличено ($40,9 \pm 2,36$; $36,4 \pm 1,89$; $34,6 \pm 3,75$; $43,8 \pm 3,22$ мкмоль/л соответственно) по сравнению с контролем. Необходимо отметить, что хотя направленность сдвигов в уровне микроэлементов для всех групп больных БОД была однотипной, в количественном отношении имелись некоторые отличия. Коэффициент цинк/медь был заметно уменьшен при всех формах БОД, но наиболее низким оказался при ХОБ и нагноительных заболеваниях легких.

Сопоставляя отклонения в содержании СГ и микроэлементов в крови с некоторыми клиническими показателями, мы обнаружили прямую зависимость между тяжестью заболевания и увеличенным содержанием эстрадиола и меди в крови и обратную зависимость между тяжестью заболевания и интенсивностью снижения содержания тестостерона, кортизола и цинка в крови. При проведении корреляционного анализа у больных БОД выявлена связь между содержанием тестостерона и цинка, эстрадиола и меди, цинка и меди (обратная связь).

В конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) и мокроте здоровых и больных БОД впервые установлено наличие всех изученных микроэлементов. Уровень железа, цинка и меди в КВВВ здоровых людей составил — $223,9 \pm 43,1$; $16,2 \pm 1,84$ и $7,87 \pm 0,79$ мкмоль/л соответственно. У больных ХОБ выявлено достоверное повышение уровня цинка ($28,3 \pm 3,11$ мкмоль/л) и снижение меди ($4,88 \pm 0,94$ мкмоль/л). Уровень железа достоверно не отличался от нормы.

При изучении мокроты больных ХОБ также были обнаружены в ней все исследованные микроэлементы. В суточном количестве мокроты при поступлении больных в клинику обнаружено $531,4 \pm 33,7$ мкг железа, $87,2 \pm 10,5$ мкг цинка и $25,1 \pm 3,47$ мкг меди. Факты выявления микроэлементов в мокроте и КВВВ свидетельствуют о том, что снижение уровня цинка и повышение меди в крови обусловлены, по-видимому, значительной потерей цинка больными БОД с КВВВ и мокротой и уменьшением концентрации меди в КВВВ и мокроте.

Всем этим больным проводилось соответствующее лечение и перед выпиской из клиники были повторно исследованы вышеуказанные показатели. Результаты показали, что после общепринятого симптоматического лечения содержание СГ и микроэлементов в крови не доходило до нормального уровня, хотя отмечена некоторая тенденция в сторону нормализации.

С целью изучения роли СГ и микроэлементов в патогенезе БОД и обоснования коррекции их уровня в крови с применением СГ и микроэлементов нами были изучены: содержание СГ в плазме крови и их рецепторов в ткани легких; содержание железа, цинка и меди в плазме и форменных элементах крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и во внутренних органах при экспериментальном воспалительном процессе в бронхах и фиброзирующем процессе в легких. При этом были выявлены существенные изменения в содержании СГ в крови, их рецепторов в цитозоле легких и микроэлементов в крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и внутренних органах [53].

На основании приведенных клинических, экспериментальных и литературных данных следует полагать, что при развитии воспалительных и деструктивных процессов в пораженных участках легких происходит накопление цинка, поступающего из депо и крови. Это является целесообразной реакцией организма, направленной на защиту цитоплазматических мембран и бронхолегочной системы. Известно, что данный микроэлемент — один из основных компонентов цитоплаз-

матических мембран и не может быть заменен другими микроэлементами. Также известно, что между содержанием цинка и меди в организме имеется обратная связь [19, 22]. На основании сказанного можно предположить, что в пораженных участках легочной ткани количество меди уменьшается, а цинка увеличивается. В дальнейшем вследствие повышения проницаемости эпителия бронхов возрастает экскреция цинка, что приводит к внутриклеточному и внеклеточному его дефициту, а также обеднению цинком жизненно важных органов.

