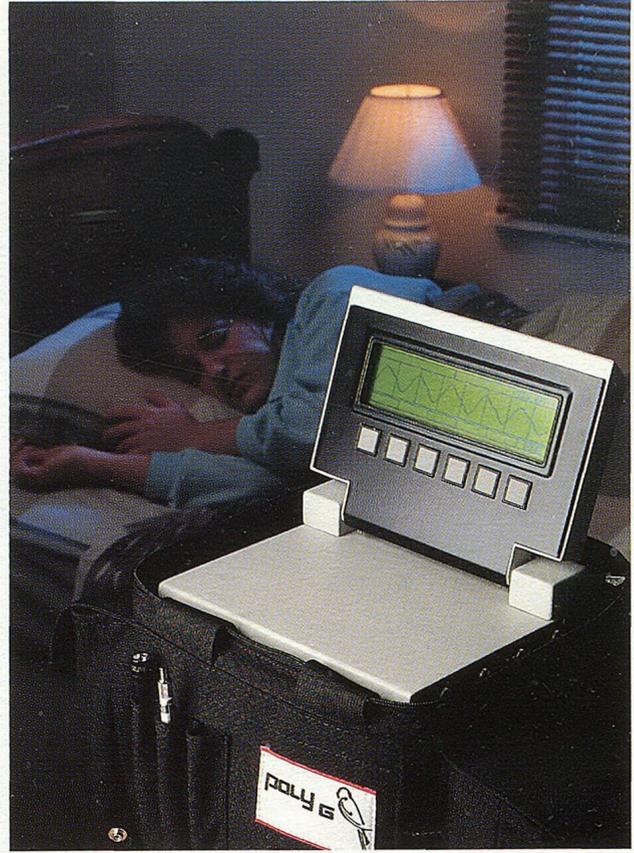


ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'92





Диагностика сна в самом широком охвате.

SleepLab – комплектная лаборатория сна.

SleepLab – система лабораторного диагностирования и терапевтического контроля в случаях нарушения сна у детей и взрослых.

Специальные сенсоры определяют посредством 28-канальных устройств при состоянии сна все необходимые для диагностирования данные, в т.ч. EEG, EOG, EMG, EKG, pH, пульс, дыхательный поток, дыхательное напряжение (Effort) и позиционное состояние тела.

CASS, единственный в своем роде пакет компьютерных программ диагностики сна, анализирует огромный объем данных в течение короткого времени. При нажатии на соответствующую клавишу **SleepLab** выдает окончательное заключение, в котором задокументированы точные данные о состояниях апноэ, пробуждения, аритмии, периодических движений, импотенции, а также стадиях сна, фазах пробуждения, давлении CPAP, показателях оксиметрии и мн. др.

Poly G – переносной записывающий прибор диагностики сна.

Poly G – переносной прибор для

- Апноэ-диаг
- Терапевтич
- CPAP-набл

За новорожденными в реанимационной лаборатории сна в состоянии. Прибор записывает в электронную память кардио-респираторные данные, в т.ч. тонусные движения и носа и давление на точную дифференциальную или автоматическую запись всех данных с аналитическим

20-47983

№ 1 1992

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



1'92

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А. Г. Чучалин — главный редактор
С. А. Булгаков, Б. Т. Величковский, П. П. Горбенко,
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, А. Г. Марачев, В. Е. Ноников,
А. А. Овчинников, С. Н. Орлов, М. И. Перельман,
Г. З. Пискунов, А. А. Приймак,
Д. Г. Солдатов — ответственный секретарь,
П. В. Стручков, Ю. Д. Усенко, Г. Б. Федосеев, 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. (Влади-
восток), ТРУБНИКОВ Г. В. (Барнаул), ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула), ШНИПАС П. А.
(Каунас), ШУЛУТКО М. Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА «ERICH JAEGER» (Германия)

Адрес редакции:

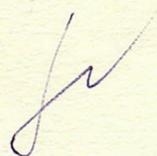
105077, г. Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61,
НИИ Пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала «Пульмонология»

т. 465-83-24

Зав. редакцией *Т. Н. ВАСИЛЕЙСКАЯ*

Госуд. Центр. Медицинская
библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1747983



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная колонка

Передовая статья

Луценко М. Т., Целуйко С. С., Манаков Л. Г., Колосов В. П., Перельман Ю. М. Механизмы влияния атмосферных загрязнений на течение заболеваний легких («ангарская» бронхиальная астма) 6

Шмелев Е. И. Проблема легочных гранулематозов в современной пульмонологии 10

Оригинальные исследования

Чучалин А. Г., Чеглакова Т. А., Шмушкович Б. И. Бета-адренергическая, глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников как механизмы стресса и адаптивной реакции у больных бронхиальной астмой 13

Трофимов В. И. Влияние нарушений глюкокортикоидного гомеостаза на чувствительность и реактивность бронхов на различных этапах развития бронхиальной астмы 17

Романова Л. К., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б., Покровская М. С., Филиппов В. В. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы 20

Франк Г. А., Литвинова Л. В., Вяльцев Н. В. Характеристика экспрессии 8 и 17 типов кератина в различных гистологических формах рака легкого 27

Редчиц И. В., Борисова З. А., Гольденберг Ю. М., Треумова С. И., Бойко Н. Г., Селихова Л. Г., Ильченко В. И. Антиоксидантная обеспеченность и состояние перекисного окисления липидов у больных хроническим бронхитом 32

Макаревич А. Э. Реакции системы гемостаза в ходе прогрессирования хронического бронхита 34

Каминская Г. О., Блонская Г. Ю., Омаров Т. О., Ефимова Л. Н., Ловачева О. В. Участие антиоксидантной системы легочной ткани в формировании клинических особенностей течения туберкулеза легких 39

Гавалов С. М., Соболева М. К., Дерягина Л. П., Сасин А. В. Анемия у реконвалесцентов тяжелой пневмонии: нецелесообразность использования ферропрепаратов 43

Горбенко П. П., Адамова И. В., Зильбер Н. А. Реакция дыхательных путей на ингаляции ультразвуковых аэрозолей дистиллированной воды и изотонического раствора хлорида натрия у больных бронхиальной астмой 46

Бейлина В. Б., Шевелев В. И., Андросов В. В., Вешкина А. И. Роль супрессии фагоцитирующих лейкоцитов респираторного тракта в патогенезе хронического бронхита 49

Лекции

Воеводин А. Ф. ВИЧ-инфекция и пневмоцистная пневмония 52

Самохин П. А. Клинико-морфологические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей и роль ее в патологии органов дыхания 58

Петер фон Гунниус Синдром ночного апноэ 65

Нестеровский Я. И. Состояние и перспективы интеграции физиатрии и пульмонологии 69

Editorial column

Editorial

Lutsenko M. T., Tseluiko S. S., Manakov L. G., Kolossov V. P., Perelman You. M. The mechanisms of atmospheric contamination influence on the course of lung disease ("Angarsk" pneumopathology and bronchospasm).

Shmelyov Ye. I. The problem of lung granulomatosis in modern pulmonology.

Original studies

Chuchalin A. G., Cheglakova T. A., Shmushkovitch B. I. The mechanisms of stress and adaptive response in bronchial asthma.

Trofimov V. I. Impaired glucocorticoid homeostasis and its impact on bronchial sensitivity and reactivity at different stages of bronchial asthma.

Romanova L. K., Ovcharenko S. I., Mladkovskaja T. B., Pokrovskaya M. S., Philippov V. V. Cell reactions in lung in acute bronchial asthma.

Frank G. A., Litvinova L. V., Vyaltsev N. V. Patterns of expression of type 8 and 17 keratins in different histological entities of lung cancer.

Redchits I. V., Borisova Z. A., Goldenberg Yu. M., Treumova S. I., Boiko N. G., Selikhova L. G., Ilchenko V. I., Koblitskaya S. V. Antioxidant sufficiency and state of lipid peroxide oxydation among patients with chronic bronchitis.

Makarevitch A. E. The response of haemostasis in the course of progressing chronic bronchitis.

Kaminskaya G. O., Blonskaya, G. Yu., Omarov T. O., Efimova L. N., Lovatcheva O. V. The involvement of the antioxidant systems of the affected and roentgenologically intact lung tissue in the formation of clinical pattern of pulmonary tuberculosis.

Gavalov S. M., Soboleva M. K., Deryagina L. P., Sashin A. V. Why ferrotherapy in children having recovered from severe pneumonia is of no use and effect.

Gorbenko, P. P., Adamova I. V., Zilber N. A. Airways reaction to inhalations of ultrasonically nebulized wate and saline in asthmatic patients.

Beilina V. B., Shevelyov V. I., Androsov V. V., Veshkina A. I. Suppression of the airways phagocytosing leucocytes in the pathogenesis of chronic bronchitis.

Lectures

Voevodin A. F. HIV infection and pneumocystic pneumonia.

Samokchin P. A. Clinical and morphological pattern of cytomegalovirus infection in children and its role in the respiratory pathology.

Peter von Gunnus. Sleep apnoe.

Nesterovsky Ya. I. The state of the art and the prospects for integration of phtysiatry and pulmonology.

- Белов А. М., Мамян В. З., Костяев Ю. П., Чучалин А. Г. Клинический случай синдрома апноэ во время ночного сна, подтвержденный при полисомнографии 72
- Овчаренко С. И., Романова Л. К., Петухова Н. В., Младковская Т. Б., Тузикова Ю. Б., Филиппов В. В. Трудности диагностики идиопатического гемосидероза в сочетании с туберкулезом легких 76
- Болотов П. А., Сиваков А. Е., Васильев В. Ю., Евгущенко Г. В. Поражение легких при болезни Нимана — Пика 80

Обзоры

- Голуб Н. И. Влияние табакокурения на иммунную и неспецифическую резистентность 83

Некролог

- Памяти проф. О. М. Иванюты 86

Хроника. Информация

- Протокол заседания пульмонологической секции МГНОТ. 87
- Информация Президиума Всероссийского научного общества пульмонологов 88
- Левашев Ю. Н. Информация о работе II Интернационального семинара по трансплантации легких 89

Новое о лекарственных препаратах

Авторам журнальных публикаций

- Belov A. M., Mamyan V. Z., Kostyaev Yu. P., Chuchalin A. G. Clinical case of sleep apnoe, validated by polysomnography. 72
- Ovtcharenko, S. I., Romanova, L. K., Petuchova, N. V., Mladkovskaya, T. B., Tuzikova, Yu. B., Filippov, V. V. The problem with the diagnosis of idiopathic hemosiderosis accompanying pulmonary tuberculosis. 76
- Bolotov, P. A., Sivakov, A. Ye., Vasyliiev, V. Yu., Yevgu-shenko, G. V. Lung involvement in Neimann—Pick disease. 80

Reviews

- Golub, N. V. Effects of smoking on immune and non-specific resistance. 83

Obituary

- In memory of prof. O. M. Ivanyuta. 86

Current events. Information

- Proceedings of Pulmonological Section of Moscow Scientific Society of Internists. 87
- Information of the presidium of Russian Federation Scientific Society of Pulmonologists. 88
- Levashev, Yu. N. Information of the work of the 2nd International Seminar on Lung Transplantation. 89

New data on pharmacological products

To authors of publications

НА ОБЛОЖКЕ:

БОГОМАТЕРЬ ВЕЛИКАЯ ПАНАГИЯ

Первая треть XIII века, н/х.

Дерево, паволока, левкас, темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской Галереи.

Мать и дитя, Богоматерь и младенец. Эти образы христианской любви во все века влекли художников и гуманистов.

«Богоматерь Великая Панагия» — одно из великих творений русской живописи, была написана в первой трети XIII века. История создания этой иконы связывается с Владимиро-Суздальской (Северо-Восточной) Русью, искусство которой имело яркий, но короткий расцвет во второй половине XII — начале XIII века, прерванный нашествием Батыя в 1237 году.

Мир иконы необъятно сложен. Образ Богоматери выполнен в традиционной аскетической манере, изобразительный акцент перенесен на строгость духовной дисциплины, сдержанность и рассудительность. Лик младенца полон тревоги, он словно видит зарницы надвигающейся грозы, и в его глазах, недетских, суровых, отблески грядущих бед. Он ждет защиты у матери, как искали у нее защиты русские люди, веками поклонявшиеся священному образу Богородицы. При виде этого строгого и нежного лица отступало ощущение грозящей беды и трагедии, приходило чувство покоя и веры в будущее.

Наталья Панфилова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

В текущем столетии врачи неоднократно предпринимали попытки дать определение бронхиальной астме.

В 60-е и 80-е годы к болезни было привлечено пристальное внимание в связи с увеличением не только распространенности, но и смертности. В середине 60-х годов подобного рода сообщения поступили из Англии и ряда других европейских стран, в 80-е годы — из Новой Зеландии, Австралии. Одним из факторов риска смертельного исхода болезни является бесконтрольный прием симпатомиметиков — изопропилнорадреналина и фенотерола (беротек).

Меняющаяся эпидемиологическая картина бронхиальной астмы последних десятилетий еще больше заострила вопрос определения болезни как одного из необходимых условий для осуществления всех исследовательских и профилактических программ. На протяжении длительного периода времени существовала тенденция определять болезнь с клинических позиций.

Бронхиальную астму рассматривают как хроническое рецидивирующее заболевание, основными синдромами которой является удушье, наступающее вследствие бронхоспазма, секреция вязкой мокроты, отек слизистой дыхательных путей. Однако это определение, естественно, носит описательный характер, обращает внимание врача, в первую очередь, на внешние проявления болезни. Исходя из этого определения невозможно судить о природе болезни, множественности и универсальности патогенетических механизмов. Фундаментальные исследования процессов, регулирующих тонус гладкой мускулатуры бронхов, секрецию слизи серозными и бокаловидными железами, изучение роли тучных клеток в реализации аллергического и неаллергического повреждающего стимула, других клеточных структур легких — все это позволило подойти к формулировке гиперреактивности бронхов.

Для бронхиальной астмы гиперреактивность бронхов играет важную роль и является облигатным признаком болезни. В практической медицине хорошо известны такие феномены, когда у больного астмой появляется удушье на вдыхание табачного дыма, холодного воздуха и т. д. Но вопрос состоит в том — тождественны ли гиперреактивность бронхов и бронхиальная астма? Ответ следует искать в толковании роли эффекторных регулирующих местных процессы механизмов.

Основным научным достижением 70—80-х годов следует считать теорию о третьем типе нервной системы — холинергических — неадренергических механизмов, функциональная роль которых проявляется через посредство регуляторных пептидов (субстанция «Р», нейрокинин, вазоактивный интестинальный пептид и целый ряд других). Итак, гиперреактивность имеет свои специфические морфофункциональные характеристики.

Таким образом, следующим очень важным этапом в определении бронхиальной астмы явилось включение понятия о гиперреактивности. Это стало большим прогрессом, достаточно сказать о проведении широкомасштабных эпидемиологических исследований с включением провокационных тестов с ацетилхолином, гистамином, т. е. были разработаны методические подходы в оценке гиперреактивности бронхов. Однако оставался неясным вопрос о природе возникновения и общности гиперреактивности и бронхиальной астмы.

Важные результаты для прояснения этих вопросов были достигнуты в области морфологии бронхиальной астмы. С современных позиций рассмотрена роль эозинофилов и их продуктов метаболизма в патогенезе бронхиальной астмы. Возникло предложение рассматривать астму как хронический эозинофильный бронхит.

Итак, для начала 90-х годов распространение получило следующее определение: бронхиальная астма — хронический рецидивирующий эозинофильный бронхит, для которого типичными являются приступы удушья, наступающие вследствие преходящего бронхоспазма, отека слизистой дыхательных путей, гиперсекреции и состояния неспецифической гиперреактивности бронхов на множественные раздражители.

*Главный редактор журнала
академик АМН РФ
профессор А. Г. Чучалин*

*М. Т. Луценко, С. С. Целуйко, Л. Г. Манаков, В. П. Колосов,
Ю. М. Перельман*

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ АТМОСФЕРНЫХ ЗАГРЯЗНЕНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ («ангарская» бронхиальная астма)

Институт физиологии и патологии дыхания СО АМН РФ, г. Благовещенск

С развитием урбанизации, возникновением все новых городов-спутников при крупных производственных объединениях происходит постепенное загрязнение окружающей среды обитания все большего числа людей [1, 3, 4, 6—9]. В связи с этим в современных условиях изучение влияния загрязнения атмосферного воздуха промышленными выбросами на функцию органов дыхания, являющихся открытой системой организма человека, становится особо актуальным [2, 5, 10—14].

С другой стороны, появление вспышек заболеваний органов дыхания в г. Кириши, а затем в г. Ангарске заставило нас провести более полное исследование заболеваний легких в г. Ангарске с использованием современных эндоскопических, функциональных, морфологических, иммунологических и биохимических методов исследования. В течение последних 3 лет в г. Ангарске на станцию «Скорой помощи» по поводу приступов удушья ежедневно обращались 10—25 человек. В течение 1988 года зарегистрировано более 21 дня с ежедневной обрабатываемостью более 30 подобных больных, а в период 16—26 октября 1988 года за медицинской помощью по поводу бронхоспастического синдрома обратились 1008 человек, из них 150 человек были госпитализированы. Прирост обращаемости по сравнению с обычным уровнем составил 634 %.

В период с 16 по 26 октября 1988 года неблагоприятные метеорологические условия обеспечивали перенос промышленных выбросов завода белково-витаминных концентратов (БВК) на центральную, северную части и ряд микрорайонов города, а производственного объединения «Ангарскнефтеоргсинтез» (П/О «АНОС») — на северную часть и центральные кварталы города.

В отобранных пробах воздуха в ночь с 22 на 23 октября специфический белок — паприн, производимый заводом БВК, обнаружен на рас-

стоянии 11 км в концентрациях, превышающих допустимые нормы в 1,3 раза. В этот период в атмосферном воздухе жилой зоны города установлено превышение в 1,5—2 раза допустимых среднесуточных концентраций углеводов, фенолов, монометиламина, фтора, аммиака, окиси углерода, двуокиси азота.

Выборочный анализ 572 больных с проявлениями бронхоспазма показал, что среди обратившихся 92,7 % составляют взрослые, преимущественно мужчины (68,9 %), страдающие хроническими заболеваниями легких (81,5 %) и, прежде всего, хроническим бронхитом (44,4 %) и бронхиальной астмой (30,8 %).

Анализ клинической картины позволил выделить ряд синдромов и симптомов:

— бронхолегочный синдром, характеризующийся приступообразным сухим кашлем, переходящим в удушье;

— синдром раздражения слизистых оболочек по типу конъюнктивита, ринита, першения и зуда в носоглотке;

— интоксикационный и астеновегетативный синдром, проявляющийся слабостью, а в ряде случаев сопровождающийся головокружением и обморочным состоянием;

— синдром, сопровождающийся одышкой, в большинстве случаев носящей инспираторный характер;

— диспепсический синдром.

Как правило, заболевание развивалось остро, в подавляющем большинстве случаев на улице. В группе остро заболевших превалировало начало заболевания с выраженной одышкой, доходящей до удушья, сопровождающейся признаками раздражения слизистых оболочек. У половины больных эти симптомы развивались на фоне нарастающей слабости. Практически все больные бронхиальной астмой указывали на неэффективность обычных доз бронхолитиков.

При проведении функционального обследования параметров кривой «поток-объем» форсиро-

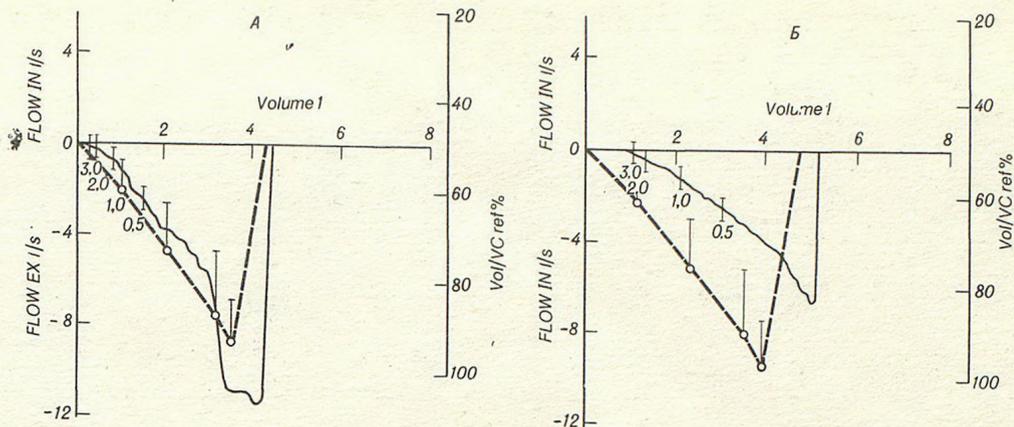


Рис. 1. Поток (flow ex) — объем (volume) форсированного выдоха.

А — здоровый житель г. Благовещенска, Б — житель г. Ангарска, вертикальными линиями обозначены должные величины

ванного выдоха между группами условно здоровых лиц г. Ангарска, не имеющих контакта с продуктами химического и белкового производства и имеющих контакт, отмечено существенное падение всех скоростных показателей, характеризующих проходимость дистальных бронхов. При исследовании реактивности дыхательных путей у подавляющего большинства (81 %) условно здоровых лиц выявлена выраженная гиперреактивность. В ответ на ингаляцию 0,1 % раствора ацетилхолина отмечалось достоверное снижение всех спирометрических показателей. Реакция дыхательных путей была генерализованной и сопровождалась существенным снижением проходимости как крупных, так и мелких бронхов (рис. 1). При анализе результатов бронхопровокационной пробы у больных хроническим бронхитом, связанных

с химическими и белковыми производствами, как и у здоровых, выявлено резкое повышение реактивности дыхательных путей на ацетилхолин, причем у больных, не контактировавших с вредными условиями производства, но перенесших в октябре 1988 года острый бронхоспазм, падение бронхиальной проходимости было достоверно большим. Морфологическое исследование биоптатов бронхов у этих лиц не выявило значимых различий. И только при сравнении морфометрических и стереологических параметров с учетом профессиональной принадлежности больных были получены достоверные различия. Наиболее существенные изменения выявляются в клеточных элементах, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс (реснитчатые клетки). При этом под влиянием продуктов завода БВК происходит уменьшение

Таблица

Морфофункциональные, биохимические и иммунологические показатели у жителей г. Ангарска в зависимости от профессиональной принадлежности

Исследуемые параметры	Профессиональная принадлежность					
	А	Б	В	Г	Д	Е
1. Высота эпителия, мкм*	42,96±8,2	56,38±7,2	39,01±10,0	57,46±6,5	63,70±8,8	41,10±6,4
2. Объемная/численная плотность реснитчатых клеток, мкм ³ /мкм ³	11,5	21,6	19,8	19,5	22,6	16,6
	2,4	3,1	3,5	2,7	2,9	3,1
3. Объемная/численная плотность бокаловидных клеток, мкм ³ /мкм ³	21,4	22,1	19,3	22,3	23,3	20,1
	3,7	3,4	3,6	3,4	3,4	3,6
4. Объемная/численная плотность промежуточных клеток, мкм ³ /мкм ³	32,7	27,3	17,2	32,5	32,4	24,9
	5,2	4,3	2,9	5,1	5,0	4,0
5. Объемная/численная плотность базальных клеток, мкм ³ /мкм ³	30,3	25,4	20,0	28,3	27,5	25,2
	4,8	4,8	5,3	4,7	4,6	5,1
6. Иммуноглобулин Е, мг/л*	60,31±11,2	246,7±48,0	202,6±66,0	185,4±42,9	290,7±70,9	248,6±37,0
7. Иммуноглобулин G, г/л	29,38±1,85	20,80±1,2	21,70±1,8	24,30±1,4	19,97±1,6	25,33±1,4
8. Количество T _c , %	12,8±5,23	18,6±1,9	10,5±11,0	17,2±2,1	25,5±1,6	11,9±4,6
9. Количество T _h , %	44,4±4,14	51,75±1,9	60,33±9,9	48,3±1,8	50,52±1,73	47,5±4,1
10. Объем форсированного выдоха, л*	3,32±0,12	3,22±0,1	3,42±0,1	3,14±0,1	2,95±0,11	3,38±0,1
11. Толщина мышечной пластинки, мкм	60,86±29,31	89,82±11,8	70,93±27,7	88,17±12,8	97,92±13,66	66,35±17,7

Примечание. Звездочка — $p < 0,001$ (между 1, 6 и 10-м параметрами); А — лица, связанные с П/О «АНОС»; Б — лица, не связанные с П/О «АНОС»; В — лица, связанные с БВК; Г — лица, не связанные с БВК; Д — лица, связанные с П/О «АНОС» и БВК; Е — лица, не связанные с П/О «АНОС» и БВК

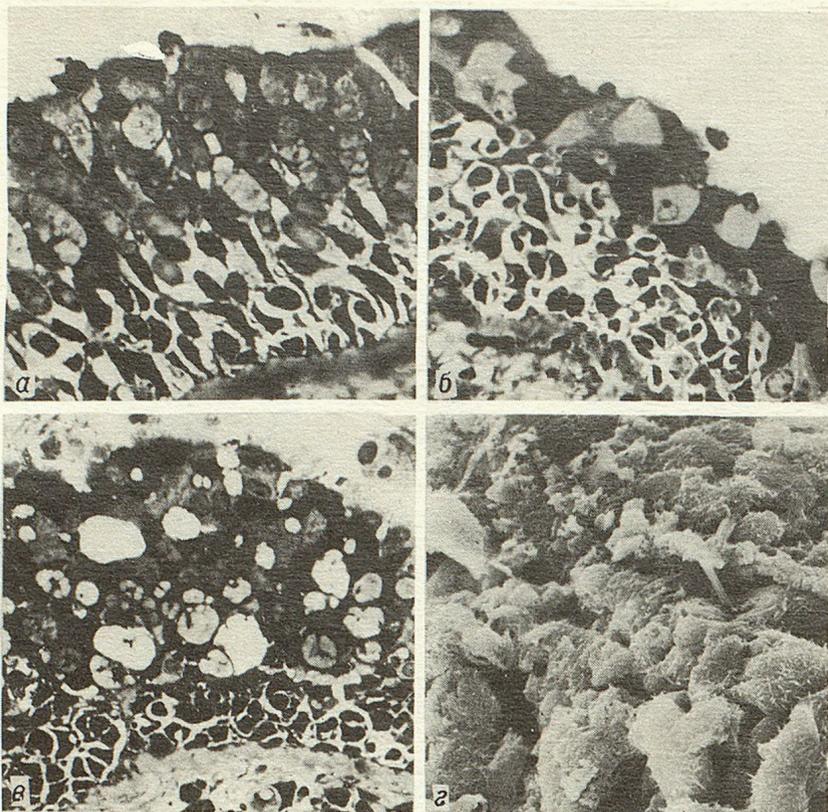


Рис. 2. Морфологическое строение слизистой оболочки бронхов жителей г. Ангарска

a — стадия гиперплазии бокаловидных клеток, *б*, *в* — выраженные дегенеративные изменения в эпителии бронхов, *г* — стадия десквамации эпителия бронхов. *a*, *б*, *в* — полутонкие срезы, окраска толуидиновым синим; Ув. *a*, *б* $\times 1250$, *в* $\times 320$. *г* — растровая электроннограмма; Ув. $\times 1300$.

высоты эпителия, объемной плотности промежуточных клеток и толщины базального слоя (таблица, рис. 2, а, б).

Уменьшение толщины базального слоя в сочетании с лимфоидной инфильтрацией указывают на иммунологический механизм выявленных нарушений. Это подтверждается при исследовании групп работающих на химическом и белковом производствах. Выявлено статистически достоверное уменьшение толщины мышечной пластинки (см. таблицу). Наиболее достоверные различия получены в группе больных, связанных с химическим производством и паприном. Значительное уменьшение объемной и численной плотности промежуточных клеток бронхиального эпителия сопровождается достоверным уменьшением толщины базального слоя эпителия бронхов (см. таблицу).

Суммарное влияние продуктов химического производства П/О «АНОС» и завода БВК в течение длительного времени приводит к выраженным морфофункциональным изменениям бронхов, сопровождающимся плоскоклеточной метаплазией эпителия. На поверхности такого эпителия в 31 % случаев выявлены грибковые клетки рода *Candida*.

В бронхолаважной жидкости с помощью иммуноглобулинового эритроцитарного диагностикума в 31,5 % случаев выявлена положительная реакция непрямой гемагглютинации на паприн. Иммунологические исследования у больных, работающих на БВК, выявили снижение Т-супрессоров и иммуноглобулинов Е в сыворотке крови.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у здоровых лиц, перенесших бронхоспазм, сохраняется стойкая обструкция дистальных бронхов. Кроме того, у всех условно здоровых лиц вне зависимости от условий производства, а также у больных с хроническим бронхитом, не контактировавших по характеру производственной деятельности с вредными факторами, установлена резко выраженная гиперреактивность дыхательных путей. Корреляционный анализ, проведенный с целью обнаружения патофизиологических механизмов повышенной реактивности, позволил выявить прямую зависимость между степенью падения объема форсированного выдоха (ОФВ₁) в ответ на ингаляцию ацетилхолина и уменьшением высоты многорядного реснитчатого эпителия ($r=0,71$), а также обратную линейную зависимость между ОФВ₁ и уровнем иммуноглобулина Е. Это свидетельствует о непосредственной зависимости от сохранности эпителия и подтверждается отсутствием реакции со стороны крупных бронхов у больных хроническим бронхитом, работающих в условиях производства завода БВК, у которых выявлены наибольшие морфологические изменения слизистой бронхов. В этой группе больных сохраняется лишь повышенная реактивность дистальных бронхов, уступающая по степени выраженности другим категориям обследованных лиц.

При биохимическом исследовании продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) обнаружено их увеличение у работников, связанных с нефтехимическим производством и паприном.

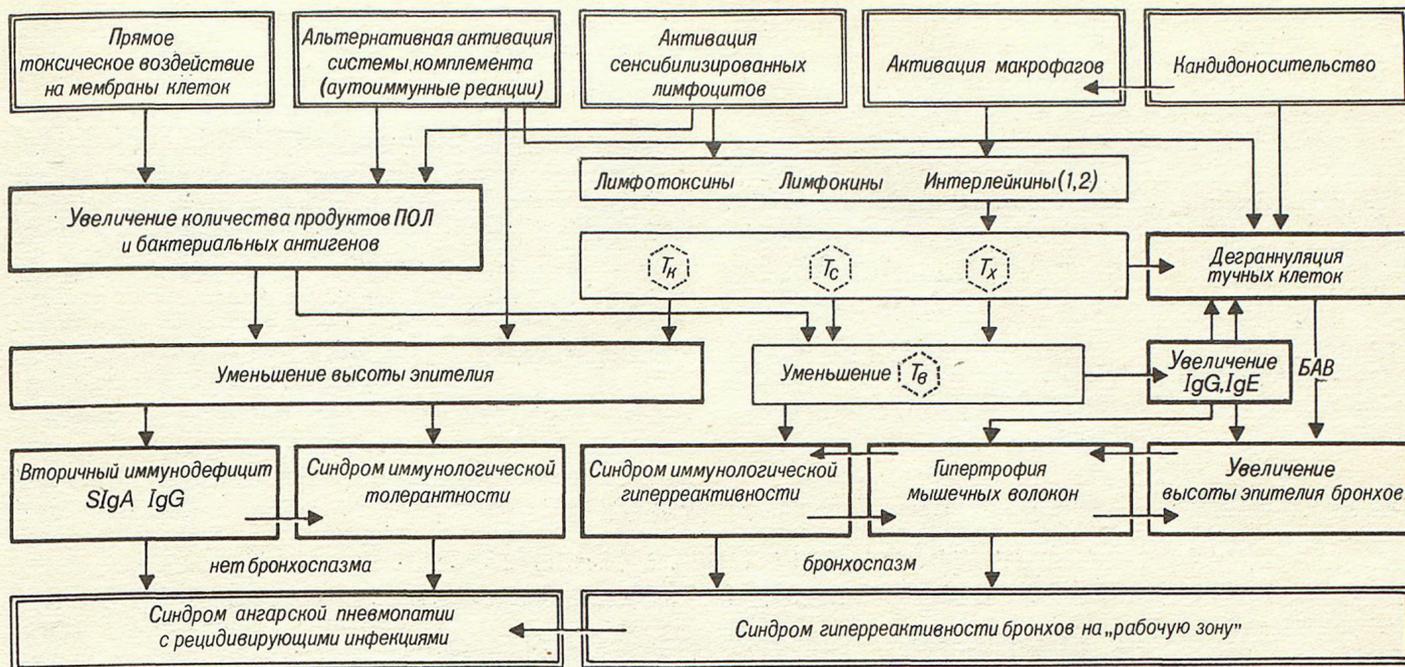


Рис. 3. Механизмы этиопатогенеза «ангарской» пневмопатии и бронхоспазма.

Объяснение в тексте.

Полученные данные позволяют говорить о комплексном токсико-аллергическом влиянии факторов внешней среды на возникновение и течение «ангарской» бронхиальной астмы (рис. 3).

Их проявление связано с двумя механизмами. Во-первых, комплексное воздействие химических соединений, обладая способностью прямого токсического действия на мембраны клеток, приводит к увеличению количества продуктов ПОЛ. Развивающаяся альтернативная активация системы комплемента большими количествами антигена (паприн и кандидоносительство) приводит к синдрому иммунологической толерантности с отсутствием бронхоспазма на ингаляцию ацетилхолина. Развивающийся синдром «ангарской» пневмопатии сопровождается длительным рецидивирующим течением заболеваний легких.

Второй механизм течения болезней органов дыхания связан с подавлением Т-супрессоров. Уменьшение количества последних, напротив, при антигенной нагрузке сопровождается увеличением Т-хелперов, которые увеличивают количество Т_в-клеток. Увеличение в плазме крови у таких больных иммуноглобулинов Е и G стимулирует дегрануляцию тучных клеток и выброс большого количества биологически активных веществ, что приводит к гипертрофии мышечной пластинки бронхов, обуславливающей высокий уровень гиперреактивности бронхов. Синдром гиперреактивности бронхов на «рабочую зону» у жителей г. Ангарска в 63,2% сочетается с гиперчувствительностью к паприну и химическим соединениям.

Анализ клинической картины с учетом данных функциональных, биохимических, иммунологиче-

ских и морфологических исследований позволяет говорить о сочетанном влиянии продуктов химического и белкового производства на развитие пневмопатии и бронхоспазмов у жителей г. Ангарска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амрин К. Р. Влияние химических и физических факторов среды на организм.— Алма-Ата, 1988.
2. Артамонова В. Г., Кузнецов Н. Ф. // Труды Ленингр. сан. гиг. ин-та.— 1979.— Т. 128.— С. 9—11.
3. Боцман Н. Е. Патоморфология органов дыхания при гриппе.— Киев, 1963.
4. Вермель А. Е. Бронхиальная астма в клинике профессиональных заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1962.
5. Дошцин Ю. П. // Здравоохр. Казахстана.— 1977.— № 1.— С. 33—34.
6. Малина-Пуценко В. П. Профессиональная патология органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харьков, 1968.
7. Мирамедов Г. С. Морфология слизистых оболочек верхних дыхательных путей у жителей городов Ашхабада и Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1970.
8. Останкович В. Е., Панков В. Б. // Гиг. труда.— 1986.— № 8.— С. 15—19.
9. Просверницын С. А. Гигиенические аспекты охраны здоровья населения.— М., 1977.
10. Чернов А. Д. Клинико-морфологическая и функциональная характеристика состояния верхних дыхательных путей у шахтеров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1978.
11. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения злокачественными новообразованиями органов дыхания: Метод. рекомендации / Янышева Н. Я., Киреева И. С., Юрковская Т. Н. и др.— Киев, 1987.
12. Baker G. J., Collett P., Allen D. H. // Med. J. Aust.— 1981.— Vol. 11, N 2.— P. 614—616.
13. Mundle Th. G., Ainswort S. K. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1987.— Vol. 133, N 6.— P. 1181—1185.

Поступила 15.07.91

Summary

THE MECHANISMS OF ATMOSPHERIC CONTAMINATION INFLUENCE ON THE COURSE OF LUNG DISEASE ("ANGARSK" PNEUMOPATHOLOGY AND BRONCHOSPASM).

The prolonged influence of atmospheric contamination of chemical and albuminous nature in Angarsk results in a special type of lung diseases which are called "Angarsk" pneumopathology and bronchospasm. Typical symptoms of these diseases are connected with steady hyperreactivity of air ways, distal bronchi obstruction, morphological reorganisation of mucous membrane, development of polyvalent sensibilization and depression of T-suppressor link of immune system.

© Е. И. ШМЕЛЕВ, 1992

УДК 616.24-002.282-02

Е. И. Шмелев

ПРОБЛЕМА ЛЕГОЧНЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗОВ
В СОВРЕМЕННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Отдел гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза АМН РФ

Современная экологическая обстановка подвергает человеческий организм массивной агрессии всевозможными вредоносными факторами производственной и бытовой природы, что ведет к существенному изменению всех форм реактивности. В этих условиях происходят заметные изменения этиопатогенетической структуры заболеваний органов дыхания, в первую очередь хронических. В результате часть так называемых «ХНЗЛ» приобретает характер прогрессирующего, неуправляемого процесса, т. е. «ускоряет» от влияния традиционных методов лечения.

Наступил период, когда из очень неоднородной массы ХНЗЛ следует выделять, помимо хронического бронхита и бронхиальной астмы, и другие группы заболеваний, объединенные общими чертами патогенеза и, главное, требующие специальных методов лечения. К этой категории болезней относятся гранулематозные заболевания органов дыхания.

Гранулематозные болезни легких (ГБЛ) составляют гетерогенную группу заболеваний, объеди-

няемую общим признаком — формированием гранулем с тенденцией к хроническому течению патологического процесса. Наличие гранулем нередко сочетается с диффузным поражением легочной ткани с исходом в фиброз и формированием тяжелых форм дыхательной недостаточности. Клинико-морфологический полиморфизм этих заболеваний затрудняет раннюю диагностику и своевременное применение адекватной терапии. Установление же правильного диагноза на стадии тяжелых необратимых морфофункциональных изменений делает малореальной возможность оказания эффективной лечебной помощи больному.

По этиологическим признакам можно выделить три основные группы (таблица).

Все указанные заболевания имеют ряд общих признаков, позволяющих их условно объединить в группу ГБЛ. Первый (наиболее существенный) признак — формирование гранулемы. Гранулема — хроническое воспаление, проявляющееся очаговым скоплением макрофагов и их производ-

Таблица

Этиологическая группировка гранулематозных болезней легких

Инфекционные	Неинфекционные	Неустановленной этиологии
Туберкулез Микобактериозы Микозы Иерсиниоз Гельминтозы	Экзогенные аллергические альвеолиты различной природы Лекарственные гранулематозы Пневмокозиозы Бериллиоз Алюминоз	Саркоидоз Идиопатический фиброзирующий альвеолит Идиопатический гемосидероз легких Синдром Гудпасчера Гистиоцитоз Х Гранулематозы с некротизирующими васкулитами (г-оз Вегенера, лимфоматозный г-оз, г-оз Черджа — Стросс) Поражение легких при системных болезнях (ревматические болезни, хронический активный гепатит, болезнь Крона)

ных (эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток) с вовлечением вторичных клеточных элементов в виде различных популяций лимфоцитов, гранулоцитов и фибробластов.

Основным условием формирования гранулемы является персистенция этиологического фактора, т. е. неспособность фиксированных и поступающих из циркуляции макрофагов эффективно дезинтегрировать этиологический агент (установленный или неизвестный). В процессе формирования гранулемы макрофаги созревают, трансформируясь в эпителиоидные, а затем и гигантские многоядерные клетки.

Преобладание тех или иных морфологических структур гранулемы зависит от этиологического фактора и реактивности пациента, иммунитета, а также генетических особенностей, определяющих реактивность.

Следует подчеркнуть, что специфичность морфологической структуры гранулем весьма относительна и не всегда позволяет однозначно верифицировать диагноз. Например, эпителиоидноклеточные гранулемы, характерные для саркоидоза, наблюдаются и при вдыхании неорганической пыли, окиси бериллия, лактата циркония, содержащегося в некоторых дезодорантах. Эпителиоидно-клеточные гранулемы с казеозным некрозом помимо туберкулеза описаны при гистоплазмозе и криптококкозе.

Поэтому верификация диагноза на морфологическом уровне возможна с использованием специальных методов выявления этиологического фактора в гранулемах. Среди же гранулематозов с неизвестными этиологическими факторами диагноз ставится по интеграции косвенных признаков.

С функциональных позиций гранулематозное воспаление можно рассматривать как особую форму локализации патогенного агента. В случаях возникновения дефектов в формировании гранулемы происходит генерализация процесса в виде диссеминации. При этом некоторые виды легочных гранулематозов на определенных этапах могут протекать в формах только изолированного гранулематозного воспаления. Например, саркоидоз. Хорошо известны случаи спонтанной регрессии и прекращения патологического процесса. Наряду с этим все чаще стали возникать генерализованные формы саркоидоза с появлением, помимо гранулем, саркоидозного альвеолита и васкулита с системными проявлениями экстрапульмональных поражений.

По существу все гранулематозные заболевания на определенных стадиях проявляются генерализацией процесса, нередко с распространением за пределы органов дыхания. А часть заболеваний имеет легочные проявления как составную, хотя и существенную, часть симптомокомплекса. Поэтому, говоря о легочных гранулематозах, следует всегда иметь в виду условность понятия «легочный».

Вторым общим признаком легочных гранулема-

тозов является возможность диссеминации патологического процесса.

Рассматривая диалектику возникновения и развития гранулематозных болезней с позиций реактивности, можно построить условно следующую цепочку закономерностей:

1. Отсутствие гранулематозного воспаления при нормальной реактивности макрофагально-моноцитарной системы.

2. Гранулематозный тип воспаления без диссеминации возникает при невозможности макрофагов-моноцитов эффективно дезинтегрировать этиологический фактор, однако при этом сохраняется способность локализовать этиологический агент.

3. Генерализация процесса возникает при невозможности не только дезинтегрировать, но и локализовать этиологический фактор.

Изучение этих процессов наиболее целенаправленно и комплексно проведено в клинике туберкулеза. Установлены формы иммунной недостаточности на уровне различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток и генетические маркеры нарушения реактивности.

Что же касается гранулематозов другой природы, то тут делаются только первые шаги и, к сожалению, практически нет материалов исследования моноцитарно-макрофагальной системы, в то время как именно эти клетки главные в формировании гранулем.

Третьей, общей для всех гранулематозных болезней легкой чертой являются трудности ранней диагностики.

Определенные трудности представляет проведение дифференциальной диагностики начальных фаз некоторых ГБЛ с бронхитами и бронхиальной астмой. Это особенно актуально для больных экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). Главным в решении этой проблемы является установление факта гранулемообразования. Не всегда удается даже с помощью рентгенологических методов обнаружить единичные мелкие гранулемы. Наибольшей возможностью в этом плане обладает компьютерная томография. Радиоизотопные исследования легких с цитратом галлия позволяют в ряде случаев обнаружить ранние признаки гранулематозного процесса. Результативность гистологического исследования легких зависит от способа взятия материала и не исключает вероятности ложноотрицательных результатов. Наибольшей разрешающей возможностью обладает открытая биопсия легких после предварительного тщательного рентгенологического обследования. Большие надежды возлагаются на обнаружение биохимических маркеров гранулемообразования. Известно, что в процессе гранулемообразования идет повышенное выделение лизосомальных ферментов клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Установлено существенное повышение аденозин-

дезаминазы при гранулематозах в отличие от других видов воспаления. Не исключено, что исследования по поискам биохимических маркеров гранулематозов дадут практике надежные диагностические критерии.

Второй диагностической проблемой является определение нозологической принадлежности гранулематоза. Специальное исследование на наличие этиологических агентов в грануле позволяет верифицировать диагноз на морфологическом уровне лишь при ГБЛ с известной этиологией. Диагностика ГБЛ с неизвестными этиологическими факторами проводится по интеграции большего или меньшего числа косвенных признаков.

Изучение генетических, а также морфофункциональных аспектов моноцитарно-макрофагальной системы при разных формах ГБЛ с неустановленной этиологией может дать дополнительные важные критерии для определения нозологической принадлежности ГБЛ и для лучшего понимания патогенетических механизмов. Потребность ранней диагностики определяется необходимостью максимально раннего лечения (или по крайней мере целенаправленного контроля) гранулематоза, что может предупредить (или отсрочить) формирование наиболее тяжелых последствий: фиброз, генерализация с поражением жизненно важных центров, нагноение.

Четвертой, общей для ГБЛ чертой является некоторая «специфичность» принципов лечебной стратегии и тактики.

Этиотропная терапия. Этот вид терапии при ГБЛ весьма вариабелен. В случаях инфекционной природы ГБЛ она достаточно эффективна (при чувствительности флоры к химиопрепаратам).

При неинфекционных ГБЛ этиотропными являются методы, направленные на прекращение (ограничение) контакта с этиологическими факторами. Это может быть и профессиональное трудоустройство, и избавление от бытовых источников (декоративные домашние птицы, рыбки, животные при ЭАА). Не следует забывать о роли отхаркивающих в удалении инспирированных вредоносных частиц, особенно при сохранности мукоцилиарного клиренса. Классическими являются последствия ошибки в этиологической диагностике ГБЛ: назначение противотуберкулезной терапии при ЭАА или саркоидозе либо назначение стероидной терапии при туберкулезе или легочных микозах. В результате подобных ошибок возникают различные осложнения или продолжается прогрессирование процесса, что ухудшает прогноз.

Противовоспалительная терапия. Наиболее универсальным и действенным средством из этой группы являются глюкокортикоидные гормоны. Благодаря полифункциональности механизма лечебного действия, они существенно подавляют воспаление, обладают выра-

женным противоаллергическим и иммуносупрессивным влиянием. Своевременное применение глюкокортикоидов при диссеминации уменьшает выраженность интерстициального воспалительного процесса и, следовательно, размеры фиброобразования как исхода воспаления.

С другой стороны, иммуносупрессивное влияние глюкокортикоидов при изолированных гранулемах (без диссеминации) может явиться причиной прогрессирования и диссеминации патологического процесса. Поэтому при определении сроков начала и формы противовоспалительной терапии следует учитывать возможные ее результаты.

Важной проблемой является повышение эффективности противовоспалительной терапии при ГБЛ. Выяснилось, что методы гемафереза (плазмаферез, лимфоцитаферез и их сочетание) оказывают мощное противовоспалительное влияние, потенцируя эффект кортикостероидов при ЭАА, легочном гемосидерозе, саркоидозном альвеолите, ИФА.

Проблема ограничения фиброобразования — одна из трудноразрешаемых задач, особенно при фиброзирующих альвеолитах. D-пеницилламин является средством выбора. Углубленное изучение механизмов фиброобразования позволит определить новые пути эффективного контроля этого неоднозначного процесса.

Иммунотропная терапия. Постулируя легочные гранулематозы как форму клинко-морфологической манифестации недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы, мы должны предполагать определенные успехи в использовании этого подхода. В лечении туберкулеза и саркоидоза они получены. Однако основным препятствием в этом плане является практически полное отсутствие объективной информации о дефектах центрального звена патогенеза ГБЛ — моноцитарно-макрофагальной системы и возможностях их целенаправленной коррекции.