Известно, что при дефиците цинка в организме резко снижается активность многих цинкзависимых ферментов — энзимов, карбоангидразы, щелочной фосфатазы, пирогосфатазы, лецитиназы, РНК- и ДНК-полимеразы и др. [104]. Снижение активности указанных ферментов, в свою очередь, приводит к нарушению нормальной последовательности ферментативных реакций превращения основного вещества синтеза СГ — прегненолона в кортизол и тестостерон. Нарушение функциональной активности надпочечников и половых желез ведет к прогрессированию патологического процесса в легких.

В литературе хорошо представлены различные аспекты применения андрогенов, в частности механизм действия тестостерона на органном, клеточном и субклеточном уровнях [26, 33, 91]. Под влиянием андрогенов усиливается биосинтез РНК, ряда ферментов [43, 81]. Экзогенно вводимый тестостерон, кроме указанного действия, ускоряет образование гликогена [32] и обмен катехоламинов [60], что приводит к увеличению ЖЕЛ [49, 80]. Введение тестостерон-пропионата (ТП) стимулирует функциональную активность коры надпочечников у крыс, почти в два раза увеличивая уровень кортикостерона в крови [12].

В последнее время рядом авторов при назначении синтетических андрогенов при БА отмечен положительный лечебный эффект [5]; для лечения больных предложен сустанон-250 по 2,0 мл с интервалом 1—2 недели, всего 3—5 инъекций. Другие авторы больным с дисгормональной формой БА, получавшим ГЛК, рекомендовали принимать сустанон-250 по 1,0 мл один раз в месяц. При этом улучшалось общее состояние больных, приступы удушья становились реже, несколько снижалась поддерживающая доза ГЛК, сокращалось число ингаляций симпатомиметиков; осложнений от такого лечения не было [3, 59]. При лечении больных БОД используется также прогестерон в дозе 2,0 мл 2% раствора в течение 2 недель [39]. После такого лечения у больных улучшалось общее состояние, уменьшалось количество хрипов в легких, исчезала одышка, улучшились показатели вентиляции легких, газовый состав крови, снижалось давление в легочной артерии. Отрицательным эффектом такого лечения являлось то, что прогестерон, будучи антиандрогеном, уменьшал уровень плазменного тестостерона и сперматогенез у мужчин [74, 85].

Наши данные показали, что применение ТП при экспериментальном воспалительном процессе в бронхах, наряду с нормализацией уровня тестостерона в крови и рецепторов ГЛК, андрогенов, эстрогенов, частично приводит к нормализации микроэлементов в крови и органах. Применение ТП при фиброзирующем процессе в легких способствует прибавлению массы тела животных, замедлению развивающейся гипертрофии правого желудочка сердца, увеличению выживаемости животных. Одновременно это способствовало нормализации уровней кортикостерона в крови и рецепторов к андрогенам в ткани легких. Наряду с этим отмечалась тенденция в сторону нормализации тестостерона в крови и содержания рецепторов к ГЛК в цитозоле легких [54].

Из приведенных данных можно сделать заключение, что традиционное медикаментозное лечение больных БОД не оказывает существенного влияния на показатели гомеостаза СГ. Использование авторами [51, 54] ТП в комплексе лечения мужчин, больных ХОБ, в фазе обострения (1% раствор 1,0 мл ежедневно в течение 20 дней), наряду с улучшением общего состояния, дало прибавление массы тела от 1 до 2 кг, сравнительно быстрее (чем без ТП) уменьшились одышка при физической нагрузке, кашель с мокротой. Одновременно нормализовалось содержание тестостерона ($18,8 \pm$

$\pm 0,87$ нмоль/л) и снизилось содержание эстрадиола ($0,139 \pm \pm 0,11$ нмоль/л) в крови, показатели которых уже не отличались от таковых в контрольной группе. Наряду с этим, наблюдалась тенденция в сторону нормализации цинка и меди, уровень которых, однако, отличался от соответствующих показателей в контрольной группе.