Особенностью практически всех ГБЛ является длительное течение заболевания и длительное использование препаратов, в том числе и в качестве противорецидивных средств. Надежные, научно обоснованные противорецидивные программы созданы лишь для больных туберкулезом. Остальные формы ГБЛ нуждаются в разработке подобных программ. Серьезной проблемой длительно текущих ГБЛ неинфекционной природы является лечение вторичной суперинфекции. Сложности тут возникают в установлении причины активации процесса (иммунная или инфекционная), что требует порой взаимоисключающих методов лечения (антибактериальное или иммуносупрессивное). Галопирующее прогрессирование ГБЛ нередко связано с неадекватностью лечения, примененного на ранних стадиях возникновения заболевания.

Представленные соображения относительно вы-

деления группы гранулематозных заболеваний не исключают другой трактовки описываемых заболеваний и синдромов. В частности, можно взять за основу одну из наиболее неблагоприятных форм течения этих болезней — диффузное поражение легких. Но, независимо от различий во взглядах на сущность причинно-следственных отношений среди этих болезней, несомненно главное: эти заболевания встречаются

значительно чаще, чем представлялось ранее, для этого есть объективные предпосылки в виде нарастающей экологической агрессии и, наконец, многие вопросы диагностики и лечения этих болезней далеки от разрешения. Все это оправдывает привлечение внимания врачей и научных сотрудников к проблеме легочных гранулематозов.

Поступила 21.01.92

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-06:616.45-092.19

А. Г. Чучалин, Т. А. Чеглакова, Б. И. Шмушкович

БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ, ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ РЕЦЕПЦИЯ И ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ КАК МЕХАНИЗМЫ СТРЕССА И АДАПТИВНОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

В патогенезе бронхиальной астмы (БА) доминирующая роль придается частичной блокаде (десенситизации) бета-адренергической рецепции (БАР) [14, 23, 24]. Степень ее выраженности имеет тенденцию к корреляции с тяжестью БА [7]. Функциональное состояние БАР определяет процесс фосфорилирования клеточных белков [9], а следовательно, и активацию глюкокортикоидных рецепторов (ГКР) [11] — мишени действия глюкокортикоидов (ГК). Приступ удушья, приводящий к нарушению целостности внутренней среды организма больных БА (стресс), обусловлен десенситизацией БАР. С другой стороны, адаптивная реакция на стресс, в частности активация симпатико-адреналовой системы, должна осуществляться в условиях дефекта мишени, на которую действует эта система, то есть в условиях той же десенситизации БАР.

С учетом изложенного представляется значимым в целях изучения механизмов стресса и адаптивной реакции при БА проведение одновременного исследования БАР, ГКР и кортизола как в фазе обострения, так и в фазе клинической ремиссии заболевания, а также оценка корреляционных связей между исследуемыми показателями.

Исследование проведено в группе больных БА, не получавших к моменту исследования вообще или эпизодически получавших стероидную терапию в периоды обострений короткими

курсами системных (таблетированных) ГК или в виде внутривенных (в/в) вливаний. Исследуемая группа состояла из 43 больных (15 мужчин и 28 женщин) в возрасте 18—57 лет (средний — 37,9 года). Длительность БА составляла от 1 года до 26 лет (средняя — 7,1 года). Атопическая форма БА была у 19 больных, инфекционно-зависимая — у 8 и смешанная — у 16. В легкой форме БА протекала у 4 больных, в форме средней тяжести — у 29, в тяжелой — у 10. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (9 мужчин и 11 женщин) в возрасте 22—51 года (средний — 29,3 года). У 18 больных исследование проведено в обеих фазах БА, у 13 — только в обострении, у 12 — только в ремиссии. У больных, получавших в обострении заболевания стероидную терапию, исследование в фазе ремиссии проводилось не менее чем через 3 и 7 дней после отмены в/в и системных ГК (короткий курс), соответственно.

При расчете корреляций проводилось объединение результатов исследований, полученных в фазе обострения и клинической ремиссии БА.

Исследование бета-адренергической и глюкокортикоидной рецепции проводилось на модельной системе лимфоцитов периферической крови. Оценка функции надпочечников проводилась по уровню кортизола плазмы крови. Забор венозной крови в количестве 50 мл в пробирки с антикоагулянтом проводился утром (8.30—9.30),

натошак, до приема лекарственных препаратов. Выделение лимфоцитов осуществлялось в одноступенчатом градиенте плотности фиколлогипак [6].

Непосредственное исследование БАР и ГКР легких у больных практически невозможно. Правомочность использования модельной системы лимфоцитов крови в оценке бета-адренергической рецепции бронхиального дерева обосновывается литературными данными [10], а также результатами наших собственных исследований, которые свидетельствуют о наличии статистически значимой прямой корреляционной связи между значениями стимулированного цАМФ и ОФВ₁ у исследованных больных БА ($r=+0,56$; $p<0,001$).

Бета-адренергическая рецепция оценивалась по уровню стимулированного цАМФ, полученному после инкубации лимфоцитов с бета-агонистом (адреналин 10^{-6} М) в течение 10 минут, и остановки реакции нагреванием до 100°C в течение 3 минут. После инкубации лимфоциты разрушались ультразвуковым дезинтегратором «Sopirger 150». Определение цАМФ проводилось радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Амершам». Измерение радиоактивности образцов осуществлялось в жидкостном бета-сцинтилляционном счетчике Rack-beta 1217.

В основу исследования количества ГКР (количества связывающих мест) и константы диссоциации (КД) был взят метод Lippman, Bagg [13] с некоторыми модификациями Schlechte et al. [20] и А. С. Шартавы и др. [2]. В качестве меченого лиганда использовался ^3H -дексаметазон («Амершам»), немеченого — дексаметазон («Сигма»). Радиометрия образцов проводилась с помощью того же бета-счетчика. Количество ГКР и КД в большинстве случаев определялось с помощью анализа Scatchard [19], используя данные, полученные методом конкурентного связывания, с разложением кривой по методу Rosenthal [16]. В некоторых случаях

количество ГКР устанавливалось по одной точке (специфическое связывание определялось в точке полного насыщения клеток ^3H -дексаметазоном). При контрольном сопоставлении значения количества связывающих мест, определенных по Scatchard и вычисленных по одной точке, в одинаковых пробах совпадали.

Кортизол плазмы крови исследовался радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов отечественного производства. Радиометрия проб проводилась с помощью счетчика Clini-gamma 1272.

Исследование цАМФ проводилось в триплетях, ГКР в дуплетах (при наличии достаточного количества клеток в триплетях). Кортизол исследовался в дуплетах.

Статистическая обработка результатов исследований и выяснение корреляционных связей между исследуемыми показателями проводилась с помощью статистической программной системы Statgraf, Statistical Graphics, USA.

Полученные результаты (табл. 1) свидетельствуют о том, что в фазе обострения БА у исследованных больных на фоне статистически значимого снижения уровня стимулированного цАМФ как по сравнению с контролем, так и с фазой клинической ремиссии, отмечалось выраженное статистически достоверное увеличение концентрации кортизола и количества ГКР, как в сравнении с контролем, так и с фазой ремиссии. Фаза клинической ремиссии заболевания характеризовалась на фоне увеличения уровня стимулированного цАМФ нормализацией показателей кортизола и ГКР.

Исследование корреляционных связей (табл. 2) выявило обратные корреляционные зависимости между уровнем стимулированного цАМФ, с одной стороны, концентрацией кортизола и количеством ГКР, с другой, и прямую зависимость между кортизолом и ГКР. Результаты исследования КД не претерпевали изменений в различных фазах заболевания и не отличались от контроля (данные не приводятся).

Таблица 1

Бета-адренергическая и глюкокортикоидная рецепции и функция надпочечников у больных бронхиальной астмой в фазах обострения и клинической ремиссии ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контроль (группа 1)	Больные бронхиальной астмой	
		Обострение (группа 2)	Клиническая ремиссия (группа 3)
Стимулированный цАМФ, пмоль/ 10^6 клеток	$78,7 \pm 13,9$ ($n=20$)	$39,5 \pm 3,5^{* \dagger}$ ($n=21$)	$102,8 \pm 6,2^{**}$ ($n=11$)
Кортизол, нмоль/л	$518,7 \pm 56,3$ ($n=18$)	$809,5 \pm 67,1^{* \dagger}$ ($n=21$)	$444,0 \pm 28,1^{**}$ ($n=22$)
ГКР, количество/клетку	4197 ± 125 ($n=6$)	$7936 \pm 386^{* \dagger}$ ($n=23$)	$4626 \pm 167^{**}$ ($n=22$)

Примечание. Звездочка — $p<0,001$ при сравнении с группой 1; \dagger — $p<0,001$ при сравнении с группой 3; две звездочки — статистически недостоверно при сравнении с группой 1 ($p>0,05$)

Таблица 2

Корреляционные зависимости между бета-адренергической, глюкокортикоидной рецепциями и функцией надпочечников у больных бронхиальной астмой

Исследуемые корреляции	Количество исследований	Коэффициент корреляции, (r)	Статистическая значимость (p)
Стимулированный цАМФ и кортизол	42	-0,53	<0,001
Стимулированный цАМФ и ГКР	24	-0,55	<0,01
Кортизол и ГКР	49	+0,73	<0,001

Анализ связи результатов исследования с фазой заболевания показывает, что у больных БА различные фазы характеризуются определенной динамикой исследуемых параметров, а именно: в период обострения (стресса) наблюдается сочетание недостаточности бета-рецепции (низкий уровень стимулированного цАМФ) с активацией функции надпочечников (увеличение концентрации кортизола) и увеличением количества ГКР; в период клинической ремиссии на фоне улучшения функционального состояния бета-рецепции (увеличения стимулированного цАМФ) отмечается нормализация значений кортизола и ГКР.

Наличие обратной статистически значимой зависимости между стимулированным цАМФ и кортизолом может быть свидетельством зависимости степени активации надпочечников от выраженности десенситизации бета-адренергической рецепции.

Увеличение количества ГКР в фазе обострения БА, нормализация этого показателя в период клинической ремиссии, выявление обратной корреляционной зависимости между стимулированным цАМФ и ГКР, а также прямой зависимости между кортизолом и ГКР позволяет рассматривать увеличение количества ГКР у больных БА в качестве одного из механизмов адаптации организма больных с этой нозологией к стрессу, содружественного другому механизму адаптации — активации надпочечников с результирующим приростом кортизола.

С учетом значимости бета-рецепции в контроле проходимости дыхательных путей и характера процессов, развивающихся при БА в дыхательных путях при блокаде (десенситизации) этого вида рецепции [1], правомочно считать, что дефектность бета-рецепции может быть причиной нарушения целостности внутренней среды организма у больных БА, то есть стрессорной ситуацией, как следствия нарушения проходимости дыхательных путей, обусловленного этой блокадой, на что организм реагирует развитием

адаптивной реакции, направленной на восстановление его нарушенной внутренней среды.

Полученные результаты позволяют рассматривать десенситизацию бета-адренергической рецепции у больных БА в качестве эндогенного биохимического индуктора стресса, вызывающего развитие адаптивной реакции, проявляющейся увеличением концентрации кортизола и количества ГКР.

Результаты наших исследований, касающиеся увеличения количества ГКР у больных БА в фазе обострения, то есть на фоне увеличения концентрации кортизола крови, находятся в определенном противоречии с представлениями о функционировании в природе механизма саморегуляции (feed — back взаимодействия), согласно которому должна была бы существовать не прямая, как в нашем исследовании, а обратная коррелятивная зависимость между глюкокортикоидом и ГКР [18], обусловленная регулируемым ГК механизмом гомологической десенситизации ГКР, характеризующимся уменьшением уровня мРНК глюкокортикоидного рецептора [12] в силу снижения скорости транскрипции гена этого рецептора [17].

Механизм наблюдаемого нами при БА «нарушения» feed — back взаимодействия может быть связан с активацией мембранного фермента фосфолипазы A_2 (ФЛА₂), сопровождающей десенситизацию бета-адренергической рецепции [24]. Как показано С. Кислингом и др. [1], обработка гормоночувствительных клеток ФЛА₂ приводит к блокированию системы специфического переноса ГК в плазматических мембранах, что может уменьшить поступление гормона в клетку, снизить чувствительность к нему и, следовательно, уменьшить эффект feed — back взаимодействия. С другой стороны, выявленное в настоящей работе увеличение продукции кортизола, сопровождающее бета-адренергическую блокаду у больных БА, может оказать влияние на увеличение продукции цАМФ-зависимой протеинкиназы через механизм «de novo» белкового синтеза фермента [9]. Это, в свою очередь, может способствовать усилению процесса фосфорилирования ГКР [21], то есть их активации и, следовательно, увеличению количества.

Обострение БА является, весьма вероятно, следствием воздействия на организм больного сенсibilизирующего агента. Десенситизирующий эффект действия аллергена на бета-адренергическую рецепцию лимфоцитов крови продемонстрирован нами *in vitro* как при atopической БА [3], так и при инфекционно-зависимой сенсibilизации (Базилевич Н. и др., неопубликованные данные). Вместе с тем показано, что митогенная стимуляция лимфоцитов крови здоровых людей *in vitro* [22], а также иммунизация лабораторных животных [8] сопровождаются значительным увеличением количества ГКР в

лимфоцитах крови людей и в клетках лимфатических узлов у крыс. Приведенные данные могут, вероятно, рассматриваться как отражение существования в природе механизма саморегуляции, ограничивающего в условиях сенсibilизации белковый синтез, а следовательно, и индуцированную антигеном пролиферацию лимфоцитов и продукцию антител за счет повышения чувствительности к ГК посредством увеличения количества ГКР [15]. Последнее является, вероятно, компенсаторным при снижении продукции другого фактора, ограничивающего пролиферацию лимфоцитов,— цАМФ [5], в силу обусловленной сенсibilизацией десенсibilизации бета-адренергической рецепции.

Таким образом, полученные нами результаты, а именно: 1) выявление десенсibilизации бета-адренергической рецепции в период обострения БА и восстановление ее активности в фазе клинической ремиссии заболевания; 2) увеличение уровня кортизола крови и количества ГКР в фазе обострения БА и нормализация этих показателей в фазе клинической ремиссии; 3) наличие обратных корреляционных связей между стимулированным цАМФ (степень выраженности десенсibilизации), с одной стороны, кортизолом и глюкокортикоидными рецепторами, с другой стороны, являются, на наш взгляд, достаточными для суждения о том, что десенсibilизация бета-адренергической рецепции при БА может рассматриваться в качестве эндогенного биохимического индуктора стресса. Характерной особенностью механизма адаптивной реакции при БА в условиях десенсibilизации бета-рецепции является увеличение как кортизола, так и ГКР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кислинг С., Алдер В. В., Дмитриева А. В. // Биохимия.— 1980.— № 12.— С. 2076—2082.
2. Шартава А. С., Петриченко И. Е., Селезнев Ю. М. и др. // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.— 1986.— № 2.— С. 96—100.
3. Шмушкович Б. И., Попов К. Н., Бражникова Н. А. и др. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С. 43—46.
4. Beusenbergh F. D. et al. // Agents Actions.— 1989.— Vol. 26.— P. 105—107.
5. Bourne H. R. et al. // Science.— 1974.— Vol. 184.— P. 19—28.
6. Boyum A. // Scand. J. clin. Lab. Invest.— 1968.— Suppl. 21.— P. 77—89.
7. Brooks S. M. et al. // J. Allergy.— 1979.— Vol. 63.— P. 401—406.

8. Crabtree G. R., Munck A., Smith K. A. // J. Immunol.— 1980.— Vol. 124.— P. 2430—2435.
9. Greengard P. // Science.— 1978.— Vol. 199.— P. 146—152.
10. Hoffman B. B. // Clin. Endocr. Metab.— 1983.— Vol. 12.— P. 1—13.
11. Housley P. R., Pratt W. B. // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258.— P. 4630—4635.
12. Kalinyak J. E. et al. // Ibid.— 1987.— Vol. 262.— P. 10441—10444.
13. Lippman M. E., Barr R. // J. Immunol.— 1977.— Vol. 118.— P. 1977—1981.
14. Meurs H. et al. // Int. Arch. Allergy.— 1985.— Vol. 76.— P. 256—260.
15. Neifeld J. P., Lippman M. E., Tormey D. C. // J. biol. Chem.— 1977.— Vol. 252.— P. 2972—2977.
16. Rosenthal H. E. // Analyt. Biochem.— 1967.— Vol. 26.— P. 525—532.
17. Rosewicz S. et al. // J. biol. Chem.— 1988.— Vol. 263.— P. 2581—2584.
18. Sapolsky R. M., Krey L. C., McEwen B. // Endocrinology.— 1984.— Vol. 114.— P. 287—292.
19. Scatchard G. // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1949.— Vol. 51.— P. 660—672.
20. Schlechte J. A., Ginsberg B. H., Sherman B. M. // J. Steroid. Biochem.— 1982.— Vol. 16.— P. 69—74.
21. Singh V. B., Moudgil V. K. // J. biol. Chem.— 1985.— Vol. 260.— P. 3684—3690.
22. Smith K. A. et al. // Nature.— 1977.— Vol. 267.— P. 523—526.
23. Szentivanyi A. // J. Allergy.— 1968.— Vol. 42.— P. 203—232.
24. Taki F. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1986.— Vol. 133.— P. 362—366.

Поступила 11.09.91

THE MECHANISMS OF STRESS AND ADAPTIVE RESPONSE IN BRONCHIAL ASTHMA

A. G. Chuchalin, T. A. Cheglakova, B. I. Shmushkovich

Summary

The present study was conducted to investigate into the probable mechanisms of stress and adaptive response to it in bronchial asthma (BA) by means of evaluation of the functional state of betaadrenergic reception by the level of adrenalin-stimulated CAMP and glucocorticoid reception by the number of binding sites-glucocorticoid receptors (GCR) — and dissociation constant in peripheral blood lymphocytes. Adrenal function was evaluated by plasma cortisol level before breakfast. Correlations of those parameters were analysed in exacerbation and in clinical remission. The results of the study showed, that desensitization of beta-adrenergic reception (suppression of stimulated CAMP) in BA patients may be regarded as an endogenic biochemical inductor of stress, causing an adaptive increase of cortisol production. The latter is accompanied by increased GCR number in exacerbation, which can be one more mechanism of adaptive response to stress in BA patients.

В. И. Трофимов

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав.— з. д. н. РФ проф. Г. Б. Федосеев) I Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова

В настоящее время не вызывает сомнения ведущая роль повышенной реактивности бронхов в патогенезе бронхиальной астмы. В большом количестве работ показано значение воспаления в развитии гиперреактивности бронхов [2, 8, 9]. Однако до настоящего времени недостаточно изучена роль такой мощной регулирующей системы как глюкокортикоидные гормоны в формировании гиперреактивности бронхов. В своей работе мы попытались изучить взаимоотношения между нарушениями глюкокортикоидного гомеостаза и измененными чувствительностью и реактивностью бронхов.

Было обследовано 56 больных бронхиальной астмой, 70 больных с преаастмой, 22 здоровых кровных родственника больных бронхиальной астмой и 20 здоровых лиц. Больные бронхиальной астмой и с преаастмой обследовались в фазе затихающего обострения или ремиссии заболевания. Исследование функции внешнего дыхания проводилось в межклинической лаборатории физиологии дыхания I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова. Для выявления измененных чувствительности и реактивности бронхов у обследованных лиц был использован фармакологический бронхопровокационный тест с ингаляцией ацетилхолина (АЦХ-тест). Для его проведения применялся полупроводниковый ультразвуковой ингалятор UZI-50 (ГДР), обеспечивающий образование высокодисперсного аэрозоля с диаметром частиц до 6 мкм. Перед проведением АЦХ-теста у всех обследованных проверяли исходное состояние бронхиальной проходимости по показателям бронхиального сопротивления (R_{aw}), удельной проводимости бронхов (SG_{aw}), а также объемной скорости потока выдоха на различных уровнях форсированной жизненной емкости легких: VE_{max} , VE_{50} , VE_{75} . Для исключения влияния механического раздражения слизистой дыхательных путей частицами распыляемой жидкости испытуемым предлагалась ингаляция плацебо (5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия). Поскольку ни у одного из обследованных ухудшения бронхиальной проходимости (снижения SG_{aw} более чем на 25 %) не отмечалось, то каждый из них получал ингаляцию 5 мл физиологического раствора, в котором содержалось 100 мкг АЦХ. Если эта доза не вызывала снижения SG_{aw} на 25 % от исход-

ной величины, обследуемому лицу предлагались дальнейшие ингаляции раствора АЦХ в возрастающих концентрациях (200, 500, 1000, 2000, 5000, 10 000 мкг) до достижения пороговой дозы, после чего пациентам предлагалось сделать одну или две ингаляции последующих доз раствора АЦХ, превышающих пороговую. По результатам полученных изменений показателей проходимости бронхов строили кривые доза — ответ. Как было показано в работах, проведенных ранее в межклинической лаборатории физиологии дыхания I ЛМИ им. акад. И. П. Павлова, для оценки чувствительности можно использовать определение пороговой дозы АЦХ, которая вызывала снижение SG_{aw} на 25 % и более от исходной величины ($ПД_{25}$). Параметром, характеризующим реактивность бронхов, считался удельный угол α (в градусах), который рассчитывался по кривой доза — ответ [3].

Об изменениях глюкокортикоидного гомеостаза судили по определению уровня суммарных 11-ОКС в плазме капиллярной крови микрометодом с использованием флюорометрии по De Moog [7].

АЦХ-тест оказался положительным у большинства здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой (0,68), больных преаастмой (0,73) и у всех лиц, страдающих бронхиальной астмой. У 1/4 больных с преаастмой (0,27) и у 1/3 кровных родственников больных бронхиальной астмой (0,32) тест был сомнительным или отрицательным.

Наибольшей чувствительностью бронхов к АЦХ, измеренной по $ПД_{25}$, обладали больные бронхиальной астмой, у которых средняя $ПД_{25}$ ($506,8 \pm 106,1$ мкг) была достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у больных с преаастмой ($2137,8 \pm 286,7$ мкг) или кровных родственников больных бронхиальной астмой ($2901,5 \pm 729,3$ мкг). Достоверной разницы между $ПД_{25}$ у больных с атопической и неатопической преаастмой, так же как атопической и неатопической бронхиальной астмой не было.

Реактивность бронхов, измеренная по углу α оказалась различной у обследованных групп лиц. Самый высокий угол α обнаружен у больных бронхиальной астмой ($9,6 \pm 0,9^\circ$), у больных с преаастмой он был в среднем в 2,2 раза ($4,3 \pm 0,8^\circ$), а у здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой в 5,6 раза ($1,7 \pm 0,8^\circ$)

Таблица 1

Динамика содержания суммарных 11-ОКС в плазме крови до и после АЦХ-теста у обследованных лиц ($M \pm m$)

Обследованные группы	Число обследованных	11-ОКС до теста, нмоль/л	11-ОКС после теста, нмоль/л
К	15	458,0 \pm 41,4	518,7 \pm 27,6
Р	17	474,5 \pm 35,9	507,6 \pm 33,1
ПА	70	513,2 \pm 55,2	557,3 \pm 80,0
БА	47	471,8 \pm 22,0	375,2 \pm 24,8

Примечание. Здесь и в табл. 2 К — здоровые лица (контроль), Р — родственники больных бронхиальной астмой, ПА — больные с предастмой, БА — больные бронхиальной астмой

ниже. У здоровых лиц контрольной группы гиперреактивность бронхов к АЦХ не выявлялась.

Выраженная гиперреактивность бронхов (угол α больше 1°) была характерна для больных бронхиальной астмой (встречалась с частотой 0,87). Значительно реже выраженная гиперреактивность бронхов обнаруживалась у больных с предастмой (0,39) и кровных родственников больных бронхиальной астмой (0,23), у которых довольно часто встречались сомнительная и отрицательная реакции на ингаляции АЦХ (соответственно 0,27 и 0,32).

Обнаружена положительная корреляционная связь между повышенной чувствительностью и повышенной реактивностью бронхов к АЦХ у больных с предастмой ($r=0,44$, $p<0,05$) и бронхиальной астмой ($r=0,58$, $p<0,05$). У кровных родственников больных бронхиальной астмой эта связь была недостоверной ($r=0,23$, $p<0,05$).

Более высокие чувствительность и реактивность бронхов были выявлены у больных с атопическим клинико-патогенетическим вариантом предастмы и бронхиальной астмы, хотя достоверной ($p<0,05$) эта разница была только у последних.

Содержание суммарных глюкокортикоидов в плазме крови при проведении АЦХ-теста имело различную динамику у обследованных групп лиц (табл. 1).

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, наблюдалась тенденция к повышению уровня глюкокортикоидов после АЦХ-теста у здоровых лиц контрольной группы, родственников больных бронхиальной астмой и у больных с предастмой ($p>0,05$), в то время как у больных бронхиальной астмой содержание 11-ОКС в плазме крови после пробы с АЦХ достоверно ($p<0,01$) снижалось.

При изучении зависимости изменений глюкокортикоидной функции надпочечников в период проведения АЦХ-теста от клинико-патогенетических вариантов предастмы и бронхиальной астмы установлено, что исходный уровень 11-ОКС в плазме крови у больных с неатопической предастмой был достоверно ($p<0,01$) ниже, чем у больных с атопической предастмой (табл. 2).

У больных с атопической бронхиальной астмой исходное содержание суммарных кортикостероидов существенно не отличалось от их количества у больных с инфекционно-зависимой формой заболевания ($p>0,05$).

В группе больных с атопической предастмой уровень глюкокортикоидных гормонов в плазме крови после АЦХ-теста оставался достоверно ($p<0,01$) более высоким, чем у лиц с неатопической предастмой.

У больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой содержание глюкокортикоидов в плазме крови после пробы с АЦХ снизилось в большей степени, чем у больных атопической бронхиальной астмой, и было в среднем достоверно ниже ($p<0,05$).

Таким образом, можно констатировать, что у больных с предастмой и бронхиальной астмой с различными клинико-патогенетическими вариантами болезни имела место неоднородная реакция коры надпочечников на АЦХ-тест.

Уровень суммарных глюкокортикоидов в плазме крови после АЦХ-теста имел тенденцию к повышению у здоровых лиц контрольной группы, здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой и больных с предастмой (на 13,3 %, 7 % и 9 % соответственно), а у больных бронхиальной астмой он достоверно снижался ($p<0,01$). При этом достоверные изменения содержания глюкокортикоидов в плазме крови наблюдались у больных с атопической предастмой (повышение, $p<0,05$) и инфекционно-зависимой бронхиальной астмой (снижение, $p<0,001$), что объясняется, по-видимому, сохранением адаптационных возможностей коры надпочечников у первых и значительным истощением ее резервов у вторых.

Исходя из полученных результатов можно предположить, что у здоровых лиц контрольной группы имела место адекватная реакция коры надпочечников на стрессовую ситуацию (АЦХ-тест) в виде повышения содержания глюкокортикоидов в плазме крови. У многих здоровых кровных род-

Таблица 2

Динамика содержания суммарных 11-ОКС в плазме крови у больных с атопической и неатопической предастмой и бронхиальной астмой до и после ацетилхолинового теста ($M \pm m$)

Группы больных	Число больных	Уровень 11-ОКС до пробы, нмоль/л	Уровень 11-ОКС после пробы, нмоль/л
ПА атопическая	44	540,8 \pm 12,1	584,9 \pm 14,9
ПА неатопическая	26	458,0 \pm 14,3	496,6 \pm 27,0
БА атопическая	27	458,0 \pm 27,6	419,4 \pm 30,3
БА инфекционно-зависимая	20	489,1 \pm 15,0	320,0 \pm 17,9

ственников больных бронхиальной астмой и у больных с предастмой эта реакция была недостаточно выраженной, а у большинства больных бронхиальной астмой реакция надпочечниковых желез на АЦХ-тест оказалась парадоксальной (снижение уровня 11-ОКС в плазме крови). Эти данные свидетельствуют о наличии скрытого напряжения, с которым функционирует кора надпочечников у больных с предастмой и, возможно, родственников больных бронхиальной астмой, и значительном угнетении ее функциональных возможностей у больных бронхиальной астмой, особенно с инфекционно-зависимым клинко-патогенетическим вариантом течения. В связи с этим можно полагать, что относительная или абсолютная глюкокортикоидная недостаточность участвует в формировании повышенной чувствительности и особенно реактивности бронхов, выявленных пробой с АЦХ.

Корреляционный анализ установил наличие довольно слабой связи между исходным уровнем 11-ОКС в плазме крови и ПД₂₅ у здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой ($r=0,17$, $p>0,05$), у больных с предастмой ($r=-0,23$, $p=0,05$) и больных бронхиальной астмой ($r=0,34$, $p<0,05$). По всей вероятности доля участия глюкокортикоидной недостаточности в развитии гиперчувствительности бронхов к АЦХ невелика, так как ведущую роль в ее проявлении играет, по-видимому, непосредственное действие АЦХ на М-холинорецепторы преимущественно крупных бронхов [11], а также выброс тучной клеткой предшествующих медиаторов (гистамина, ЭХФА, МХА и др.) [8].

Средней силы отрицательная корреляционная связь была обнаружена между исходным уровнем 11-ОКС в плазме крови и углом α у здоровых кровных родственников больных бронхиальной астмой ($r=-0,68$, $p<0,01$), больных с предастмой ($r=-0,69$, $p<0,01$) и бронхиальной астмой ($r=-0,44$, $p<0,01$). Выявленные связи сохранялись на прежнем уровне при сопоставлении содержания глюкокортикоидов в плазме крови после АЦХ-теста с углом α как у кровных родственников больных бронхиальной астмой ($r=-0,66$, $p<0,01$), так и у больных с предастмой ($r=-0,69$, $p<0,01$), а у больных бронхиальной астмой сила связи даже возрастала ($r=-0,62$, $p<0,01$).

Из полученных результатов следует, что недостаточность глюкокортикоидных гормонов играет существенную роль в развитии гиперреактивности бронхов, выявляемой с помощью АЦХ-теста. По-видимому, это связано с ослаблением противовоспалительного действия глюкокортикоидов при их недостаточности. В настоящее время считается доказанным, что независимо от происхождения повышенной реактивности бронхов ее основным патофизиологическим механизмом является воспалительный процесс в бронхолегочном аппарате, который сочетается не только с сокращением гладкой мускулатуры бронхов, но и отеком, экстра-

вазацией плазмы, гиперсекрецией слизи, нарушением целостности эпителия бронхов и клеточной инфильтрацией [5, 6, 12, 14]. В реализации воспаления в бронхах принимает участие большое число медиаторов, выделяемых тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами, главная роль среди которых в развитии гиперреактивности бронхов отводится гистамину, простагландинам, лейкотриенам, фактору активации тромбоцитов [5].

Механизмы противовоспалительного действия глюкокортикоидов на молекулярном уровне недостаточно изучены, однако имеются сведения о вмешательстве кортикостероидов в метаболизм арахидоновой кислоты. Показано, что глюкокортикоиды вызывают синтез новых протеинов (липомулина, макрокортина), которые ингибируют активность фосфолипазы — А₂, фермента, катализирующего гидролиз фосфатидилхолина в арахидоновую кислоту и лизофосфатидилхолин [9, 13]. Через блокаду фосфолипазы — А₂ глюкокортикоиды могут ингибировать синтез простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов — мощных медиаторов воспаления и бронхоконстрикции, играющих важную роль в развитии гиперреактивности бронхов. Не менее важное значение в развитии гиперреактивности бронхов в последние годы придают лизофосфатидилхолину, продукция которого также ингибируется глюкокортикоидами [4].

Хотя клиническое значение ингибирующего эффекта глюкокортикоидов на фосфолипазу — А₂ оценено пока недостаточно, так как большинство этих эффектов продемонстрировано *in vitro* с довольно высокими дозами стероидов [13], можно полагать, что глюкокортикоидная недостаточность способствует реализации описанных механизмов развития повышенной реактивности бронхов.

Кроме того, дефицит глюкокортикоидных гормонов может стимулировать переход β -адренорецепторов в α -адренорецепторы, который тесно связан с метаболизмом арахидоновой кислоты [1, 10] и является также одним из механизмов гиперреактивности бронхов.

На основании данных литературы и собственных исследований можно высказать предположение, что повышенная чувствительность бронхов соответствует немедленной бронхоконстрикторной реакции (в ответ на бронхопровокацию), опосредованной выбросом предсуществующих медиаторов (гистамина, эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии, нейтрофильного хемотаксического фактора анафилаксии и др.), на действие которых глюкокортикоиды не оказывают существенного влияния. Повышенная реактивность бронхов, по-видимому, соответствует поздней бронхоконстрикторной реакции, развитие которой обусловлено в большей степени участием вторичных медиаторов бронхоконстрикции и воспаления: продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), фактора акти-

вации тромбоцитов, клеточных элементов воспаления, эндотелия сосудов легких. Глюкокортикоиды, благодаря своему мощному противовоспалительному и мембраностабилизирующему эффекту, оказывают большее ингибирующее действие на формирование поздней бронхоконстрикторной реакции (гиперреактивности), предупреждая развитие длительного стойкого бронхоспазма. Исходя из высказанного предположения, глюкокортикоидная недостаточность может способствовать формированию гиперреактивности бронхов у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
2. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
3. Щемелина Т. И. Изменения реактивности бронхов у больных бронхиальной астмой и методы ее коррекции: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1988.
4. Agrawal K. P. // Chest.— 1981.— Vol. 91, N 6.— P. 148—151.
5. Barnes P. J. // J. Allergy.— 1988.— Vol. 81, N 1.— P. 152—160.
6. Dal Negro R. W. // Triangle.— 1988.— Vol. 27, N 3.— P. 87—94.
7. De Moor P., Heirwegh K., Heremans J., Declerk — Paskin M. // J. Clin. Invest.— 1962.— Vol. 41, N 4.— P. 816—820.
8. Kaliner M. // Progr. resp. Res.— 1985.— Vol. 19.— P. 17—29.

9. Konig W., Bohn A., Rauscher J. et al. // Internist (Berl.) — 1985.— N 4.— S. 182—194.
10. Kunos O., Kunos J., Hirata F., Ishak E. J. N. // J. Allergy.— 1985.— Vol. 76, N 2.— Suppl.— P. 346—352.
11. Mc Fadden E. R. // Agents a. Actions.— 1983.— Vol. 13, Suppl.— P. 25—33.
12. Nolte D. // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, N 4.— S. 149—150.
13. Svedmyr N. // Corticosteroid Treatment in Allergic Airway Diseases.— 1982.— P. 48—53.
14. Ukena D., Sybrecht G. W. // Med. Klin.— 1988.— Bd 83, N 4.— S. 142—148.

Поступила 29.03.91.

IMPAIRED GLUCOCORTICOID HOMEOSTASIS AND ITS IMPACT ON BRONCHIAL SENSITIVITY AND REACTIVITY AT DIFFERENT STAGES OF BRONCHIAL ASTHMA

V. I. Trofimov

Summary

The study has revealed increased bronchial reactivity to acetylcholine in 2/3 of direct relatives of asthmatic patients, in 3/4 of patients with PA and in all BA patients. It was found that 11 OKS plasma levels tended to increase after acetylcholine challenge in direct relatives of BA patients, PA patients and normals, and significantly decreased in BA patients suggesting the inadequacy of their adrenal cortex response to acetylcholine challenge. Inverse correlation was found between glucocorticoid plasma levels and bronchial hyperreactivity. Evidently, glucocorticoid insufficiency plays an important part in bronchial hyperreactivity.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-076.5

Л. К. Романова, С. И. Овчаренко, Т. Б. Младковская, М. С. Покровская,
В. В. Филиппов

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ В ЛЕГКИХ ВО ВРЕМЯ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лаборатория пульмонологии (рук.— проф. Л. К. Романова) НИИ морфологии человека АМН РФ; кафедра № 1 внутренних болезней I л/ф (зав.— проф. В. И. Маколкин), межклиническое эндоскопическое отделение (зав.— к.м.н. В. Я. Заводнов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Проблема патогенеза бронхиальной астмы окончательно еще не решена [11, 12]. Согласно представлениям ряда исследователей [20], бронхиальная астма является «хроническим десквамативным эозинофильным бронхитом», что подтверждается цитологическим исследованием бронхиальных смывов [6, 16]. При этом воспаление в воздухоносных путях рассматривается как один из патогенетических механизмов возникновения гиперчувствительности бронхов [2, 6, 17, 22]. Большой вклад в изучении патогенеза бронхиальной астмы был получен при разносторонних, в том числе цитологических, исследованиях субсегментарных бронхоальвеолярных смывов (БАС), называемых «альвеолярными смывами». Показано, что эозинофильное воспаление при бронхиальной астме развивается не толь-

ко в проксимальных бронхах, но и в дистальных воздухоносных путях; оно распространяется также на респираторный отдел легких. В связи с этим возникла необходимость изучить соотношение различных эффекторных клеток воспаления в БАС, что позволило бы судить о характере и степени выраженности воспалительных реакций в легких. Известно, что для бронхиальной астмы характерно увеличение числа эозинофилов в БАС [1, 2, 4, 5, 8, 10, 20, 24]. При этом установлена прямая зависимость между уровнем содержания эозинофилов в смывах из альвеол и тяжестью течения заболевания [8, 17, 24]. Однако сведения о клеточном составе БАС при бронхиальной астме получены главным образом во внеприступном периоде. Они немногочисленны и порой противоречивы [2, 5, 8,

10, 13, 16, 23]. Недостаточно изучены местные клеточные реакции в легких при обострении бронхиальной астмы, отражающие особенности так называемых альвеолитов.

В связи с вышеизложенными целями настоящей работы были: определение характера изменений в клеточном звене местной защиты легких во время обострения бронхиальной астмы, а также разработка цитологических критериев активности эозинофильного и нейтрофильного воспаления в респираторном отделе.

Обследовано 30 больных с разными вариантами бронхиальной астмы в возрасте 18—61 года (средний возраст 39,1 года), в том числе 16 мужчин и 14 женщин; из них 8 человек курили. Длительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 20 лет. Атопическая бронхиальная астма отмечена у одного больного, инфекционно-зависимая (атопический вариант) — у 3 больных. У остальных 26 больных была инфекционно-аллергическая бронхиальная астма. У ряда больных она имела своеобразные черты, что послужило причиной оценки их состояния индивидуально в каждом случае. У 3 больных диагноз был установлен впервые в период перехода хронического астматического бронхита в астму. У одной больной бронхиальная астма протекала в сочетании с «аспириновой триадой». У 4 пациентов выявлено сочетание бронхиальной астмы с другими патологическими состояниями: у одного — с травматической энцефалопатией, у другого — с хроническим активным гепатитом, у третьего — с эозинофильным инфильтратом легкого, у четвертого — с бронхолегочным аспергиллезом.

Гормонозависимая бронхиальная астма была у 3 из 30 больных. У одного больного отмечена астма легкой степени тяжести, у 25 — среднетяжелой и у 4 — тяжелой степени течения. Диагноз был поставлен в результате общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования; определялась функция внешнего дыхания, выполнялась диагностическая бронхофиброскопия, проводились аллергологические исследования.

В группу сравнения («норма») вошли 9 па-

циентов (6 мужчин и 3 женщины) в возрасте 18—52 лет (средний возраст 30 лет), у которых по данным физикального, лабораторного и инструментального обследования отсутствовали признаки легочной патологии. Среди них было 4 человека курящих.

Субсегментарный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) проводился с учетом рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению БАЛ, возглавляемой доктором Н. Klech [18]. Под местной анестезией лидокаином (400 мг) при помощи фибробронхоскопа BF—BC2 «Олимпас» (Япония) в выбранный субсегментарный бронх порциями вводили стерильный теплый (37 °C) изотонический раствор хлорида натрия. Первую порцию (20 мл) использовали для промывания бронхов и в данной работе не изучали. Вслед за ней дробно (по 50 мл) вводили еще 150 мл изотонического раствора и каждую порцию введенной жидкости тщательно аспирировали в стерильные ловушки [3]. Полученный БАС фильтровали через 4 слоя стерильной марли в стеклянные силиконизированные флаконы, помещенные в сосуд со льдом. Лаваж выполняли в утренние часы (до 11 ч). С момента получения БАС в клинике до определения жизнеспособности клеток и приготовления цитологических препаратов в лаборатории пульмонологии НИИ морфологии человека АМН СССР проходило не более 60 минут.

В камере Горяева подсчитывали общее число клеток (альвеолярных макрофагов, лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов — ПМЯЛ) в 1 мл БАС, не подвергавшегося центрифугированию, а также отдельных клеточных форм. Следует отметить, что в камере Горяева без использования специальных методов окраски практически невозможно отдифференцировать мелкие формы жизнеспособных альвеолярных макрофагов от ПМЯЛ. Лимфоциты, эритроциты и клетки бронхиального эпителия идентифицируются хорошо.

Жизнеспособность клеток определяли после их окраски 0,1 % трипановым синим. Из клеточной взвеси нецентрифугированного БАС готовили препараты по оригинальной методике, позволяю-

Таблица 1

Характеристика БАС больных при обострении бронхиальной астмы

Группа наблюдения	Число случаев	Полученный БАС		Число клеток в 1 мл БАС, ·10 ⁶
		мл	%	
Группа сравнения — «норма»	9	96,7±9,1	64,5±6,05	0,26±0,05
некурящие	5	103,0±4,9	68,7±3,3	0,20±0,05
курящие	4	88,7±20,4	59,2±13,3	0,34±0,07
Бронхиальная астма	30	61,6±5,6	41,1±3,7	0,21±0,03
некурящие	22	62,0±6,9	41,5±4,6	0,15±0,03
курящие	8	60,4±9,4	40,2±6,3	0,38±0,06

Таблица 2

Жизнеспособность альвеолярных макрофагов (АМ) в нативном БАС больных при обострении бронхиальной астмы

Группа обследованных	Погибшие АМ, %		Достоверность различия средних
	в «норме» n=9	при бронхиальной астме n=30	
Некурящие	9,1±3,6	21,6±3,96	<0,05
Курящие	19,0±2,6	24,6±4,00	>0,05
Вся группа	13,5±2,81	22,4±3,07	<0,05

ворительно. Лишь у одной больной развился бронхоспазм, потребовавший для его ликвидации внутривенного введения кортикостероидов. У 3 больных в день проведения лавжа к вечеру повысилась температура (37,6—38,0 °С), которая нормализовалась самостоятельно к утру следующего дня. Других осложнений (пневмоторакса, кровотечений и т. п.) не было.

Во время обострения бронхиальной астмы у преобладающего числа больных количество полученного БАС по отношению к введенному изотоническому раствору уменьшается по сравнению с «нормой» (табл. 1). Эти наблюдения согласуются с данными других работ [13, 24]. Очевидно, при аспирации БАС из респираторного отдела легких больных в фазе обострения заболевания затруднен отток введенного изотонического раствора («феномен ловушки»), что свидетельствует об обструкции дистальных воздухоносных путей. Достоверных различий между количеством полученного БАС у больных мужчин и женщин, а также у курящих и некурящих не выявлено.

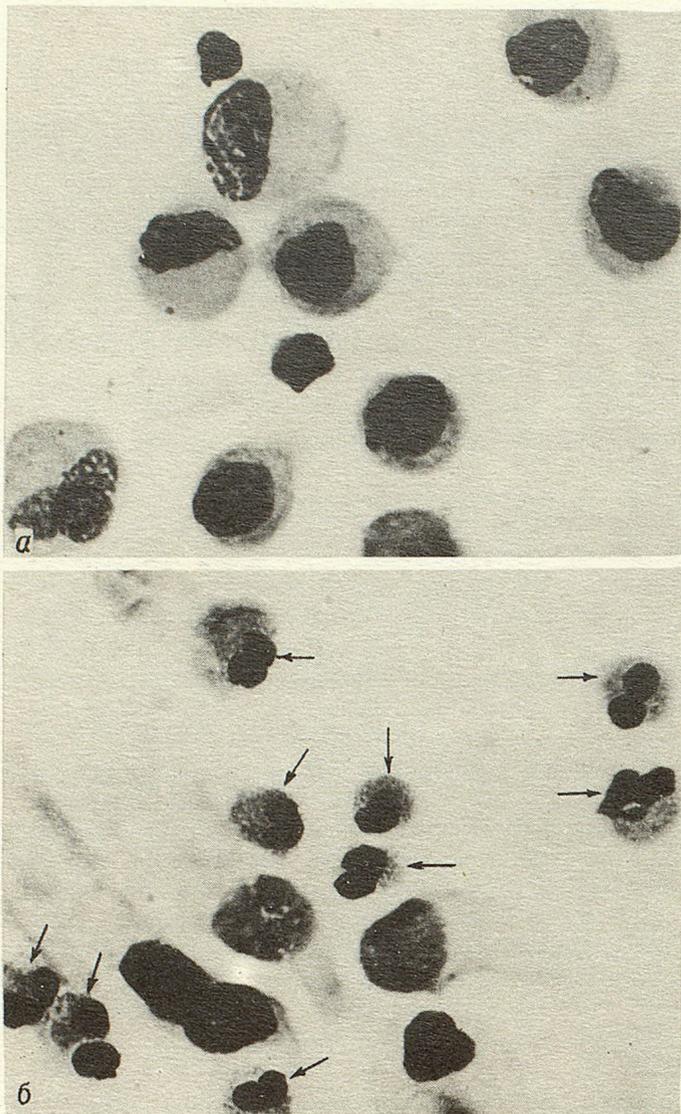


Рис. 1. Цитологические препараты субсегментарных БАС:

а — клетки БАС пациента без признаков легочной патологии; преобладают альвеолярные макрофаги. б — эозинофилы (указаны стрелкой) БАС больного бронхиальной астмой. Окраска по методу Гимзы. Ув.×3200.

щей получить на предметном стекле монослой неповрежденных клеток. Препараты окрашивали по Маю — Грюнвальду — Гимзе.

Эндопульмональную цитограмму (термин предложен в 1982 г. [1]), отражающую относительное содержание различных клеток в БАС, определяли после просмотра 1000 клеток при увеличении ×1000 (иммерсия). Клетки бронхиального и альвеолярного эпителия, а также эритроциты в эндопульмональную цитограмму не включали. В 4 случаях для морфофункциональной характеристики клеток использовали сканирующую и трансмиссионную электронную микроскопию. Результаты исследования подвергали статистической обработке. Различия показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Пациенты переносили процедуру БАЛ удовлет-

Таблица 3

Эндопульмональная цитограмма больных в период обострения бронхиальной астмы

Тип клеток	Относительное содержание клеток, %		Достоверность различия средних
	в «норме» (n=9)	при бронхиальной астме (n=26)	
Альвеолярные макрофаги	92,4±1,3	85,2±1,5	<0,05
Лимфоциты	5,8±1,2	6,1±0,9	
Нейтрофилы	0,8±0,3	2,9±0,8	<0,05
Эозинофилы	0,5±0,1	5,8±0,8	<0,05
Тучные клетки	0	0,19±0,1	<0,05

Примечание. При определении средних показателей не учитывали данные цитограммы четырех больных. У двух из них эозинофилы отсутствовали в БАС, а у других двух была очень высокая эозинофилия БАС (у одного больного бронхиальная астма сочеталась с эозинофильным инфильтратом в легких, а у другой больной при тяжелом течении заболевания отмечался аутоиммунный компонент).