Для восполнения дефицита цинка в организме авторы [23, 25, 92, 97] рекомендуют полноценную по содержанию микроэлементов диету, а также применение солей цинка (сульфат цинка, уксуснокислый цинк, окись цинка и др.), так как одна диета не может возместить недостаток этого микроэлемента. Так, при цинкдефицитном состоянии, которое проявлялось задержкой роста и гипогонадизмом, назначение сульфата цинка по 90—120 мг в день оказывалось весьма эффективным. При применении препаратов цинка отмечено двукратное ускорение заживления ран, эпителизации хронических язв на конечностях, пролежней, ускорение заживления язвы желудка (цит. по В. М. Карлинскому; 23].

В связи с тем, что включение ТП в комплекс лечения больных ХОБ не привело к нормализации уровня микроэлементов в крови, в группе мужчин, больных ХОБ, в фазе обострения болезни мы дополнительно назначали 0,25% раствор цинка сульфата по 1 стол. ложке 3 раза в день в течение месяца. После такого лечения больных отмечена тенденция к нормализации уровня цинка и меди в плазме крови ($17,1 \pm \pm 0,87$; $13,6 \pm 1,46$ мкмоль/л соответственно) и форменных элементов крови ($162,3 \pm 4,18$; $17,0 \pm 2,36$ мкмоль/л соответственно). У этих же больных наблюдалась тенденция к нормализации уровня содержания тестостерона ($15,8 \pm \pm 0,79$ мкмоль/л) и эстрадиола ($0,201 \pm 0,039$ мкмоль/л) в крови. Эти факты свидетельствуют о том, что восполнение дефицита цинка в крови стимулирует функцию желез внутренней секреции.

Еще более эффективным оказалось одновременное назначение в комплексе лекарственной терапии больных ХОБ ТП (по 1 мл ежедневно в течение 30 дней) и цинка сульфата (0,25% раствор по 1 стол. ложке 3 раза в день в течение месяца). Указанное назначение оправдано тем, что в период обострения ХОБ отмечено наиболее выраженное подавление функции надпочечников и половых желез и дисбаланс в содержании меди и цинка (см. выше). После такого лечения происходила нормализация уровня тестостерона ($19,2 \pm \pm 0,96$ нмоль/л), эстрадиола ($0,121 \pm 0,010$ нмоль/л), цинка и меди ($17,3 \pm 1,21$ и $12,0 \pm 1,13$ нмоль/л) в плазме и форменных элементах крови ($160,8 \pm 5,50$ нмоль/л и $14,5 \pm 1,14$ нмоль/л соответственно). Одновременно у больных имела место положительная динамика клинических симптомов болезни: увеличилась масса тела на 1—2 кг, уменьшилась одышка при физической нагрузке, быстрее (по сравнению с контрольной группой с общепринятым симптоматическим лечением) и лучше отделялась мокрота, быстрее проходил кашель.

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно сделать заключение о том, что нарушение гомеостаза СГ и микроэлементов имеет значение в патогенезе БОД. Между СГ и микроэлементами существует определенная взаимосвязь. Параллельно с увеличением отклонения от нормы уровня СГ и микроэлементов нарастает тяжесть патологического процесса. Коррекция гормонального и микроэлементного гомеостаза нормализует показатели СГ и микроэлементов и значительно улучшает общее состояние больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцин А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека. — М., 1991.
2. Алексеев В. Г., Герасимов Г. М. // Клин. мед. — 1979. — № 1. — С. 57—59.
3. Алексеев В. Г., Герасимов В. Г., Вишневская С. Г. // Тер. арх. — 1983. — № 3. — С. 20—22.
4. Алексеев В. Г., Герасимов В. Г., Печатников Л. М. и др. // Клин. мед. — 1983. — № 3. — С. 69—73.
5. Алексеев В. Г., Тихомиров Е. С., Воронина И. А. и др. // Вопросы региональной тактики лечения при заболеваниях и повреждениях. — М., 1984. — С. 281—284.