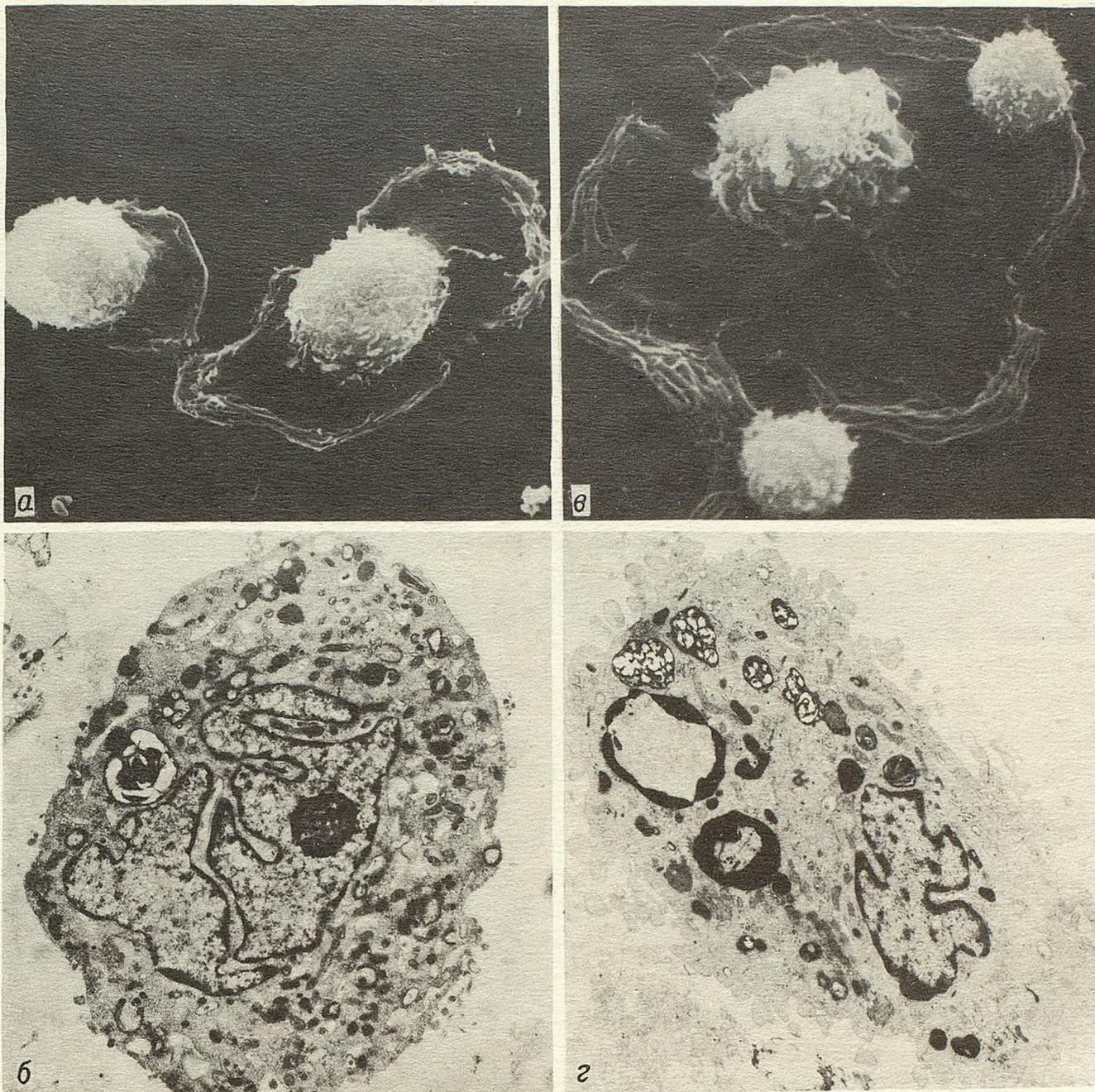


Рис. 2. Клетки БАС больных бронхиальной астмой. Альвеолярные макрофаги в активном функциональном состоянии.

а — сканирующая электронная микроскопия (СЭМ). Ув. $\times 2300$. б — трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ). Ув. $\times 6000$. в — адгезия лимфоцитов с альвеолярным макрофагом — образование «розетки». СЭМ. Ув. $\times 4000$. г — в цитоплазме альвеолярного макрофага содержатся фагоцитированные ядра других клеток. ТЭМ. Ув. $\times 6000$.

В БАС больных преобладали одноядерные формы альвеолярных макрофагов, имелись лимфоциты, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, тучные клетки (как интактные, так и дегранулированные), клетки реснитчатого бронхиального эпителия, эритроциты, а также «голые ядра» погибающих клеток, главным образом бронхиального эпителия (рис. 1). Очень редко встречались секреторные бронхиальные и бронхиолярные клетки, а также альвеолоциты

2-го типа. Все клетки бронхиального эпителия в БАС всех здоровых и больных пациентов окрашивались трипановым синим, что указывало на их нежизнеспособность. Лимфоциты, как правило, были жизнеспособными. Число клеток в 1 мл БАС курящих больных было достоверно выше, чем у некурящих (см. табл. 1).

Почти у половины больных бронхиальной астмой выявлено сравнительно высокое (более 20 %) содержание нежизнеспособных альвеолярных мак-

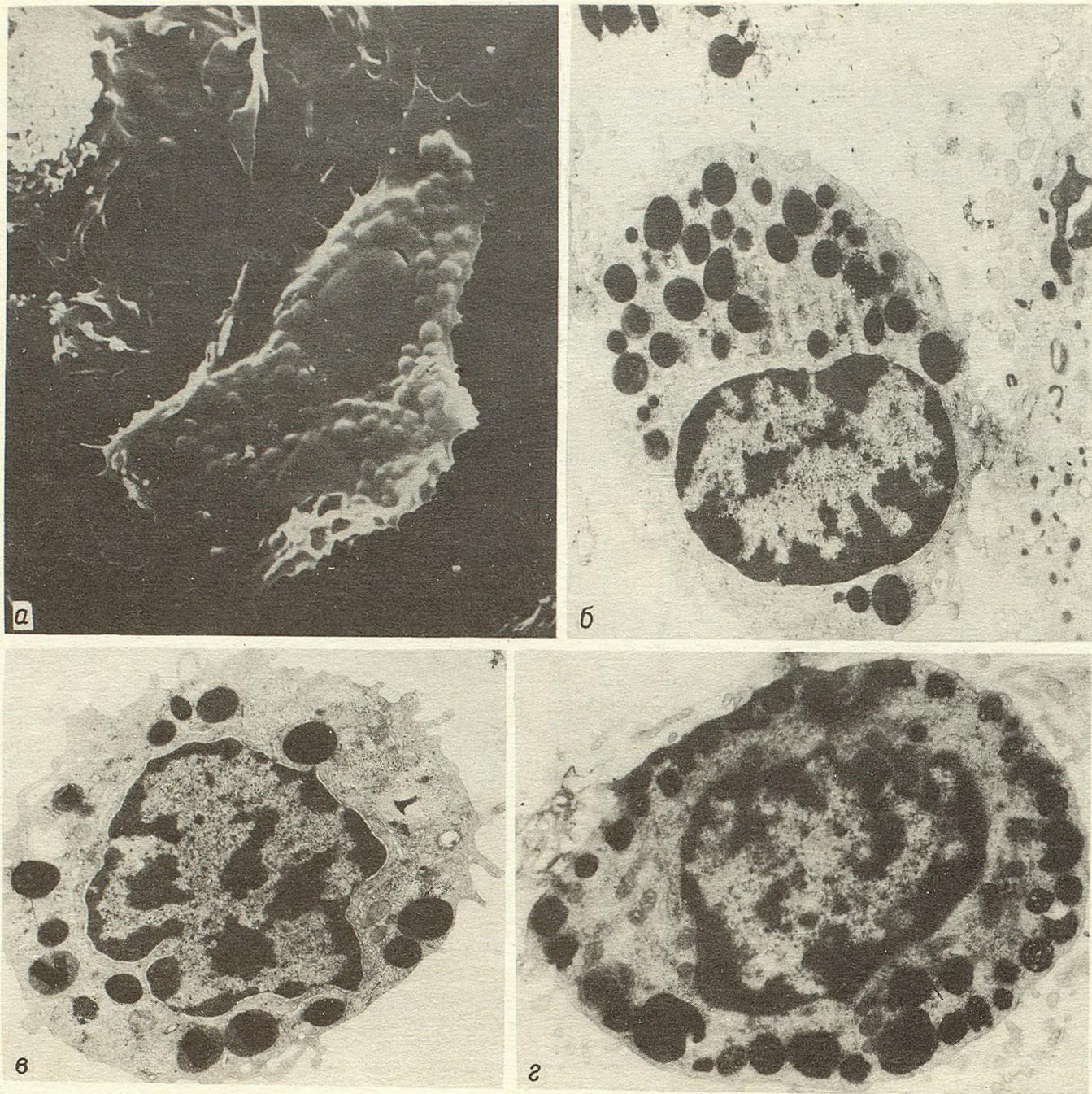


Рис. 3. Клетки БАС больных бронхиальной астмой.

а, б, в — эозинофилы в активном состоянии, а — неповрежденный эозинофил с большим числом гранул и цитоплазматических выростов. СЭМ. Ув. $\times 5000$;
 б, в — эозинофилы, содержащие в цитоплазме гранулы с электронноплотным центром (признак отсутствия дегрануляции). Рядом с одной из клеток
 (б) видны свободно расположенные гранулы, попавшие в БАС. ТЭМ. Ув. $\times 9000$; г — неповрежденная тучная клетка, содержащая в цитоплазме разнородные
 по структуре секреторные гранулы. ТЭМ. Ув. $\times 9000$.

рофагов (табл. 2). При этом у некурящих больных погибших альвеолярных макрофагов оказалось в 2 раза больше, чем у некурящих здоровых пациентов ($p < 0,05$).

В эндопульмональной цитограмме как в «норме», так и при обострении бронхиальной астмы значительно преобладают клетки моноцитарно-макрофагального ряда (табл. 3). Однако у больных достоверно снижается относительное число

этих клеток, что служит косвенным признаком так называемого численного «макрофагального дефицита» [7]. Вместе с тем почти все альвеолярные макрофаги находятся в состоянии повышенной функциональной активности (рис. 2). На поверхности клеток имеется большое число цитоплазматических складок, гребешков, выростов. Ядра многих клеток имеют лопастную форму и хорошо развитые ядрышки, что сви-

Таблица 4

Абсолютное содержание клеток в БАС больных в период обострения бронхиальной астмы

Тип клеток	Число клеток в 1 мл БАС, $\cdot 10^4$		Достоверность различия средних
	в «норме»	при бронхиальной астме	
Альвеолярные макрофаги	$24,1 \pm 5,0$	$17,5 \pm 2,9$	$>0,05$
Лимфоциты	$2,8 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,3$	$<0,05$
Эозинофилы	$0,1 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,7$	$<0,05$
Нейтрофилы	$0,3 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,3$	$>0,05$
Клетки бронхиального эпителия	$3 \pm 0,9$	$3 \pm 0,4$	

детельствует об активации синтеза белка. В цитоплазме содержится значительное число лизосом, лизофагосом и округлых электронноплотных включений, похожих на эозинофильные гранулы. В ряде случаев встречались альвеолярные макрофаги, фагоцитировавшие эозинофилы; в отдельных клетках наблюдались ядра лимфоцитов (см. рис. 2, г). У больной бронхиальной астмой с аутоиммунным компонентом альвеолярные макрофаги проявляли повышенную адгезивную активность по отношению к лимфоцитам, образуя с ними «розетки» (см. рис. 2, в).

Относительное число лимфоцитов в БАС больных бронхиальной астмой оказалось в среднем очень близким к значению этого показателя в «норме» (см. табл. 3). Однако, в одном случае при гормонозависимой бронхиальной астме лимфоциты в БАС не были обнаружены, что следует связать с эффектом длительной глюкокортикоидной терапии. В БАС трех больных со среднетяжелой степенью течения бронхиальной астмы оказалось повышенное число лимфоцитов (12,0; 16,4 и 20,0 %). У двух из этих больных в БАС найдены пневмоцисты (*P. carinii*), хотя клинических признаков пневмоцистной пневмонии не было. О возможности увеличения числа лимфоцитов в БАС отдельных больных при обострении бронхиальной астмы, в частности в условиях развития пневмонии, имеются сообщения в литературе [16]. Для нас оказалось неожиданным достоверное уменьшение числа лимфоцитов в 1 мл БАС больных бронхиальной астмой, выявленное при подсчете клеток в камере Горяева. Можно предположить, что в условиях бронхоспазма ограничен выход лимфоидных клеток из БАЛТ-системы в просвет воздухоносных путей. Однако этот вопрос требует специального исследования.

При обострении бронхиальной астмы в просветах альвеол появляются тучные клетки, попадающие в БАС (рис. 3, г). Их относительное число подвержено значительным индивидуальным колебаниям от 0 до 1 %. В норме тучные клетки

в БАС, как правило, отсутствуют (см. табл. 3). По данным литературы, они могут составлять до 2 % от всех клеток эндопульмональной цитогаммы больных бронхиальной астмой [4, 15, 16]. Однако из наличие в БАС не специфично для данного заболевания.

Отличительным признаком обострения бронхиальной астмы у преобладающего числа больных служило повышение как абсолютного, так и относительного содержания эозинофилов в БАС (табл. 3 и 4). Большинство эозинофилов находилось в повышенном функциональном состоянии и содержало большое число гранул с электронно-плотным центром (рис. 3). Однако часть клеток находилась в состоянии деструкции; при их разрушении гранулы попадали в просвет альвеол и служили источником катионных белков и крупного основного белка в БАС [19].

Как при атопической («экзогенной»), так и при неатопической, называемой в зарубежной литературе «эндогенной», бронхиальной астме без сочетания с другими патологическими состояниями показатели относительного содержания эозинофилов колебались в одинаковых пределах (от 0,6 до 15,2 %), составляя в среднем 6—7 %. В межприступный период уровень эозинофилов в БАС, согласно данным литературы, достигает сходных значений, повышаясь, однако, лишь у отдельных больных до 20 % [14, 20, 21]. В ряде работ отечественных авторов [5, 10] приводятся очень высокие значения относительного содержания эозинофилов в БАС больных бронхиальной астмой, что не согласуется с результатами нашего исследования. Нами очень высокая эозинофилия БАС (49,8 и 69,0 %) (см. рис. 1, б) выявлена лишь в двух случаях: в одном при сочетании бронхиальной астмы с эозинофильным инфильтратом в легких и в другом — при тяжелом течении инфекционно-зависимой бронхиальной астмы (атопический вариант с аутоиммунным компонентом). По данным F. V. Michel et al. [20], значительное увеличение числа эозинофилов в БАС (свыше 20 %) может служить диагностическим признаком не только эозинофильных инфильтратов в легких, но и эозинофильных пневмопатий различного генеза, протекающих в сочетании с бронхиальной астмой.

Заслуживают внимания четыре больные, у которых в момент обследования эозинофилы в БАС либо не были обнаружены (два случая), либо составляли 0,1 и 0,3 %, что соответствовало нормальным показателям. Вместе с тем в первой (бронхиальной) порции БАС всех больных число эозинофилов было увеличено. Известно, что при гормонотерапии (а двое больных длительно получали кортикостероиды) уровень эозинофилов может снижаться до нуля [16]. В этих случаях данный показатель отражает эффективность гормонотерапии и должен учи-

Таблица 5

Критерии оценки степени выраженности нейтрофильного и эозинофильного воспаления в легких при бронхиальной астме

Степень выраженности	Относительное число эозинофилов БАС, %	Относительное число нейтрофилов БАС, %
0 («норма»)	до 0,5	до 1
I	0,5—2	1—4
II	2—5	4—10
III	5—10	10—20
IV	свыше 10	свыше 20

Примечание. Фрагменты приведенных данных опубликованы нами в 1988 г. [9].

тываться при определении тактики лечения. Однако в остальных двух случаях отсутствие эозинофилов в БАС недостаточно ясно.

При обострении бронхиальной астмы почти у трети больных увеличивается число нейтрофилов в БАС по сравнению с «нормой», варьируя индивидуально от 3 до 16,4%. У десяти пациентов этот показатель колебался от 1 до 3%, а у 12 из 30 больных относительное содержание нейтрофилов составляло не более 1%, т. е. было близко к «норме». Относительное содержание нейтрофилов БАС в каждом случае не коррелировало с числом эозинофилов, что согласуется с данными литературы [21]. Увеличение относительного числа нейтрофилов (данные эндопульмональной цитограммы) оказалось достоверным (см. табл. 3), однако абсолютное количество этих клеток в 1 мл БАС больных бронхиальной астмой было незначимым ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

В условиях обострения бронхиальной астмы наблюдаются следующие разновидности альвеолита. Эозинофильный характер альвеолита без нейтрофилии в БАС отмечен у 9 больных; смешанный эозинофильный и нейтрофильный — у 14; смешанный эозинофильный и лимфоцитарный — у 2; смешанный эозинофильный, нейтрофильный и лимфоцитарный — у 1 больного. Лишь у трех больных выявлен умеренный нейтрофильный характер альвеолита без наличия эозинофилов. И только у одного больного бронхиальной астмой в сочетании с энцефалопатией признаки местного воспаления в легких отсутствовали — его эндопульмональная цитограмма соответствовала «норме».

Таким образом, проведенное цитологическое исследование БАС больных с обострением разных вариантов бронхиальной астмы выявило индивидуальную гетерогенность характера местных воспалительных клеточных реакций в легких и позволило наметить критерии степени их выраженности (табл. 5).

В свете полученных нами данных бронхиальная астма представляется как сочетание десквамативного бронхита с бронхиолитом и альвеоли-

том, носящими преимущественно эозинофильный характер.

Выводы

1. При обострении как атопической («экзогенной»), так и неатопической («эндогенной») бронхиальной астмы соотношение различных клеточных элементов (альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток) в субсегментарном бронхоальвеолярном смыве указывает на развитие активного альвеолита эозинофильного характера. Степень выраженности воспаления нейтрофильного характера в легких — умеренная. Содержание нейтрофилов в БАС не коррелирует с числом эозинофилов.

2. Обострение бронхиальной астмы сопровождается повышенной гибелью альвеолярных макрофагов: число нежизнеспособных клеток в свежих субсегментарных бронхоальвеолярных смывах больных достоверно больше, чем в смывах лиц без признаков легочной патологии.

3. В легких при обострении бронхиальной астмы развивается макрофагальный дефицит, о чем свидетельствует достоверное уменьшение абсолютного числа альвеолярных макрофагов по сравнению с «нормой».

4. В условиях обострения бронхиальной астмы больные сравнительно легко переносят процедуру субсегментарного бронхоальвеолярного лаважа при ее проведении с учетом рекомендаций, предложенных Европейской рабочей группой по изучению БАЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А. П., Луконский Г. И., Романова Л. К. и др. // Сов. мед.—1982.— № 7.— С. 8—14.
2. Адо А. Д., Лобкова О. С., Егунова С. М. и др. // Клиническая медицина.—1982.— № 8.— С. 30—33.
3. Герасин В. А., Журавлев А. В., Паламарчук Г. Ф., Новикова Л. Н. // Тер. арх.—1985.— № 3.— С. 99—103.
4. Герасин В. А., Паламарчук Г. Ф., Кизела А. П. // Там же.—1989.— № 12.— С. 60—62.
5. Гусейнов С. Н. // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С. 69—72.
6. Жихарев С. С., Федосеев Г. Б., Качанова Т. П. и др. // Тер. арх.—1990.— № 12.— С. 10—14.
7. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А. Г. Чучалина.— М.: Медицина, 1989.
8. Миррахимов М. М., Бримкулов Н. Н., Лямцев В. Т., Белов Г. В. // Тер. арх.—1987.— № 3.— С. 31—35.
9. Романова Л. К., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б. и др. // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С. 139—141.
10. Старилова И. П., Хмелькова Н. Г. // Там же.— С. 65—69.
11. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л.: Медицина, 1988.
12. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М.: Медицина, 1985.
13. Adelroth E., Rozenhall L., Johansson S. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.—1990.— Vol. 142.— P. 91—99.
14. Fabri L. M., De Rose V., Godard Ph., Rossi G. A. //

- Europ. resp. J.—1990.— Vol. 3.— P. 958—959.
15. Gerasin V. A., Kizela A. P., Palamarchuk G. F. // International Conference on Bronchoalveolar Lavage, 3-rd Abstracts.— Vienna, 1991.— P. 32S.
 16. Godard P., Bousquet J., Lebel B., Michel F. B. // Bull. europ. Physiopath. resp.—1987.— Vol. 23.— P. 73—83.
 17. Kay A. B., Wardlaw A. J., Moqbel R. et al. // Allergy and Inflammation / Ed A. Kay.— New York: Acad. Press. 1987.— P. 203—223.
 18. Klech H., Pohl W. et al. // Europ. resp. J.—1989.— Vol. 2.— P. 561—585.
 19. Metzger W. J., Zavala D., Richerson H. B. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.—1987.— Vol. 131.— P. 433—440.
 20. Michel F. B., Godard Ph., Bousquet J. // Int. Arch. Allergy.—1989.— Vol. 88.— P. 101—107.
 21. Reynolds H. Y. // Amer. Rev. resp. Dis.—1987.— Vol. 135.— P. 250—263.
 22. Rossi G. A., Crimi E., Lantero S. et al. // Europ. resp. J.—1990.— Vol. 3.— P. 368—370.
 23. Van Vyve Th., Chanez P., Bouquet J. et al. // International Conference on Bronchoalveolar Lavage, 3-rd Abstracts.— Vienna, 1991.— P. 1S.
 24. Wardlaw A. J., Dunette S., Gleich G. J. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.—1988.— Vol. 137, N. 1.— P. 62—69.

Поступила 10.09.91

L. K. Romanova, S. I. Ovcharenko, T. B., Mladkovskaja, M. S. Pokrovskaja, V. V. Philippov

Summary

The cell population in BALF of asthmatic patients and 9 subjects free of lung pathology was studied. The percentages of cells in BALF of asthmatics were: alveolar macrophages (AM) — $85,2 \pm 1,5$ % C — $92,4 \pm 1,3$ %, lymphocytes — $6,1 \pm 0,9$ % C — $5,8 \pm 1,2$ %; neutrophils — $2,9 \pm 0,8$ % C — $0,8 \pm 0,3$ %, eosinophils — $5,8 \pm 0,8$ % C — $0,5 \pm 0,1$ %, mast cells — $0,19 \pm 0,1$ % C — 0. The significant increase of absolute and relative number of eosinophils was revealed in BALF of asthmatic patients, the number of neutrophils didn't correlate with eosinophil level.

Acute stage of bronchial asthma is accompanied with AM destruction increase and functional activation of the rest AM population. Proportions of BALF cells in asthmatic patients reflect the character and degree of protective and inflammatory reactions in lung. Acute bronchial asthma is accompanied with bronchiolitis and alveolitis mainly of eosinophilic type.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-006.6-091.8

Г. А. Франк, Л. В. Литвинова, Н. В. Вальцев

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ 8 и 17 ТИПОВ КЕРАТИНА В РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ РАКА ЛЕГКОГО

Отделение патоморфологии опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена

Наличие специфических морфологических маркеров в опухолях связано с особенностью дифференцировки опухолевых клеток, заключающейся в частичной реализации программы дифференцировки гистологического источника злокачественного роста. Злокачественные опухоли эпителиальных тканей теряют многие черты, присущие нормальному тканевому аналогу, но при этом сохраняют строение цитоскелета, специфичное как для эпителия в целом, так и для конкретного специализированного эпителия, послужившего источником развития опухоли.

Семейство белков кератинов из 19 индивидуальных представителей является тем набором морфологических маркеров, который в большинстве случаев позволяет не только отличить эпителий от других тканей, но и определять конкретный вид эпителия [1—3]. Так, в многослойном плоском эпителии содержатся кератины № 1—6, 10—17; в железистом — № 7, 8, 18, 19. Для того, чтобы «узнать» многослойный плоский эпителий, не обязательно выявить все перечисленные кератины, а достаточно обнаружить экспрессию 5 и 17 или 5 и 14 кератинов, содержащихся в клетках любого много-

слойного плоского эпителия вне зависимости от органа. Причем 5 тип кератина является структурным компонентом цитоскелета многослойного плоского эпителия в широком диапазоне от клеток с выраженным ороговением до клеток волосяных луковиц. Кератин 17 типа не содержится в клетках ороговевающего эпителия, а обнаруживается в клетках неороговевающего слоя пласта многослойного плоского эпителия и базальных клетках протоков (молочная железа, слюнная железа, бронхи).

Одной из довольно частых проблем, возникающих при изучении морфогенеза малодифференцированных новообразований легких является необходимость определения плоскоэпителиальной и железистой направленности структурно-функциональной дифференцировки опухолевых клеток с оценкой выраженности обоих структурных компонентов.

Целью настоящей работы явилось выяснение частоты экспрессии 8 и 17 типов кератинов в различных гистологических формах рака легкого при помощи коммерческих моноклональных антител (мкАТ) производства ВОИЦ АМН СССР. Изучено 63 наблюдения опу-

Таблица

Распределение наблюдений рака легкого по гистологическому типу строения

Гистологическая форма опухоли	Степень тканевой анаплазии			Локализация опухоли		Всего
	I	II	III	центральная	периферическая	
Плоскоклеточный рак	4	19	3	20	6	26
Аденокарцинома	4	11	5	4	16	20
Бронхиолоальвеолярный рак	1	—	—	—	1	1
Карциноид	—	3	1	2	2	4
Мелкоклеточный рак	—	—	6	2	4	6
Диморфный рак	1	—	2	1	2	3
Мукоэпидермоидный рак	1	—	—	—	1	1
Крупноклеточный рак	—	—	2	—	2	2
Общее количество наблюдений	11	33	19	29	34	63

холей легких от больных, оперированных в МНИОИ им. П. А. Герцена, из них плоскоклеточный рак встретился в 26 случаях, аденокарцинома — в 20, диморфный рак — в 3, мелкоклеточный рак — в 6, карциноид — в 4, крупноклеточный рак — в 2, бронхиолоальвеолярный и мукоэпидермоидный рак — по 1 наблюдению (таблица).

Кусочки опухоли заморожены в жидком азоте, срезы толщиной 5—6 микрон получены в криостате, фиксированы 2—3 минуты в 4% растворе формалина на забуференном физиологическом растворе (ЗФР) рН 7,3 и инкубированы с мкАТ в течение 1 часа при комнатной температуре; затем срезы промывали в 3 сменах ЗФР, по 10 минут в каждой, и наносили проявляющие антитела против глобулинов белой мыши, конъюгированные флюорохромом или пероксидазой (производство НПО «Биотехнология»). В последнем случае продукт реакции выявляли в растворе диаминобензидина с перекисью водорода. Срезы просматривались в световом или люминесцентном микроскопе в зависимости от метки проявляющих антител.

Как показали результаты исследования, в нормальной ткани легкого, окружающей опухоль, мкАТ к 8 типу кератина взаимодействуют с эпителием альвеол, с однорядным и многорядным эпителием слизистой оболочки бронхов. В цитоплазме базально расположенных клеток слизистой оболочки бронхов выявлен кератин 17 типа (рис. 1, а). При плоскоклеточной метаплазии эпителия слизистой оболочки бронхов 17 кератин появляется в клетках метаплазированного эпителия по всей толще эпителиального пласта. Кроме того, 17 кератин можно иногда видеть и в участках гиперплазии бронхиального эпителия без видимых признаков плоскоклеточной метаплазии, а нередко и в альвеолярном эпителии, непосредственно приле-

жащем к опухоли (рис. 1, б). В некоторых участках аккомодационного легкого происходит замена уплощенного эпителия альвеол на кубический с формированием многорядных сосочков, в клетках которых экспрессируется 8, а в единичных — 17 кератин.

Во всех исследованных наблюдениях умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака легкого обнаружена экспрессия кератина 8 и 17 типов (рис. 1, в, г; 2, а). Клеточные элементы с экспрессией 8 типа кератина входят в состав почти всех опухолевых структур, хотя количество клеток, его содержащих, в различных структурах неодинаково, различна и интенсивность реакции с мкАТ к 8 кератину в самих клетках паренхимы опухоли. В высокодифференцированных пластах с выраженными признаками ороговения клетки с 8 кератином располагаются в базальных отделах и только единичные элементы можно обнаружить в центре — в «роговых жемчужинах». В веретенклеточных (малодифференцированных) и умеренно дифференцированных участках 8 кератин выявляется во всех опухолевых клетках.

17 кератин экспрессируется опухолевыми клетками во всех наблюдениях умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака и выявляется как в высокодифференцированных структурах («роговые жемчужины»), так и в мало- и умеренно дифференцированных участках. Вместе с тем складывается впечатление, что интенсивность реакции с мкАТ к кератину 17 типа тем выше, чем выше его содержание в клетке, а наивысшая интенсивность окрашивания клеток наблюдалась в зоне «ороговения», что, вероятно, можно учитывать при оценке уровня кератинизации опухоли. При изучении серийных срезов нередко можно видеть, что клетки, образующие одни и те же опухолевые структуры (на разных срезах), содержат оба типа кератина, железистый и плоскоэпителиальный, что позволяет предполагать о возможной коэкспрессии 8 и 17 кератинов в плоскоклеточных раках легкого.

Аденокарциномы представлены неоднородной по гистологическому строению группой опухолей. К высокодифференцированным аденокарциномам отнесены опухоли ацинарного или папиллярного строения без признаков солидизации, а к малодифференцированным — новообразования солидного строения. Во всех наблюдениях аденокарциномы легкого вне зависимости от уровня тканевой дифференцировки обнаружена экспрессия опухолевыми клетками кератина 8 типа (рис. 2, в), а в трех — в части клеток и кератина 17 типа. Клетки, взаимодействующие с мкАТ к 17 кератину, принимают участие в формировании папиллярных структур (рис. 2, г) высокодифференцированной аденокарциномы, ацинарных и солидных — умеренно дифференцированной (рис. 2, б), солидных и веретено-

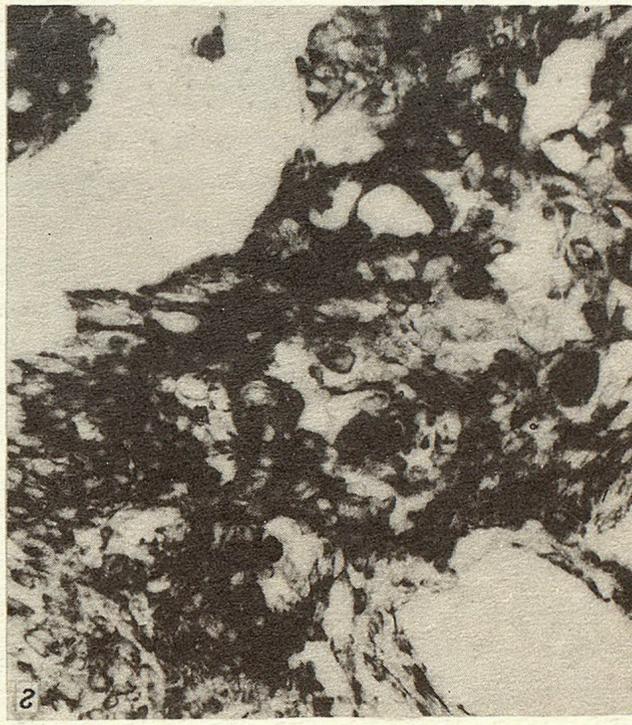


Рис. 1. Экспрессия кератина 17 типа в базальных клетках бронхиального эпителия (а) и в альвеолярном эпителии (б); в просвете альвеолы — комплекс опухолевых клеток. Ув. $\times 200$.

Экспрессия кератина 8 (в, Ув. $\times 200$) и 17 (г, Ув. $\times 250$) в высокодифференцированных структурах плоскоклеточного рака. Проявляющие антитела конъюгированы с пероксидазой хрена.

клеточных — малодифференцированной опухоли. Следует отметить, что клетки, содержащие 8 и 17 тип кератина, входят в состав одних и тех же опухолевых структур (изучены серийные срезы), что, как и в плоскоклеточных раках, может свидетельствовать в пользу предположения о возможности их коэкспрессии. При докра-

шивании срезов с иммуноморфологической реакцией с мкАТ к 17 кератину альциановым синим выявлена продукция сульфатированных гликозаминогликанов клетками, экспрессирующими 17 кератин.

В мелкоклеточном раке легкого во всех наблюдениях опухолевые клетки экспрессируют кера-

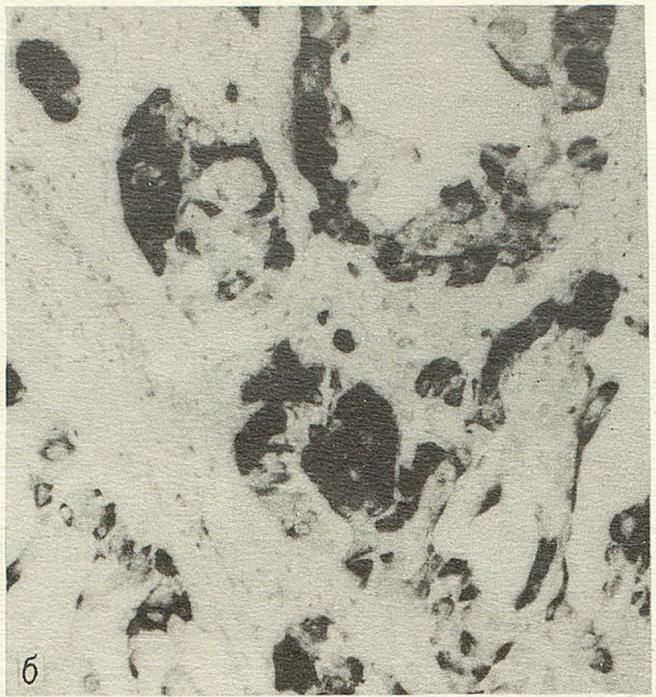


Рис. 2. Экспрессия кератина 8 типа (а, Ув. $\times 200$) в умеренно дифференцированных структурах плоскоклеточного рака.

Экспрессия кератина 17 типа в акцинарных и солидных структурах умеренно дифференцированной аденокарциномы (б, Ув. $\times 200$). Экспрессия кератина 8 (в, Ув. $\times 100$) и 17 (г, Ув. $\times 160$) типов в клетках высокодифференцированной аденокарциномы. Проявляющие антитела конъюгированы с FITC (а), пероксидазой хрена (б, в, г).

тин 8 типа, а в двух наблюдениях — небольшая часть клеток и кератин 17 типа. По нашим данным, карциноидные опухоли имеют мономорфный клеточный состав с экспрессией только кератина 8 типа, что согласуется с результатами других исследователей.

Итак, распределение кератина 8 типа на нашем материале свидетельствует о том, что в процессе морфогенеза плоскоклеточного рака легкого принимают участие клеточные элементы с железистой направленностью структурно-функциональной дифференцировки, формирующие опу-

холевые структуры с различным уровнем тканевой анаплазии (дифференцировки). Причем одни и те же комплексы имеют в своем составе и клетки с плоскоэпителиальной и клетки с железистой направленностью дифференцировки.

Среди аденокарцином преобладают опухоли с экспрессией кератина 8 типа. Вместе с тем в трех наблюдениях выявлены клеточные элементы, содержащие 17 кератин, вне зависимости от уровня тканевой дифференцировки структур, которые они формируют.

На основе экспрессии кератинов железистого и плоскоэпителиального типа предложен дифференциально-диагностический тест между недифференцированными аденокарциномами и мезотелиомами легких: в отличие от аденокарцином, мезотелиомы содержат кератин 5 типа (встречается в клетках ороговевающих плоскоклеточных раков). К сожалению, экспрессия кератина 17 типа не может быть использована в этих целях, так как он экспрессируется и клеточными элементами аденокарцином (гистологический диагноз в этих случаях не вызывал сомнений).

Иммунорфологическое изучение опухолей легких чрезвычайно полезно при определении природы клеточных элементов в так называемых веретенчатых участках и участках опухоли с десмопластической реакцией стромы, так как обнаружение кератинов свидетельствует об эпителиальной природе клеток. Проведенное иммунорфологическое исследование свидетельствует о том, что кератины 8 и 17 типов являются постоянными структурными белками цитоскелета клеточных элементов паренхимы различных гистологических типов рака легкого и могут осуществлять роль маркеров железистой и плоскоэпителиальной направленности дифференцировки клеток применительно к новообразованиям данной локализации. Следует подчеркнуть, что результаты иммунорфологических работ по частоте выявления различных маркеров во многом зависят от свойств конкретных образцов моноклональных антител, в связи с чем изложенное выше относится только к информации, полученной с помощью мкАТ производства ВОИЦ АМН СССР.

Выводы

1. Плоскоклеточные раки легкого имеют гетерогенный клеточный состав. В морфогенезе

плоскоклеточных раков легкого, вне зависимости от уровня тканевой дифференцировки (степени анаплазии), принимают участие клетки с железистой и плоскоэпителиальной направленностью структурно-функциональной дифференцировки.

2. В части аденокарцином и мелкоклеточных раков легкого, наряду с клеточными элементами, содержащими железистый тип кератина, встречаются клетки с экспрессией кератина плоскоэпителиального типа.

3. Кератины 8 и 17 типа могут осуществлять роль маркерных белков железистой и плоскоэпителиальной направленности дифференцировки при различных гистологических формах рака легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gooper D., Schermer A., Sun T-T.* // *Lab. Invest.*—1985.— Vol. 52.— P. 243—256.
2. *Moll R., Franke W. W., Schiller D. L. et al.* // *Cell.*—1982.— Vol. 31.— P. 11—24.
3. *Moll R., Franke W. W.* // *Biochemistry and Molecular Genetics of Cancer Metastasis.*— Hague: Nijhof, 1986.— P. 101—114.

Поступила 30.08.91

PATTERNS OF EXPRESSION OF TYPE 8 AND 17 KERATINS IN DIFFERENT HISTOLOGICAL ENTITIES OF LUNG CANCER

G. A. Frank, L. V. Litvinova and N. V. Vyaltseva

Summary

Expression of type 8 and 17 keratins was assessed immunomorphologically using commercial kits produced in the Cardiology Centre. The study was done using cryostated slices of the tumors obtained from patients operated on in the Gertzen's Oncological Institute. Heterogeneity of the cell contents of squamous cell lung cancer was found. In the morphogenesis of the squamous cell lung carcinoma, despite its differentiation stage, cells with mucinoid and epidermoid differentiation patterns take part. In some adenocarcinomas and small-cell lung carcinomas, besides cell elements, containing mucinoid (8) type of keratin, cells expressing epidermoid (17) type of keratin were also present. The study prompted to conclude that 8 and 17 types of keratins can be used as marker proteins demonstrating mucinoid or epithelial trends of differentiation of the cell elements in different histological entities of lung cancer.

И. В. Редчиц, З. А. Борисова, Ю. М. Гольденберг, С. И. Треумова,
Н. Г. Бойко, Л. Г. Селихова, В. И. Ильченко

АНТИОКСИДАНТНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ И СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав.— проф. И. В. Редчиц) Полтавского
медицинского стоматологического института

Проблема болезней органов дыхания, особенно хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), приобретает в последние годы во всем мире не только научное, но и социально-гигиеническое значение, так как эти болезни имеют большой удельный вес в структуре терапевтических заболеваний, временной нетрудоспособности, инвалидности и летальности больных [3, 6, 9]. Наиболее часто среди различных форм ХНЗЛ встречается хронический бронхит (ХБ), который регистрируется у 7—8 % взрослого населения [8].

Важной предпосылкой для успешного лечения ХБ является патогенетическая целенаправленность лечебных мероприятий. В последние годы в изучении механизмов формирования ХНЗЛ, в том числе и ХБ, большое значение уделяется антиоксидантной обеспеченности организма (АОО) и выраженности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 5, 7, 10—12].

Целью настоящей работы явилось выяснение АОО аскорбатом, токоферолом, состояния ПОЛ у больных ХБ.

Было обследовано 298 больных ХБ, из которых 135 исследовались в летне-осенний период года, 163 — в зимне-весенний, что обусловлено разной обеспеченностью витаминами в зависимости от сезона года. Обследовались в основном одни и те же лица (94,5 %) в разные периоды года.

На основании многолетних наблюдений за больными ХБ А. Н. Кокосов и соавт. [4] приходят

к выводу, что целесообразно выделить четыре этапа его формирования и развития: 1-й — ситуация угрозы с наличием факторов риска (интенсивное курение, острые респираторные инфекции более 3 раз в год); 2-й — предболезнь (предбронхит), когда заболевание проявляется в виде различных синдромов, в основном кашлевых и бронхоспастических, при повторных (3 и более раз в году) и затяжных (две и более недели) острых бронхитах; 3-й — развернутая клиническая картина болезни; 4-й — болезнь с осложнениями (легочная гипертензия, легочное сердце, легочно-сердечная недостаточность, эмфизема легких).

АОО и состояние ПОЛ изучали у 62 больных ХБ на 1-м, у 66 — на 2-м, у 84 — на 3-м и 86 — на 4-м этапе, а также в зависимости от периода года. Поскольку средний возраст больных ХБ на 1 и 2-м этапах 42,4 года, на 3 и 4-м этапах — 53,6 года, а АОО и состояние ПОЛ зависят от возраста, нами выделены две контрольные группы (группа 1 и 2) здоровых лиц такого же возраста — всего 116 человек. В группе больных ХБ 212 (71,1 %) мужчин и 86 (28,9 %) женщин, в контрольной группе 81 (69,7 %) мужчин и 35 (30,3 %) женщин.

Уровень обеспеченности организма аскорбатом определяли с помощью лингвального теста, используя 0,01 % раствор 2,6-дихлорфенолиндофенола (Пчелина П. Г., 1967). Уровень обеспеченности аскорбатом пропорционален времени обес-

Таблица 1

АОО и состояние ПОЛ у здоровых лиц и больных ХБ на этапах формирования и развития болезни в летне-осенний период года

Показатели	Контроль- ная группа 1 n=40	Больные ХБ		Контрольная группа 2 n=20	Больные ХБ	
		1-й этап развития n=32	2-й этап развития n=34		3-й этап развития n=36	4-й этап развития n=33
Лингвальный тест, с	8,2±0,3	11,1±0,3*	14,5±0,9*	8,5±0,4	18,8±0,3*	19,8±0,3*
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	11,9±0,2	13,6±0,5	13,8±0,6*	12,6±0,2	13,9±0,6*	16,9±0,1*
β- и пре-β-липопротеиды, г/л	4,2±0,2	4,2±0,2	4,3±0,2	4,7±0,2	5,0±0,2	5,4±0,2*
Ацилгидроперекиси, ед. экст/мл	5,4±0,4	6,0±0,4	6,4±0,4	5,6±0,4	7,5±0,6*	8,2±0,9*
МДА, мкмоль/мл	8,7±0,5	9,3±0,7	11,2±0,3*	9,1±0,3	12,1±0,4*	13,3±0,4
Каталаза, ед. млн. эритр.	4,0±0,15	3,3±0,1	3,4±0,05	3,4±0,1	3,3±0,3	3,2±0,2
СОД, ЕА/мл	1,09±0,1	0,8±0,16	0,75±0,06	1,07±0,1	0,9±0,2	0,87±0,3

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

АОО и состояние ПОЛ у здоровых лиц и больных ХБ на этапах формирования и развития болезни в зимне-весенний период года

Показатели	Контрольная группа 1 n=36	Больные ХБ		Контрольная группа 2 n=20	Больные ХБ	
		1-й этап развития n=31	2-й этап развития n=32		3-й этап развития n=47	4-й этап развития n=53
Лингвальный тест, с	10,1±0,4	11,9±0,6*	14,2±0,6*	10,0±0,6	18,9±0,5*	20,4±0,7*
Перекисный гемолиз эритроцитов, %	12,3±0,5	14,6±0,6*	14,3±0,8	12,0±1,1	18,4±1,1*	18,6±0,9*
β- и пре-β-липопротеиды, г/л	4,3±0,3	4,3±0,1	4,3±0,2	4,7±0,3	5,6±0,8	5,8±0,4
Ацилгидроперекиси, ед. экст./мл	5,5±0,2	6,4±0,1	6,8±0,4*	5,7±0,3	8,7±0,4*	8,3±0,6*
МДА, мкмоль/мл	9,2±0,3	9,4±0,3	11,8±0,3*	10,1±0,3	13,4±0,4*	14,1±0,5*
Каталаза, ед. млн. эритроц.	3,4±0,1	3,0±0,5	3,5±0,8	3,9±0,2	3,3±0,4	3,4±0,5*
СОД, ЕА/мл	1,13±0,08	0,81±0,15	0,76±0,06*	1,19±0,1	0,68±0,04*	0,70±0,04*

цвечивания. Тест, по данным О. Н. Воскресенского и соавт. [2], весьма чувствителен и лучше отражает насыщение тканей аскорбиновой кислотой, чем биохимическое определение уровня ее в крови. Содержание токоферола определяли по величине перекисного гемолиза эритроцитов (Jager F., 1968). Содержание β- и пре-β-липопротеидов определяли в сыворотке крови по А. Н. Климову и др. (1966), а ацилгидроперекисей в них — по О. Н. Воскресенскому и др. (1972). Малоновый диальдегид (МДА) в эритроцитах крови определяли по Ю. А. Владимирову, В. И. Арчакову (1972). Анализ эффективности ферментов, характеризующих АОО организма, определяли по данным содержания каталазы (Пушкина И. Н., 1963) и супероксиддисмутазы (Брусков О. С. и др., 1976).

Результаты исследования, в зависимости от этапа ХБ и периода года, представлены в табл. 1 и 2.

Как следует из таблиц, у здоровых лиц содержание аскорбата, токоферола в зимне-весенний период меньше, чем в летне-осенний. Нами также установлено повышение ацилгидроперекисей на 59,7 % в зимне-весенний период по сравнению с летне-осенним, повышение их конечных продуктов — МДА. Одновременно снижалась активность ферментов (каталазы, СОД).

На 1-м этапе формирования ХБ в летне-осенний период года, наряду со снижением антиоксидантной обеспеченности организма аскорбатом, отмечено повышение перекисного гемолиза эритроцитов в этой группе. Снижение АОО аскорбатом, токоферолом в этой группе лиц не привело к интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме. Так, не отмечено повышения β- и пре-β-липопротеидов, ацилгидроперекисей, МДА, поскольку данные были примерно идентичны таковым в контрольной группе. Изучение состояния антиоксидантных ферментов на этом этапе не выявило индуктивного повышения их активности, что, по-видимому, обусловлено нормальным содержанием продуктов ПОЛ.

В зимне-весенний период года на 1-м этапе формирования ХБ была более снижена АОО организма аскорбатом и токоферолом. Изменение содержания β- и пре-β-липопротеидов, ацилгидроперекисей, МДА, по сравнению с контрольной группой этого периода, было статистически недостоверным, однако цифровые данные оказались выше идентичных показателей контрольной группы и особенно данных летне-осеннего периода года.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что хотя исследуемые лица на 1-м этапе формирования ХБ и считают себя практически здоровыми, однако у них наблюдается снижение аскорбата и токоферола при нормальном содержании продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов. В зимне-весенний период года изучаемые показатели еще более отражают начало развития патологического процесса.

На 2-м этапе формирования ХБ в большей мере, чем на 1-м этапе, наблюдалось снижение АОО аскорбатом и токоферолом, особенно в зимне-весенний период года, повышение как первичных продуктов ацилгидроперекисей, так и конечных продуктов — МДА.

На 3-м этапе развития ХБ, т. е. в период его развернутой клинической картины, у обследованного контингента лиц выявлена достоверная интенсификация процесса ПОЛ, по-видимому, обусловленная недостаточностью антиоксидантной защиты. Также отмечено снижение активности антиоксидантных ферментов.

На 4-м этапе развития ХБ, когда диагностируются осложнения в виде эмфиземы, легочного сердца, еще более снижается насыщенность организма аскорбатом, токоферолом, падает активность каталазы, СОД при возрастании начальных и конечных продуктов ацилгидроперекисей.