6. Алешин Б. В. Руководство по эндокринологии.— М., 1983.— С. 27—31.
7. Андрищенко О. М., Краснова Л. И. // Клин. мед.— 1982.— № 11.— С. 43—45.
8. Ахундов С. Н., Торицына Л. К. // Азербайджан. мед. журн.— 1985.— № 6.— С. 16—19.
9. Бабишев В. И., Самсонова В. М. // Успехи соврем. биол.— 1983.— Т. 95, № 2.— С. 281—292.
10. Бала Ю. И., Лефищ В. М. // Микроэлементы в клинике внутренних болезней.— Воронеж, 1973.— С. 139.
11. Балаболкин М. И. // Клин. мед.— 1987.— № 3.— С. 17—24.
12. Бекиров М., Чехранова М. К., Крехова М. А. // Пробл. эндокринологии.— 1971.— № 4.— С. 97—100.
13. Бухвалова С. В., Шапошников А. М., Шабуневич Л. И. // Анестезиологическое обеспечение операций на легких.— Л., 1981.— С. 59—62.
14. Вахрушева Т. А. // Педиатрия.— 1976.— № 11.— С. 33—34.
15. Выдыборец С. В., Лебедева Э. Я., Тищенко Л. М. // Врач. дело.— 1988.— № 6.— С. 49—51.
16. Гембицкий Е. В., Алексеев В. Г., Печатников Л. М., Герасимов Г. М. // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С. 16—19.
17. Герасименко Н. И. // Микроэлементы в медицине.— Ивано-Франковск, 1969.— С. 428—429.
18. Герасименко Н. И. // Микроэлементы в медицине.— Киев, 1972.— Вып. 3.— С. 41—45.
19. Голощапов О. А., Прибылова Н. Н. // Тер. арх.— 1972.— № 12.— С. 87—90.
20. Друждж М., Гминский Я., Марек Т. // Новости фармац. и мед.— 1988.— № 2.— С. 51—55.
21. Жаворонков А. А. // Арх. пат.— 1983.— № 9.— С. 77—90.
22. Жуйкова В. С., Тодоруева М. С. // Акуш. и гин.— 1971.— № 3.— С. 70—72.
23. Карлинский В. М. // Вопр. питания.— 1980.— № 1.— С. 10—19.
24. Клегг П., Клегг А. Гормоны, клетки, организм.— М., 1971.
25. Козлов В. А., Цырлова И. Г. // Физиология иммунного гомеостаза.— Ростов н/Д., 1977.— С. 18—19.
26. Комиссаренко В. П., Минченко А. Г., Тронько Н. Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов.— Киев, 1986.
27. Красновская Н. А. // Пробл. эндокринологии.— 1974.— № 2.— С. 53—58.
28. Крылов А. И., Бородин В. А., Рогозкин В. А. // Журн. аналит. химии.— 1985.— Т. 40, № 12.— С. 2235—2239.
29. Кулаков Ю. А. // Тер. арх.— 1976.— № 2.— С. 105—106.
30. Ландышев Ю. С., Мищук В. П. // Там же.— 1986.— № 4.— С. 60—62.
31. Ландышев Ю. С., Третьякова Н. А., Барсукова Л. М., Маслова Л. М. // Сов. мед.— 1986.— № 4.— С. 83—84.
32. Мильман Л. Я. Импотенция.— Л., 1972.
33. Минченко А. Г., Тронько Н. Д. // Физиол. журн. СССР.— № 8.— С. 717—729.
34. Осычнюк В. И., Недич Р. А. // Тер. арх.— 1976.— № 2.— С. 50—58.
35. Попов И. П. // Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии и гипертермии.— М., 1981.— Т. 2.— С. 93.
36. Португалов В. В., Каплинский А. С., Дурнова Г. И. // Арх. пат.— 1986.— № 9.— С. 39—44.
37. Прибылова Н. Н. Легочная гипертензия и стероидные гормоны, биогенные амины при хронических неспецифических заболеваниях органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1981.
38. Прибылова Н. Н. // Сов. мед.— 1984.— № 2.— С. 32—37.
39. Прибылова Н. Н., Голощапов О. А., Порыгина Е. Н. // Тер. арх.— 1984.— № 9.— С. 94—97.
40. Протасова Т. И. Гормональная регуляция активности ферментов.— М., 1975.
41. Пыцкий В. И. // Тер. арх.— 1980.— № 5.— С. 146—149.
42. Радбиль О. С. // Вопр. питания.— 1981.— № 6.— С. 10—15.