Проведенные исследования позволяют сделать общий вывод, что по мере прогрессирования ХБ на этапах его формирования и развития наблюдается снижение АОО организма аскорбатом, токоферолом при достоверном возрастании β- и

пре-β-липопротеидов, уровня ацилгидроперекисей, МДА на фоне снижения активности ферментной системы.

Указанные изменения в большей мере выражены в зимне-весенний период года, особенно на 3-м и 4-м этапах развития ХБ, что следует понимать как отражение наступившего общего истощения антиоксидантной защиты и как результат срыва нормального функционирования внутриклеточных систем регулирования метаболизма.

Высокий уровень пероксидации липидов, дефицит при этом эндогенных антиоксидантов в плазме крови служат показанием для включения в терапию больных ХБ препаратов антиоксидантного действия.

В летне-осенний период года больным на 1—2-м этапах ХБ следует назначать не прямые антиоксиданты (глутаминовая и липоевая кислоты, метионин), в зимне-весенний период года больным на 3 и 4-м этапах ХБ — прямые антиоксиданты (токоферол, аскорбиновая кислота) на фоне комплексной терапии ХБ.

Хронический бронхит и легочное сердце.— Л. 1983.— С. 34—37.

- Куликов В. Ю., Сереброва Н. И., Никитин В. И., Шевченко В. А. // Применение антиоксидантов в комплексной терапии и профилактике острой и хронической пневмонии: Метод. рекомендации.— М., 1983.— С. 9.
- Палеев Н. Р., Царькова А. П., Борохов А. И. Хронические неспецифические заболевания легких.— М., 1985.
- Редчиц И. В., Селихова Л. Г. // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких.— М., Барнаул.— 1985.— С. 144—145.
- Редчиц И. В., Нидзельский М. Я., Гольденберг Ю. М. и др. // Эпидемиология, профилактика неспецифических заболеваний легких в условиях сельскохозяйственного производства.— Омск, 1990.— С. 57—62.
- Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1986.— № 6.— С. 15—20.
- Яковлева О. Я., Пинтюк А. А. // Врач. дело.— 1984.— № 10.— С. 39—40.
- Ahmed T., Greenblatt D. W., Birch S. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1981.— Vol. 124, N 2.— P. 110—114.
- O'Driscoll B. R., Cromwell O., Kay A. B. // Clin. Exp. Immunol.— 1981.— Vol. 55, N 2.— P. 397—404.

Поступила 27.01.91

ANTIOXYGANT SUFFICIENCY AND STATE OF LIPID PEROXIDE OXYDATION AMONG PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS

I. V. Redchits, Z. A. Borisova, Yu. M. Goldenberg, S. I. Treutova, N. G. Boiko, L. G. Selikhova, V. I. Ilchenko, S. V.

Summary

The authors have studied the levels of ascorbate, tocopherol, products of lipid peroxide oxydation in 298 patients with chronic bronchitis, 132 patients with bronchial asthma and 32 patients with preasthma depending on the time of the year, stage of the disease. A high level of lipid peroxydation associated with a deficit of endogenic antioxydants has been discovered and this was an indication for using antioxydants when treating and preventing bronchial and pulmonary abnormality.

ЛИТЕРАТУРА

- Аматуни В. Г., Сафарян М. Д. // Проблемы этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы.— Л., 1981.— С. 26—28.
- Воскресенский О. Н., Дельва В. А., Дудченко М. А. и др. // Методы диагностики метаболических нарушений при атеросклерозе и дифференцированное применение противосклеротических средств: Методические рекомендации.— Полтава, 1982.— С. 26.
- Кокосов А. Н. // Мед. реф. журн. II.— 1980.— № 7.— С. 27—34.
- Кокосов А. Н., Александрова Н. И., Степанова Н. Г. и др. //

© А. Э. МАКАРЕВИЧ, 1991

УДК 616.233-002.2-092:616.151.5-074

А. Э. Макаревич

РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ХОДЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав.— доц. В. К. Милькавич) Минского медицинского института

В настоящее время хронический бронхит (ХБ) стал массовым заболеванием, что связано с ухудшающейся экологической обстановкой, курением, производственными вредностями, рецидивирующей инфекцией бронхов и аллергией. Рост заболеваемости ХБ приводит к значительному увеличению временной нетрудоспособности, преждевременной инвалидизации в трудоспособном возрасте и смертности [5].

Все это стимулирует поиск в уточнении некоторых аспектов эволюции ХБ. Патогенез заболевания сложен и включает в себя последовательные нарушения многих механизмов с конечным результатом — легочной недостаточностью (ЛН)

и легочной гипертензией, а в конце — с декомпенсированным легочным сердцем (ДХЛС). Несмотря на довольно широкое освещение в литературе отдельных аспектов нарушений гемостаза при ХБ [2, 9], остается малоизученной роль этих нарушений в прогрессивном течении данного заболевания, отсутствуют объективные критерии различных этапов болезни. В частности, морфологические исследования последних лет [11, 19] не позволяют однозначно воспринимать утверждение о выраженности процессов фибриноотложения (фибринэмболизм) даже в случаях тяжело протекающего ДВС-синдрома.

Целью данного исследования явилось изучение

особенностей реагирования системы гемостаза в ходе прогрессирования ХБ и уточнение патогенетической роли нарушений гемостаза в эволюции данной патологии.

Мы попытались смоделировать течение ХБ, распрелив обследованных больных по трем группам и рассматривая каждую как последовательные этапы: 1) ХБ необструктивный (ХНБ) — 65 лиц, средний возраст — 38,4 года, стаж болезни — 5,8 года, ЛН₀ — у 52, ЛН₀₋₁ выявлена у 13 больных; 2) ХБ катарально-обструктивный (ХКОБ) — 125 человек, средний возраст — 46,4 года, длительность заболевания — 9,3 года, ЛН₁ отмечена у 85, а ЛН_{II} — у 40 лиц; 3) ХБ обструктивный (ХОБ), осложненный выраженной эмфиземой легких, диффузным пневмосклерозом и ДХЛС — 55 лиц, средний возраст 55 лет, стаж болезни — 13,2 года, ЛН_{III} была у всех пациентов. Дополнительно обследовано 18 больных с гнойно-обструктивным бронхитом (ХГОб) и 27 лиц с хроническим астматическим бронхитом (ХБА) — вариантом качественно нового течения болезни.

В подавляющем большинстве больные обследованы в фазе умеренного обострения, на 1—2-й день пребывания в стационаре. Контрольную группу составило 60 здоровых лиц в возрасте 20—55 лет. О функции внешнего дыхания судили по показателям кривой поток — объем («Пулмо-01») и кислотно-щелочному балансу капиллярной и венозной крови («Согпнг»).

Состояние гемостаза оценивалось по параметрам коагулограммы (АКТ) в модификации З. С. Баркагана (1980): А₂ — показатель образования первых порций тромбопластина; МСА — максимальная свертывающая активность; t₁ — время достижения 50 % МСА; ИИТ — индекс инактивации тромбопластина и тромбина. Дополнительно изучались: содержание фибриногена (Ф) по Р. А. Рутберг, активность фибриназы по В. П. Балуде и др. (1962), продукты паракоагуляции — растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ), оцениваемые по протаминсульфатному тесту (ПСТ), а также этаноловому (ЭТ) и В-нафтоловому (ВНТ) тестам, активность анти-тромбина-III по Е. П. Иванову и др. (1989). Фибринолитическая система оценивалась по: спонтанному фибринолизу (СФ) по Е. П. Иванову (1980), эуглобулиновому лизису по Доннеру, XIIa — зависимому лизису по А. Г. Архипову, Г. Ф. Еремину (1985) и ингибиторам фибринолиза по А. В. Веремеенко и др. (1979). Учитывались также: каолин-кефалиновое время по Е. П. Иванову (1983), активность антикоагулянтов — тромбиновое, гепариновое время по Сирмаи и толерантность плазмы к гепарину (ТПГ) по Поллеру, а также количество тромбоцитов (по Фолино).

Все цифровые данные подвергнуты статистическому анализу ($X \pm \sigma$), принималась достоверность различия по t-критерию Стьюдента, при $p < 0,05$.

Учитывая, что сравнение только средних величин изучаемых показателей снижает их информативную ценность (из-за широких колебаний тестов), также определяли частоты отклонений (в %) изучаемых параметров из референтного интервала нормы $X \pm 1,65\sigma$.

Проведенный анализ гемостаза выявил ряд особенностей в ходе прогрессирования ХБ (таблица). Установлено, что у больных ХНБ имеется некоторая активация прокоагулянтного звена. Так, достоверно увеличилось А₂ (в среднем на 21 % и в 25 % случаев более 55 %) и уменьшилось t₁ (на 14 % по сравнению с контрольной группой). Протромбиновый индекс (ПИ) уменьшился при ХНБ на 7 % (в 60 % случаев менее 90 %). Наблюдалось также удлинение лизиса эуглобулинового сгустка до 280 ± 90 мин (у 22 % больных более 325 мин) на фоне достоверного роста активности ингибиторов фибринолиза до 1775 ± 643 мин (более 1380 мин у 70 % лиц) и угнетения СФ (на 14 %) по сравнению с контролем. XIIa-зависимый лизис был также несколько замедлен до $8,2 \pm 2,5$ мин (более 9 мин у 30 % лиц).

По данным АКТ у больных ХНБ отмечена тенденция к усилению антитромбиновой активности плазмы. Так, выросла активность антитромбина-III до 101 ± 18 % (более 117 % у 20 % лиц) на фоне некоторого удлинения тромбинового времени.

Достоверно были увеличены: активность фибриназы на 47 % (в 28 % случаев более 125 с) содержание Ф на 16 % (превысило 3,0 г/л у 36 % больных), а также РКМФ — в ПСТ, ВНТ и ЭТ соответственно на 47 %, 28 % и в 3,3 раза. Число тромбоцитов умеренно снижалось до $274 \pm 70 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). Остальные тесты достоверно не отличались от контрольных значений.

Таким образом, при ХНБ появляются признаки внутрисосудистого свертывания (ВСК), которое носит умеренный характер, не приводя к существенному потреблению про- и антикоагулянтов. При этом лабораторные данные свидетельствуют об умеренной защите организма за счет активации противосвертывающих механизмов [3].

При ХКОБ выявлены более выраженные сдвиги в системе свертывания. Отмечена тенденция к ускорению начальных этапов свертывания: каолин-кефалиновое время уменьшилось до $38,6 \pm 5,6$ с (менее 33 с у 25 % больных) по сравнению с контрольной группой. Достоверно повысились: Ф на 22 % (у 43 % лиц более 3,0 г/л) и РКМФ — в ПСТ, ЭТ и ВНТ соответственно на 56 %, в 3,6 раза и на 40 %. Отмечен рост активности фибриназы в два раза (более 125 с у 61 % больных). Общая фибринолитическая активность (СФ) существенно уменьшилась на 16 %. Был также угнетен (на 37 %) XIIa-зависимый лизис (у 34 % более 9 мин; $p < 0,05$) и снижено количество активных компонентов фибринолиза (эуглобулиновый лизис замедлился на 22 %; $p < 0,05$) на фоне роста ингибиторов фибрино-

Показатели гемостаза у больных ХБ ($\bar{X} \pm \sigma$)

Тесты	Норма	$\bar{X} \pm 1,65\sigma$	ХНБ	ХКОБ	ДХЛС
Каолин-кефалиновое время, с	40,0±4,0	33,8—46,6	41,2±6,8	38,6±5,6	38,8±6,9
<i>n</i>	30		22	59	27
АКТ на 2 мин, %	33±15	8,2—54,8	40,0±14,8*	33,6±15,0	25,6±13,6*
<i>n</i>	66		65	124	55
МСА, %	101,0±6,8	89,2—112,2	101,7±6,3	100,8±8,0	92,2±7,6*
<i>n</i>	66		65	125	55
t_1 , с	3,20±12,0	1,1—5,3	2,75±0,50*	2,80±0,81	3,30±1,20
<i>n</i>	60		65	125	52
ПИ, %	100±5,0	92—108	93±8*	93±11*	87±8*
<i>n</i>	40		42	60	38
ТПГ, с	400±76	275—525	383±100	436±102	446±108*
<i>n</i>	40		42	33	38
ИИТ, усл. ед.	1,8±0,2	1,5—2,1	1,7±3	1,7±0,3	1,9±0,45
<i>n</i>			65	112	59
Тромбиновое время, с	27±3	22—32	28±4	29±3	34±5*
<i>n</i>	40		40	60	28
Гепариновое время, с	6,5±1,6	3,9—9,1	6,6±2,0	6,9±2,2	8,4±3,6*
<i>n</i>	40		43	28	32
Антитромбин-III, %	97±12	77—117	101,2±18	95,3±12,5	103,2±17
<i>n</i>	12		21	68	25
Фибриназа, с	75±30	25—125	110±36*	146±56*	172±74*
<i>n</i>	40		40	70	28
Спонтанный фибринолиз, с	16,5±6,3	6,1—16,9	14,2±6,7	13,9±6,0*	14,6±6,3
<i>n</i>	40		42	70	38
Фибринолиз по Доннеру, мин.	236±54	147—325	280±90*	287±63*	271±98*
<i>n</i>	40		65	100	54
Ингибиторы фибринолиза, мин.	934±271	487—1380	1775±643*	1488±576*	1324±672*
<i>n</i>	26		21	54	26
XIIa-зависимый лизис, мин.	7,1±1,0	5,5—8,8	8,2±2,5	9,7±5,2*	9,5±4,2*
Фибриноген г/л	2,4±0,3	1,9—2,9	2,8±0,6*	3,0±0,6*	3,5±0,7*
<i>n</i>	40		50	60	38
РКМФ:					
В-нафтол, 10 ⁻³ л/л	58,0±10,1	41,3—74,7	74,2±20,0*	81,4±22,7*	72,4±14,6*
<i>n</i>	40		18	55	29
Этанол, 10 ⁻³ л/л	3,3±2,0	0—6,6	10,8±5,4*	12,0±8,5*	13,8±7,2*
<i>n</i>	40		18	55	29
Протамина сульфат, 10 ⁻³ л/л	9,4±4,3	2,3—16,5	13,8±8,0*	14,7±8,3*	12,5±8,4*
<i>n</i>	40		18	55	29
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	320±36	261—369	274±70*	273±60*	305±64
<i>n</i>	40		28	75	28

Примечание: звездочка — $p < 0,05$ относительно нормы.

лиза на 60 % (более 1380 мин у половины лиц; $p < 0,05$).

Одновременно отмечались признаки появления умеренной гипокоагуляции: несколько удлинились тромбиновое время до 29 ± 8 с (у 18 % пациентов более 32 с) и ТПГ до 436 ± 102 с (у 16 % более 525 с). Также снизился ПИ до 93 ± 11 % (в 40 % случаев менее 90 %) и было уменьшено количество тромбоцитов ($273 \pm 60 \cdot 10^9$ /л; $p < 0,05$).

Таким образом, при ХКОБ изменения со стороны гемостаза имеют принципиально ту же картину, что и при ХНБ, но с более выраженной активацией как про- так и антикоагулянтных звеньев.

У больных ДХЛС изменения показателей свидетельствовали о суммарном преобладании гипо-

коагуляции, причем увеличилась как степень ее выраженности, так и число больных, у которых она имелась. Так, достоверно уменьшились: А₂ на 23 % (у 22 % лиц менее 8 %), МСА на 8 % (менее 90 % в 42 % случаев), ПИ на 13 % (менее 90 % у 63 % больных) и ТПГ на 12 % (у 32 % пациентов более 525 с).

Отмечалось существенное повышение свободного гепарина до $8,4 \pm 3,6$ с (у 32 % больных более 9,1 с), тромбинового времени до 34 ± 5 с (в половине случаев более 32 с), ИИТ до $1,9 \pm 0,4$ усл. ед. (более 2,1 усл. ед. у 22 % больных) и тенденция к росту антитромбина-III (на 6 %, причем более 117 % у 20 % пациентов). Достоверное удлинение тромбинового и гепаринового времени, вероятно, связано с накоплением в плазме РКМФ, гепа-

рина, антитромбина-III, а также вторичными аномалиями фибриногена из-за нарушения функции печени у больных ДХЛС [13].

По сравнению с предыдущими группами несколько возросли СФ до $14,8 \pm 6,2$ %, эуглобулиновый лизис (у 30 % лиц более 325 с) на фоне снижения активности ингибиторов фибринолиза (более 1380 мин у 31 % лиц) и торможения XIIa-зависимого лизиса ($9,5 \pm 4,1$ мин; в половине случаев более 9 мин). Вероятно, такое усиление фибринолиза является ответом на возникшую тромбинемию. Определенную роль в развитии гипокоагуляции у отдельных больных ДХЛС может играть и дефицит XIIa-фактора.

Однако при этом отмечались и признаки повышения свертывающей активности крови: рост Ф на 40 % (более 3 г/л у 63 % больных) и активности фибриназы в 2,3 раза (в 60 % случаев более 125 с). Также были повышены РКМФ в ПСТ, ЭТ и ВНТ — соответственно на 33 %, в 4,2 раза и на 24 % по сравнению с нормой. Следует отметить, что у 6 больных ДХЛС выявлено иное состояние гемостаза, чем в целом по группе: резкая активация свертывания и депрессия фибринолиза.

Таким образом, при ДХЛС имели место признаки дальнейшей активации противосвертывающих механизмов (увеличение антитромбина-III, снижение ТПГ и МСА, а также отсутствие повышения РКМФ в сравнении с предыдущими группами), в то время как лабораторных признаков усиления ВСК на этом фоне не определялось. Выявленная гипокоагуляция не связана с потреблением факторов свертывания, а является защитно-приспособительной реакцией на выраженную гипоксию и структурные повреждения бронхолегочной ткани при длительном течении ХБ.

У больных ХБА и ХГОБ нарушения гемостаза были похожими на таковые при ХНБ. Но при ХБА следует выделить большее снижение ИИТ до $1,6 \pm 0,2$ усл. ед. (менее 1,5 усл. ед. у 48 %; $p < 0,05$), угнетение лизиса эуглобулинов (344 ± 80 мин) и меньший рост РКМФ. Тогда как при ХГОБ отмечен выраженный рост РКМФ (по ЭТ норма превышена в 5,9 раза, а по ПСТ — в 1,6 раза), вероятно, вследствие выраженной гиперфибриногемии в этой группе.

Можно предположить, что в условиях длительно текущего ХБ активируется свертывающая система крови с развитием лабораторно регистрируемых признаков ВСК. В то же время эти процессы встречают противодействие, связанное с ростом уровня как первичных, так и вторичных антикоагулянтов. Вероятно, уменьшение отдельных факторов свертывания, потребляемых в процессе гемокоагуляции, не играет существенной роли, так как их снижение было незначительным.

Низкий уровень активности фибринолиза и рост РКМФ при ХБ могут быть одной из причин задержки в воспалительных фокусах масс фибрина, что, в свою очередь, может способствовать транс-

формации его в соединительную ткань с последующим развитием пневмофиброза.

У больных ДХЛС нарастала гипокоагуляция и несколько активировался фибринолиз. Это можно связать с тем, что при выраженной легочной недостаточности в крови, проходящей через легкие, повышается содержание активаторов плазмينا и снижается уровень ингибиторов фибринолиза [12], а также с ростом в кровотоке РКМФ (обладающих мощным антикоагулянтным действием), нарастанием гемоконцентрации (гематокрит в группе ДХЛС равнялся $0,58 \pm 0,04$ л/л, а в норме — $0,46 \pm 0,02$ л/л; $p < 0,05$), действием выраженной гипоксии на метаболизм ферментов, участвующих в процессах гемокоагуляции [20]. В целом увеличение антикоагулянтной активности крови при прогрессировании ХБ следует расценивать как сохранение защитной реакции противосвертывающей системы, направленной против блокады сосудов микроциркуляции в условиях наличия персистирующих воспалительных очагов в бронхах с потенциальной возможностью попадания тромбопластических веществ в кровотоки.

Вискозиметрия крови у больных ХБ в ходе его эволюции [10] показала закономерный рост реологических нарушений крови (увеличение предела текучести, вязкости крови при разных скоростях сдвига, агрегации эритроцитов и гематокрита), особенно при ДХЛС, — синдром патологически высокой вязкости крови. Такие нарушения текучести крови ухудшают микроциркуляцию, способствуя тканевой гипоксии, которая благоприятствует развитию осложнений.

Инфекционное повреждение бронхолегочной ткани и обструкция бронхов при ХБ нарушают не только вентиляцию, но и систему легочного кровотока. При воспалении в кровяное русло поступают вещества с выраженной тромбопластической активностью: тканевой тромбопластин, бактерии, вирусы и их токсины, катехоламины, биологически активные вещества, кислые метаболиты и комплексы антиген — антитело из воспалительно-гипоксических участков бронхолегочной ткани [1, 4, 20]. Возникающие при ХБ нарушения кислотно-щелочного баланса крови и системы свободно радикального перекисного окисления потенцируют ВСК [15, 21]. В свою очередь и ВСК может быть медиатором повреждения бронхов и легких [22, 23].

Все это также способствует усилению агрегации форменных элементов крови и последующему нарушению терминального кровотока в малом круге кровообращения, при котором ухудшается процесс диффузии и соотношение вентиляция — кровотоки. Последнее приводит к шунтированию (из-за вазоконстрикции) и усугублению имеющейся гипоксемии, что стимулирует развитие легочной гипертензии и перегрузку правых отделов сердца [14].

Известно, что патологические изменения реоло-

гических и коагулологических свойств крови являются ведущими факторами микроциркуляторных расстройств [16, 24]. Корреляционный анализ выявил неустойчивый характер взаимоотношений между этими компонентами микроциркуляции (меняющийся степенью тесноты и направленности) по мере прогрессирования ХБ [10]. Это следует рассматривать как проявление компенсаторных сдвигов в гемостазе, происходящих в результате эволюции заболевания и направленных на сохранение кровотока в микрососудах в условиях ухудшения текучести крови.

Анализируя полученные данные, можно полагать, что патогенетической основой тяжелой, часто рефрактерной к терапии комбинации выраженной легочной и сердечной недостаточности, возникающей у ряда больных ДХЛС, является блокада микроциркуляции, развивающаяся при ВСК на фоне одновременного резкого ухудшения реологических свойств крови. В пользу этого свидетельствует наличие у ряда лиц с тяжелым течением ХБ неблагоприятного соотношения этих компонентов: выраженной гиперкоагуляции и патологически высокой вязкости крови при всех скоростях сдвига. Это указывает, что не у всех больных с длительным течением ХБ срабатывают защитные реакции гемостаза, вероятно, вследствие их истощения.

В целом, учитывая большие компенсаторные возможности легких и системы гемостаза, нельзя ожидать выраженных проявлений ВСК у больных ХБ, что мы и отметили у большинства пациентов.

Выявленные нарушения гемостаза (ВСК) и сопряженные с ними расстройства текучести крови у больных ХБ, усугубляя друг друга, приводят к нарушению микроциркуляции (в том числе и в легких), способствуя нарушению метаболического и гемодинамического гомеостаза в организме. При этом важно учитывать блокаду микроциркуляции не только тем, «что в сосудах», но и воспалительно-дистрофические изменения сосудистой стенки, наблюдаемые у данного контингента больных [17, 18].

Таким образом, увеличение выраженности нарушений гемокоагуляции и реологических свойств крови по мере нарастания легочной недостаточности и присоединения сердечной позволяет выделить их в качестве одного из важных патогенетических механизмов развития воспаления, дистрофии бронхолегочной ткани и последующего прогрессивного течения ХБ.

В патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких уделяется большое внимание нарушениям гемостаза, но наши данные позволяют переоценить их роль и считать, что в расстройствах микроциркуляции и последующей капилляротрофической недостаточности, возникающей при ХБ, реологические нарушения крови доминируют над коагулологическими.