43. Розен В. Б. Основы эндокринологии.— М., 1980.
44. Руководство по пульмонологии / Под ред. Н. В. Путова, Г. Б. Федосеева.— Л., 1984.
45. Савченко О. Н. // Физиология эндокринной системы.— Л., 1979.— С. 341—395.
46. Семанькив Н. Л. // Врач. дело.— 1971.— № 3.— С. 133—134.
47. Смирнов А. Н. // Пробл. эндокринологии.— 1978.— № 6.— С. 98—100.
48. Старкова Н. Т. Основы клинической андрологии.— М., 1973.
49. Старкова Н. Т., Мирабидзе М. Л. // Пробл. эндокринологии.— 1972.— № 4.— С. 19—20.
50. Таджиев Ф. С., Ашрапов Х. А., Кокосов А. Н. Нереспираторные функции легких.— Л., 1988.— С. 43—46.
51. Таджиев Ф. С., Кокосов А. Н., Рустамов Б. Р. и др. // Пробл. туб.— 1988.— № 8.— С. 51—53.
52. Таджиев Ф. С., Кокосов А. Н., Ашрапов Х. А. // Пульмонология.— Киев, 1989.— Вып. 9.— С. 45—47.
53. Таджиев Ф. С., Александрова Н. И., Паничев Н. А. // Всесоюзное науч. о-во терапевтов. Правление. Пленум.: Тезисы докладов.— Фрунзе, 1989.— С. 148—149.
54. Таджиев Ф. С. Стероидные гормоны и микроэлементы при болезнях органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1990.
55. Тронько Н. Д. // Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии.— Киев, 1982.— С. 84—84.
56. Трубников Г. В. Микроэлементы при опухолевых и воспалительных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Омск, 1973.
57. Устинова М. И., Сабурова А. М. // Клинические проблемы высокогорья.— Душанбе, 1974.— С. 283—285.
58. Федосеев Г. Б., Лаврова Т. В., Жихарев С. С. // Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Под ред. Г. Б. Федосеева, А. Т. Жиронкина.— Л., 1984.— С. 228—239.
59. Федосеев Г. Б., Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. Диагностика клиничко-патогенетических вариантов. Лечение: Метод. рекомендации для врачей.— Л., 1986.
60. Шерстюк Р. М., Новикува Н. В. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии.— Харьков, 1979.— Вып. 1.— С. 3—23.
61. Школьник М. Я. // Успехи соврем. биол.— 1969.— Т. 67, № 1.— С. 3—23.
62. Andersen K. E., Kaapas A., Gonney A. U. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 1984.— Vol. 59, N 1.— P. 103—107.
63. Ballard P., Dowglas W. H. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1977.— Vol. 115, N 4.— Pt 2.— P. 274—276.
64. Bechet D. // Reprod. Nutr. Develop.— 1986.— Vol. 26, N 5.— P. 1025—1055.
66. Catt K. J., Barkal A. J., Davies T. F. et al. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 107, N 1.— P. 17—25.
66. Catt K. J., Barkal A. J., Davies T. F. et al. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 197, N 1.— P. 17—25.
67. Clouton R. W. // Clin. Endocrinol.— 1983.— Vol. 12, N 1.— P. 175—189.
68. Feigelson P., Delap L., Chen G. L. et al. // Cell. Nucleus.— 1979.— Vol. 7, N 4.— P. 229—257.
69. Fisher G. // Sci. Total. Environ.— 1975.— Vol. 4, N 4.— P. 373—412.
70. Fodor L., Anhefeld F. W., Faselcas A. T. // Infusionstherapie.— 1975.— Vol. 2, N 3.— P. 210—213.
71. Follis R. H. // The Pathology of Zinc Deficiency / Ed. A. S. Prasad.— Springfield, 1966.— P. 129—141.
72. Fraysar R., Rennie J. D., Gray G. N. et al. // J. Appl. Physiol.— 1975.— Vol. 38, N 4.— P. 636—648.
73. Frey W., Wettstein M., Craddock C. G. // Blood.— 1970.— Vol. 35.— P. 237—271.

74. Frick J., Bartsch G., Marberger H. // J. Reprod. Fertil.— 1976.— Vol. 24, Suppl.— P. 35—47.
75. Frammer D. J. // Med. J. Aust.— 1975.— Vol. 2, N 21.— P. 793—796.
76. Cirous E. L., Durieux M., Schechter P. I. // Bioinorg. Chem.— 1976.— Vol. 5, N 3.— P. 211—218.
77. Gluck J. C., Gluck P. // Ann. Allergy.— 1976.— Vol. 37, N 3.— P. 164—168.
78. Gonn D. J., Cryer G. L. Brain-Putuitary-Adrenal Interrelations-hips / Ed. A. Brudish, E. J. Redgate.— Basel, 1973.— P. 197—223.
79. Gustafson J. A., Skett P. // Acta Biol. Med. Germ.— 1979.— Bd 38, N 2—3.— S. 307—320.
80. Hutchinson J. // Proc. Aust. Physiol. Pharmacol. Soc.— 1978.— Vol. 9, N 2.— P. 197.
81. Kadohama W., Petrow V., Lack L., Sandberg A. A. // J. Steroid. Biochem.— 1983.— Vol. 18, N 5.— P. 551—558.
82. Katzenellenbogen B. S. // Ann. Rev. Physiol.— 1980.— Vol. 42.— P. 17—35.
83. Kay R. G. // J. Hum. Nutr.— 1981.— Vol. 35, N 1.— P. 25—36.
84. Karo P. O., Pulkinen M. O. // Eur. J. Pediatr.— 1979.— Vol. 132, N 1.— P. 7—10.
85. Kumar T. C., Schgal A., David G. F. et al. // Biol. Reprod.— 1980.— Vol. 22, N 4.— P. 935—940.
86. Lungarella G., Tonsi L. // Lung.— 1983.— Vol. 161, N 3.— P. 147—156.
87. Martin C. R., Endocrine Physiology.— New York, 1985.— P. 139.
88. Milewich L., Kaimal V., Toews G. B. // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 1983.— Vol. 56, N 5.— P. 320—324.
89. Milewich L., Bayheri A., Shaw C. B., Johnson A. F. // Ibid.— 1985.— Vol. 60, N 2.— P. 244—250.
90. Morichige W. K., Ulltake C. N. // Endocrinology.— 1978.— Vol. 102, N 6.— P. 1827—1836.
91. Mulder E., Vrij A. A. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1983.— Vol. 114, N 3.— P. 1147—1153.
92. Murphy B. P., Pearson E. // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 1978.— Vol. 47, N 2.— P. 242—248.
93. Olivieri D., Cantatore D., Borgia G. et al. // Arch. Monaldi.— 1980.— Vol. 35, N 5—6.— P. 265—271.
94. Olson T. B. // J. Anim. Sci.— 1979.— Vol. 49, N 1.— P. 225—238.
95. Pant K., Biswas S. K., Chawla K. et al. // Indian J. Chest Dis.— 1987.— Vol. 29.— P. 144—149.
96. Pattison S. E., Cousins R. J. // Fed. Proc.— 1986.— Vol. 45, N 12.— P. 2805—2809.
97. Sandstard H. H. // Am. J. Clin. Nutr.— 1973.— Vol. 26, N 11.— P. 1250—1260.
98. Semple P. O., Brostall G. H., Watson N. S., Hume K. // Clin. Sci.— 1980.— Vol. 58, N 1.— P. 105—106.
99. Semple P. R., Brown T. M., Brastall G. H., Semple C. G. // Chest.— 1983.— Vol. 63, N 3.— P. 587—588.
100. Semple P. D., Watson W. S., Brastall G. H., Hume R. // Thorax.— 1983.— Vol. 38, N 1.— P. 45—49.
101. Stein M., Tarabeini A. T. Metabolic Effects of Gonadal Hormones on Contraceptive Steroids.— New York, 1969.— P. 391.
102. Thompson E. B., Lippman M. E. // Metabolism.— 1974.— Vol. 23, N 2.— P. 159—202.
103. Timms R. M. // Chest.— 1982.— Vol. 81, N 4.— P. 398—400.
104. Turk D. B. // Fed. Proc.— 1977.— Vol. 36.— P. 1100—1110.
105. VanCampeu D., House W. A. // J. Nutr.— 1974.— Vol. 104.— P. 84—89.
106. Young D. J. // Reprod. Fertil.— 1970.— Vol. 23.— P. 541—542.

Поступила 01.04.91.

Хроника. Информация

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. К. м. н. А. М. Щегольков, проф. Л. М. Клячкин, проф. В. В. Булавин, С. Л. Шурпик, С. А. Нечипорук, А. Н. Костин. **Реабилитация больных с сочетанной кардиореспираторной патологией.**

2. Проф. В. Н. Яковлев, С. Л. Шурпик, В. К. Дуганов, В. П. Ярошенко. **Демонстрация случаев лечения деструктивных пневмоний с использованием нового эндобронхиального метода.**

В докладе А. М. Щеголькова и соавт. изложены результаты обследований 220 больных с сочетанной кардиореспираторной патологией, представленной ишемической болезнью сердца (ИБС) и хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). Сопутствующие ХНЗЛ выявлены у 28,8 % больных ИБС, поступающих на этапы медицинской реабилитации. Сочетание ИБС и ХНЗЛ у одного больного создает своеобразный «синдром взаимного отягощения», характеризующийся существенным (по сравнению с контролем — больными с «чистыми» формами ИБС и ХНЗЛ) снижением показателей функции внешнего дыхания и гемодинамики.

Программа реабилитации больных с сочетанной кардиореспираторной патологией включала дозированную аэротерапию, лечебную ходьбу и плавание в бассейне, лечебную гимнастику для коррекции obstructивных и рестриктивных нарушений вентиляции, углекислые и радоновые ванны, респираторные тренировки с экспираторным сопротивлением с помощью тренажера РИД-2, электростимуляцию диафрагмы. В результате выполнения программы реабилитации улучшение достигнуто у 79—82 % больных, преимущественно за счет купирования гипервентиляции, obstructии бронхов, экспираторного коллапса мелких бронхов, тренировки кардиореспи-

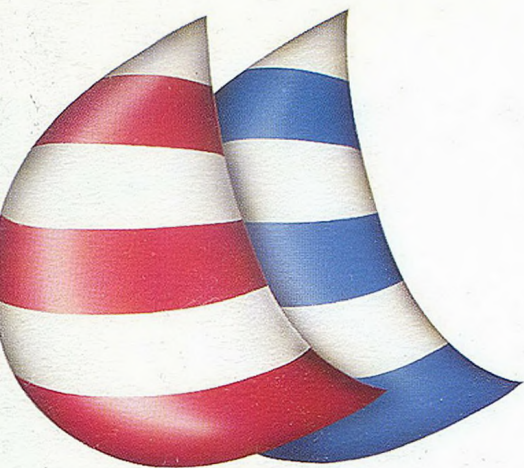
раторной системы, уменьшения дыхательной и сердечной недостаточности. Достигнутые положительные результаты реабилитации оказались достаточно стабильными.

В сообщении проф. В. Н. Яковлева и соавт. приведены результаты лечения и обследования 3 больных деструктивными пневмониями с применением нового эндобронхиального метода: эндобронхиальное введение лейкоцитарной массы в полость деструкции с последующим низкоинтенсивным лазерным облучением. У данной категории больных применение нового метода эффективнее традиционных методов лечения, что выражается в положительной динамике клинических и рентгенологических показателей. Закрытие полостей деструкции на реабилитационном этапе достигнуто в течение 10—30 суток.

При острой деструктивной пневмонии эндобронхиальное введение лейкоцитарной массы и лазерное облучение в комплексе лечебных мероприятий благоприятно влияет на капиллярный кровоток в зоне воспаления, реологию крови, дает иммунокорректирующий и иммуностимулирующий эффекты, способствует более быстрому рассасыванию очага воспаления и закрытию полостей деструкции.

Отличительными особенностями данного метода является отсутствие побочных эффектов, высокая эффективность.

Заключение проф. Л. М. Клячкина. Мы заслушали два доклада, которые объединяет реабилитационная направленность. В одном случае — восстановительное лечение сочетанной кардиореспираторной патологии, в другом — медицинская реабилитация больных с остаточным полостным синдромом после абсцессов легких. Развитие реабилитационного направления — одно из насущных задач современной пульмонологии. Заслушанные доклады вносят серьезный вклад в развитие этой проблемы.



Беродуал®

ФЕНОТЕРОЛ + ИПРАТРОПИУМ

Беродуал

функциональный синергизм бета- симпатомиметиков и холинолитиков

- немедленный, интенсивный и длительный спазмолитический эффект
- локальное действие без системных побочных эффектов
- отсутствие опасности передозировки ввиду небольшой дозы симпатомиметика
- возможность использования как при купировании приступов, так и при длительной терапии, благодаря двойному принципу действия
- улучшение показателей функции внешнего дыхания при длительном лечении

Беродуал

функциональный синергизм бета- симпатомиметиков и холинолитиков для лечения:

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

Дозировка

Взрослые и дети школьного возраста:

Профилактика, периодическое лечение и длительное лечение: несколько раз в день вдыхать по 1 - 2 дозы аэрозоля, средняя суточная доза 3 раза по 1 - 2 дозе аэрозоля.

При приступе удушья 2 дозы аэрозоля, в случае необходимости через 5 минут еще 2 дозы аэрозоля.

Следующую ингаляцию нужно проводить не раньше, чем через 2 часа.

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль по 15 мл с мундштуком (300 доз аэрозоля)

**Boehringer
Ingelheim**



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

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



Дитек®

ФЕНОТЕРОЛ + ДИНАТРИЙХРОМОГЛИКАТ

обладает бронхолитическим противовоспалительным и антиаллергическим действием

синергизм отдельных компонентов позволяет проводить эффективную профилактику и терапию бронхиальной астмы

для пациента это означает

- улучшенное защитное действие
- хорошая переносимость при надежном бронхолитическом действии
- широкие возможности для применения с повышенной надежностью приема дозы
- надежная и рациональная ингаляционная терапия
- ввод терапии и длительная терапия

Дозировка

Для детей с 6 лет и для взрослых существуют следующие рекомендации по дозировке:

Профилактическое и длительное лечение 4 раза в день по 2 дозы аэрозоля, равномерно распределяя прием в течение дня (утром, в обед, в полдень, вечером и перед сном).

Целенаправленная профилактика

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

Для детей в возрасте от 4 до 6 лет рекомендуется применять следующие дозы:

4 раза в день по 1 дозе, равномерно распределяя прием в течение дня.

Форма выпуска

Дозированный аэрозоль по 10 мл с мундштуком (200 доз аэрозоля)

**Boehringer
Ingelheim**



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

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