В целом, несмотря на выявленные закономерности динамики со стороны гемостаза в после-

довательных группах ХНБ — ХКОБ — ДХЛС, в клинических условиях показан лабораторный контроль состояния гемостаза в динамике, что позволяет получить подтверждение для назначения патогенетической обоснованной терапии в каждом конкретном случае. Эти данные позволили нам успешно применять в клинике гепарин, антиагреганты (трентал, курантил) и проводить курсы изоволемической гемодилюции с целью уменьшения внутрисосудистых нарушений микроциркуляции и улучшения клинического течения ХБ [5].

Выводы

1. Умеренное потребление факторов свертывания и выраженность сдвигов параметров гемостаза, а также их динамика в ходе прогрессивного течения ХБ свидетельствуют о наличии хронического ВСК.

2. В ходе эволюции ХБ нарастают признаки ВСК, но при этом срабатывают и защитные механизмы.

3. Увеличение интенсивности ВСК по мере роста тяжести ХБ позволяет выделить эти нарушения в качестве одного из патогенетических факторов прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1988.
2. Бокарев И. Н. Хроническое внутрисосудистое свертывание в клинике внутренних болезней: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1980.
3. Бокарев И. Н., Щепотин Б. М., Ена Я. М. // Внутрисосудистое свертывание крови. — Киев, 1989. — С. 104—111.
4. Грицюк А. И. // Врач. дело. — 1987. — № 3. — С. 7—13.
5. Данилов И. П., Макаревич А. Э. // Хронический бронхит. — Минск, 1989. — С. 6—12; С. 188—198.
6. Иванов Е. П. Диагностика нарушений гемостаза. — Минск, 1983.
7. Иванов Е. П., Цвирко Д. Г., Иванов В. Е. // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 38—42.
8. Иванов Е. П., Бизюк Л. А. // Там же. — 1989. — № 11. — С. 56—59.
9. Комаров Ф. И., Бокарев И. Н., Кур Ирхан, Цветаева О. А. // Клин. мед. — 1986. — № 6. — С. 54—58.
10. Макаревич А. Э. Изменение реологических свойств крови и их коррекция у больных хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1983.
11. Пермьяков Н. К. Патология реанимации и интенсивной терапии. — М., 1985.
12. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови / Под ред. О. К. Гаврилова. — М., 1985. — С. 30—36; С. 132—133.
13. Сахарчук И. И., Пастер И. П. // Врач. дело. — 1988. — № 5. — С. 62—64.
14. Сахарчук И. И., Денисенко Г. Т., Дзедман М. И. // Там же. — 1990. — № 1. — С. 53—59.
15. Селихова Л. Г. Антиоксидантная обеспеченность организма и свободнорадикальное окисление на этапах развития хронического бронхита и медикаментозная коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1988.
16. Соловьев Г. М., Радзивилл Г. Г. Кровопотеря и регуляция кровообращения в хирургии. — М., 1973.
17. Струков А. И., Петров В. И., Сметнев А. С. // Кардиология. — 1975. — № 12. — С. 36—39.

18. Струков А. И., Петров В. И., Сметнев А. С. // Там же.— 1976.— № 11.— С. 18—23.
19. Сятковский В. А., Черствой Е. Д., Василенко И. П. и др. // Арх. пат.— 1989.— № 6.— С. 48—53.
20. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция.— М., 1974.
21. Dmoczynska A., Kutarski M., Pluta A. // Wiad. Lek.— 1981.— N 6.— P. 441—449.
22. El-Kassimi F., Al. Mashhadani S., Abdullan A. et al. // Chest.— 1986.— Vol. 90, N 4.— P. 571—574.
23. Fishman E. K., Frilans H., Ko-Pen Wang et al. // J. Comput. Assist. Tomogr.— 1984.— Vol. 8, N 3.— P. 547—549.
24. Richardson S., Matheus H. // Haematologica.— 1979.— Vol. 42, N 3.— P. 469—480.

Поступила 18.02.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-002.5-092

Г. О. Каминская, Г. Ю. Блонская, Т. О. Омаров, Л. Н. Ефимова,
О. В. Ловачева

УЧАСТИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза МЗ РФ, Москва

Работами последних лет установлена значительная роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при недостаточности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в прогрессировании туберкулеза легких и развитии его осложнений. Данные эти базируются на результатах исследования крови больных [3, 11, 13] и легких экспериментальных животных [8, 10]. Однако при моделировании генерализованного туберкулеза происходит тотальное поражение легочной ткани, тогда как в условиях клиники обычно имеют место более или менее ограниченные поражения. Следовательно, в различных отделах легких у больных возможны локальные особенности в деятельности отдельных метаболических систем, в частности системы АОЗ. Поскольку объем непораженной легочной ткани у больных туберкулезом легких в большинстве случаев значительно превышает размеры зоны воспаления, нам представлялось вероятным, что метаболическая реакция всей бронхолегочной системы в целом может влиять на эволюцию самого очага и развитие таких осложнений, как воспалительные изменения слизистой бронхов и бронхообструкция. Настоящее исследование проведено с целью проверки данной гипотезы.

Были обследованы 86 больных. У 72 из них имели место различные формы впервые выявленного туберкулеза (18 — очаговый, 42 — инфильтративный, 12 — диссеминированный) и у 14 — обострение хронического фиброзно-кавернозного процесса. Распад легочной ткани выявлялся у 43, бактериовыделение — у 50 больных.

THE RESPONSE OF HAEMOSTASIS IN THE COURSE OF PROGRESSING CHRONIC BRONCHITIS

A. E. Makarevich

Summary

Specific features of haemostatic response were studied in 290 patients with different stages of chronic bronchitis in the course of its evolution. An increase of intravascular blood coagulation following the progress of chronic bronchitis was observed, but defensive anti-coagulative mechanisms were also active. Both the haemostatic impairments and blood fluidity disorders reduced microcirculation, thus facilitating pulmonary hypertension and right heart overload.

Материалом для исследования служили бронхоальвеолярные смывы (БАС), полученные у 49 больных из сегмента пораженного легкого, непосредственно примыкающего к зоне поражения, у 19 — из III, IV или V сегментов контралатерального легкого, а у 18 больных — с обеих сторон (полипозиционный лаваж).

БАС получали по методике В. П. Филиппова [9] путем дробного (по 20 мл) введения подогретого до 37 °С стерильного изотонического раствора хлорида натрия с последующей немедленной его аспирацией.

Полученные порции объединяли, фильтровали через 2 слоя марли и центрифугировали в течение 15 мин при 360g и +4 °С. Из осадка готовили мазки с окрашиванием по Романовскому для подсчета цитогаммы и выделяли чистую фракцию альвеолярных макрофагов (АМ) центрифугированием в градиенте плотности [16] с последующей постановкой спонтанного и стимулированного убитой культурой БЦЖ НСТ-теста [7].

В супернатанте БАС определяли содержание начальных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) [5], а также активность ряда ферментов, в комплексе образующих систему АОЗ. С этой целью определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [14], каталазы (Кат) [1], глутатионпероксидазы (ГПО) [6], глутатионредуктазы (ГР) [4], церулоплазмина (ЦП) [2]. Поскольку степень возврата жидкости у разных больных значительно варьировала, все полученные результаты, с целью их стандартизации, относили к 1 мг белка, который опре-

Таблица 1

Показатели НСТ-теста альвеолярных макрофагов, полученных из бронхоальвеолярных смывов пораженного и контралатерального легкого ($M \pm m$)

Сторона смыва	Число смывов	Показатели НСТ-теста, ед. опт. пл./10 ⁶ кл.	
		Спонтанный	Стимулированный
Интактное легкое	29	60,1±5,05	211,6±15,4
Пораженное легкое	54	64,1±5,19	247,1±14,3

деляли микробиуретовым методом. Исследования проводили в первые 2—3 недели после поступления больных в клинику, т. е. в самом начале лечения.

Исследование цитограммы БАС показало, что не только на стороне поражения, но и в рентгенологически интактном легком клеточный состав БАС был значительно изменен за счет снижения процентного содержания АМ при увеличении лимфоцитов и нейтрофилов. Если в норме содержание АМ составляет не менее 90 % всех клеточных элементов, лимфоциты не превышают 10 %, а число нейтрофилов колеблется в пределах 0—1 % [9], то у больных туберкулезом в смывах из интактного легкого эти показатели в среднем составили соответственно 78,8±3,78 %; 15,3±3,14 и 2,07±0,52 %, а у больных с массивным бактериовыделением — 56,5±10,4 %; 41,0±9,15 % и 3,2±1,6 %. Приток лимфоцитов и нейтрофилов в рентгенологически интактное легкое свидетельствовал об его активном участии в инфекционном процессе.

На это же указывали и результаты сравнения показателей НСТ-теста в АМ, полученных из БАС пораженного и контралатерального легкого (табл. 1).

Из приведенных данных видно, что как базальный уровень кислородзависимого метаболизма, так и показатели его после инкубации клеток со специфическим возбудителем не различались существенно в макрофагах, полученных из

зоны поражения и из рентгенологически интактного легкого.

Вместе с тем в интактном легком клинические особенности процесса оказывали определенное влияние на показатели стимулированного НСТ-теста. В частности, у больных со свежим инфильтративным туберкулезом показатели стимулированного НСТ-теста в АМ интактного легкого были выше, чем у больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом (соответственно 225,8±22,8 и 172,8±20,7 ед. опт. пл./10⁶ кл., $p < 0,1$), а при массивном бактериовыделении достоверно выше, чем у больных со скудным бактериовыделением (247,2±29,4 и 161,9±23,5 ед. опт. пл./10⁶ кл., $p < 0,05$). На стороне поражения какие-либо различия в показателях НСТ-теста при любой группировке больных отсутствовали.

Полученные результаты привели нас к заключению, что даже при ограниченных формах туберкулеза легких контралатеральное, рентгенологически интактное легкое участвует в инфекционном процессе развития реакции клеточной защиты.

Наращение кислородзависимого метаболизма в легочных фагоцитах (как и приток нейтрофилов, включающихся в процессы фагоцитоза) неизбежно влечет за собой увеличенное высвобождение соединений активированного кислорода и, последовательно, активацию процессов ПОЛ [12]. Конечный повреждающий эффект этого явления определяется адекватностью реакции со стороны системы АОЗ.

При суммарном анализе не было выявлено существенных различий в средних показателях системы АОЗ между смывами со стороны пораженного и контралатерального легкого (табл. 2). Однако эти средние значения маскировали чрезвычайно большой индивидуальный разброс показателей. В частности, значения СОД у отдельных больных различались более чем на два порядка. Это обстоятельство требовало более тщательного клинического анализа. Вместе с тем, отчетливая тенденция к более высоким показателям ДК в рентгенологически интактном легком могла явиться косвенным отражением не-

Таблица 2

Содержание ДК и показатели активности отдельных компонентов АОЗ в бронхоальвеолярных смывах, полученных у больных туберкулезом легких из пораженного и рентгенологически интактного легкого ($M \pm m$)

Сторона смыва	Число смывов	Показатели					
		ДК, ед. опт. пл. мг	ЦП, мкг/мг	СОД, МЕД/мг	Кат, мг Н ₂ O ₂ мг·мин	ГПО, мкмоль Г-SH мг·мин	ГР, нмоль НАДФ·Н мг·мин
Интактное легкое	35	0,12±0,03	1,12±0,18	273±47,8	19,7±3,34	13,3±1,3	2,13±0,51
Пораженное легкое	65	0,08±0,01	1,34±0,14	256±29,6	26,6±3,51	13,9±0,93	2,27±0,34

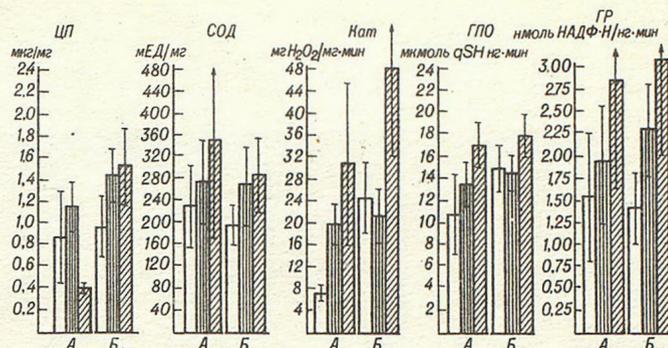
($p < 0,1$)

достаточности в нем системы АОЗ.

Исходя из этих соображений, мы распределили больных по формам туберкулеза в порядке возрастания их тяжести и обнаружили при этом отчетливую тенденцию к нарастанию активности АОЗ в легких по мере утяжеления процесса (рисунок). Эта тенденция просматривалась в обоих легких, но в интактном легком была более отчетливой. Общей закономерности здесь не подчинялся только ЦП, имеющий плазменное происхождение и нарастающий, по-видимому, вместе с повышением сосудистой проницаемости.

Сравнительный анализ показал также, что активность СОД — ключевого фермента в детоксикации супероксиданиона — вблизи очага поражения была несколько ниже, чем в контралатеральном легком. Показатели каталазы в БАС из пораженного легкого оказались самыми низкими при инфильтративном туберкулезе, для которого характерна выраженная экссудативная реакция. Кроме того, в смывах из пораженного легкого обращала на себя внимание известная монотонность показателей ГПО у больных с разным характером процесса, что могло свидетельствовать о малом участии этого фермента в детоксикации гидроперекисей, образующихся в очаге туберкулезного воспаления. В целом создавалось впечатление, что вблизи очага поражения реакция ферментативной системы АОЗ была менее адекватной и дифференцированной, чем в контралатеральном легком.

Мы сопоставили показатели местной системы АОЗ не только с формой процесса, но и с клиническими особенностями заболевания и при этом выявили определенные различия исключительно на стороне интактного легкого (табл. 3). Оказалось, что по мере нарастания интоксикационного синдрома в непораженной легочной ткани происходило постепенное угнетение активности большинства компонентов систе-



Показатели системы АОЗ в бронхоальвеолярных смывах из контралатерального (А) и пораженного (Б) легкого у больных с разными формами туберкулеза легких.

Не заштриховано — очаговый туберкулез, вертикальная штриховка — инфильтративный туберкулез, косая штриховка — фиброзно-кавернозный туберкулез

мы АОЗ. Явления эти были прямо связаны с наличием и интенсивностью бактериовыделения.

Интересно, что одновременно обнаружилась определенная взаимосвязь между показателями системы ПОЛ — АОЗ в непораженной легочной ткани и состоянием бронхиальной проходимости. У больных с наличием бронхообструкции содержание ДК в БАС из интактного легкого было вдвое выше ($0,18 \pm 0,06$ и $0,08 \pm 0,01$ ед. опт. пл./мг белка; $p < 0,01$), а активность СОД вдвое ниже ($184,5 \pm 46,9$ и $349,9 \pm 76,8$ МЕД/мг; $p < 0,1$), чем у больных без нарушений функции внешнего дыхания. Соответственно, между показателями ДК в интактной легочной ткани и значениями РаО₂ выявилась умеренная обратная зависимость ($r = -0,33$).

Все эти факты дают основание предположить, что генерализованное угнетение системы АОЗ во всей респираторной системе (а именно так следует рассматривать данные, относящиеся к непораженной легочной ткани), возникающее под действием специфической туберкулез-

Таблица 3

Показатели АОЗ в смывах интактного легкого при разных клинических характеристиках туберкулеза легких ($M \pm m$)

Принципы группировки	Число смывов	Показатели				
		ЦП, мкг/мг	СОД, МЕД/мг	Каталаза, мг H ₂ O ₂ /мг·мин	ГПО, мкмоль Г-SH/мг·мин	ГР, нмоль НАДФ-Н/мг·мин
По степени интоксикации:						
1) отсутствует	14	$1,23 \pm 0,3$	$316 \pm 97,8$	$20,0 \pm 4,1$	$13,0 \pm 1,48$	$2,29 \pm 0,74$
2) умеренная	16	$1,16 \pm 0,28$	$279 \pm 59,4$	$23,2 \pm 7,1$	$14,3 \pm 2,53$	$2,26 \pm 0,89$
3) выраженная	5	$0,68 \pm 0,35$	$132 \pm 22,9$	$11,2 \pm 2,45$	$11,3 \pm 1,88$	$1,1 \pm 0,42$
			$p_{1-3} < 0,1$	$p_{1-3} < 0,1$		
По признаку бактериовыделения:						
1) отсутствует	18	$1,38 \pm 0,3$	$342 \pm 77,0$	$20,8 \pm 4,13$	$14,5 \pm 2,22$	$2,89 \pm 0,85$
2) скудное	10	$1,01 \pm 0,3$	$228 \pm 86,5$	$16,7 \pm 3,57$	$12,6 \pm 2,08$	$1,69 \pm 0,7$
3) обильное	8	$0,69 \pm 0,26$	$160 \pm 31,7$	$20,9 \pm 9,8$	$11,7 \pm 2,05$	$0,75 \pm 0,28$
		$p_{1-3} < 0,1$	$p_{1-3} < 0,05$			$p_{1-3} < 0,05$

ной интоксикации, играет определенную роль в формировании бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких. На участие супероксиданиона и его производных в развитии гиперреактивности бронхов и бронхиальной обструкции имеются указания в литературе [16, 17].

С другой стороны, на стороне поражения практически все показатели системы АОЗ оказались сниженными у больных с наличием неспецифических воспалительных изменений слизистой бронхов (катаральный эндобронхит). При сопоставлении отдельных показателей системы АОЗ и БАС из пораженного легкого у больных без и с наличием эндобронхита соответственно получены следующие значения: ЦП $1,33 \pm 0,18$ и $1,05 \pm 0,18$ мкг/мг; СОД $268,0 \pm 40,7$ и $171,6 \pm 33,8$ мЕД/мг ($p < 0,1$); Кат $25,6 \pm 3,6$ и $11,6 \pm 2,32$ мг H_2O_2 /мг·мин ($p < 0,01$); ГПО $14,1 \pm 1,1$ и $12,1 \pm 2,38$ мкмоль Г—SH/мг·мин; ГР $2,7 \pm 0,45$ и $0,7 \pm 0,19$ нмоль НАДФ·Н/мг·мин ($p < 0,01$).

Снижение показателей системы АОЗ в этих случаях не было основанием рассматривать как следствие эндобронхита, поскольку последний, как правило, носил разлитой характер, а биохимические изменения локализовались вблизи очага специфического воспаления. Скорее тут имели место обратные причинные отношения, когда недостаточность местной системы АОЗ в зоне специфического воспаления способствовала возникновению и распространению неспецифических повреждений слизистой бронхов.

Заключение

У больных даже с ограниченными формами туберкулеза легких в инфекционный процесс вовлекается вся легочная ткань. Приток фагоцитирующих клеток и повышение в них уровня кислородзависимого метаболизма обуславливает увеличение образования соединений активированного кислорода с последующей активацией процессов ПОЛ. Последовательно во всей респираторной системе активируются компоненты АОЗ. Степень активации системы АОЗ нарастает вместе с утяжелением формы заболевания.

Вблизи специфического очага функциональный статус системы АОЗ слабее адаптируется к особенностям процесса, чем в ткани, находящейся на отдалении, а недостаточность АОЗ в зоне специфического воспаления сопутствует его экссудативному характеру и развитию неспецифических эндобронхитов.

При массивном бактериовыделении и выраженном интоксикационном синдроме признаки декомпенсации системы АОЗ начинают выявляться в рентгенологически интактном легком, что, возможно, является одним из патогенетических моментов в формировании бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Г. А., Гойнацкий М. Н. // Лаб. дело.— 1976.— № 3.— С. 157—158.
2. Бестужева С. В., Колб В. Г. // Справочник по клинической химии.— Минск, 1982.— С. 290—291.
3. Бурлачук В. Т., Наровлянская С. Е. // Пробл. туб.— 1984.— № 5.— С. 45—50.
4. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии.— М., 1981.— С. 84—85.
5. Гаврилов В. В., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело.— 1983.— № 3.— С. 33—36.
6. Гаврилова А. Р., Хмара И. Ф. // Там же.— 1986.— № 12.— С. 721—724.
7. Грачева М. П. // Журн. микробиол.— 1984.— № 2.— С. 87—88.
8. Гурьева И. Г., Андржеюк Н. И., Смирнова Н. А. и др. // Пробл. туб.— 1984.— № 4.— С. 59—64.
9. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации / Филиппов В. П.— М., 1986.— С. 4—8.
10. Елистратова Н. А. Исследование перекисного окисления липидов и субстратной специфичности моноаминоксидазы при туберкулезе в связи с формированием фиброзных изменений в легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
11. Казаков К. С., Пятаева Э. В., Сидорова Л. Д. // Пробл. туб.— 1985.— № 10.— С. 41—45.
12. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1983.
13. Старостенко Е. В., Андржеюк Н. И., Салпагаров А. М. // Пробл. туб.— 1987.— № 10.— С. 34—37.
14. Чумаков В. Н., Осинская Л. Ф. // Вопр. мед. химии.— 1977.— № 5.— С. 712.
15. Cohen A. B., Cline M. J. // J. clin. Invest.— 1971.— Vol. 50.— P. 1390.
16. Postma D. S., Renkema T. E. J., Noordhoek J. A. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1988.— Vol. 137.— P. 57—61.
17. Renkema T. E. J., Postma D. S., Noordhoek J. A. et al. // Agents a. Actions.— 1989.— Vol. 26.— P. 52—54.

Поступила 22.06.91

THE INVOLVEMENT OF THE ANTIOXIDANT SYSTEMS OF THE AFFECTED AND ROENTGENOLOGICALLY INTACT LUNG TISSUE IN THE FORMATION OF CLINICAL PATTERN OF PULMONARY TUBERULOSIS

G. O. Kaminskaya, G. Yu. Blonskaya, T. O. Omarov, L. N. Efimtova, O. V. Lovatcheva

SUMMARY

In 86 patients suffering from different forms of pulmonary tuberculosis, we performed analysis of bronchoalveolar lavage obtained from the affected and contralateral lung. We evaluated the cellular contents, spontaneous and stimulated with the killed BCG-culture NST-test with alveolar macrophages, as well as the contents of the dienic conjugates and the activity of some enzymes of antioxidant protection (AOP), i. e., ceruloplasmin, superoxidismutase, catalase, glutation-peroxidase, glutation-reductase. It has been shown that even in acute limited cases, the whole lung tissue was involved into the infection process. The activation of the AOP system, being increased in parallel with the disease becoming more severe, promoted the inflow of phagocytic cells and intensification of the oxygen-dependent metabolism in them. Severe intoxication and massive release of the bacilli initiated gradual decompensation of the AOP system of intact lung tissue, thus being one of the facts predisposing to bronchoobstruction developing in tuberculosis patients. The reaction of the AOP system in the vicinity of the inflammatory locus in principle is less differentiated, while its insufficiency contributes into the development of extensive non-specific inflammatory changes of the bronchial mucosa.

С. М. Гавалов, М. К. Соболева, Л. П. Дерягина, А. В. Сасин
**АНЕМИЯ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ:
НЕЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ФЕРРОПРЕПАРАТОВ**

Кафедра госпитальной педиатрии (зав.— проф. С. М. Гавалов) Новосибирского ордена
Трудового Красного Знамени медицинского института

Анемический синдром часто сопровождается течением тяжелой пневмонии. Генез малокровия, развивающегося на фоне одного из наиболее распространенных воспалительных заболеваний в детском возрасте, на всех этапах болезни до конца не ясен. До сих пор в острой стадии болезни для борьбы с анемией используют кровь и ее препараты [2], а реконвалесценты пневмонии при наличии сохраняющегося малокровия получают препараты железа.

Целью нашего исследования было выяснение причин неэффективности ферротерапии у реконвалесцентов тяжелой пневмонии.

Помимо рутинных методов определения числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, цветового показателя, с помощью стандартных наборов Bio-La-Test-Fe фирмы «Lachema» определяли концентрацию сывороточного железа (СЖ), общей и латентной железосвязывающей способности (ОЖСС и ЛЖСС) сыворотки крови батофенантролиновым методом. Концентрацию ферритина изучали иммунорадиометрическим методом с использованием антител к ферритину, меченных йодом-125 (наборы ИРМО-ферритин).

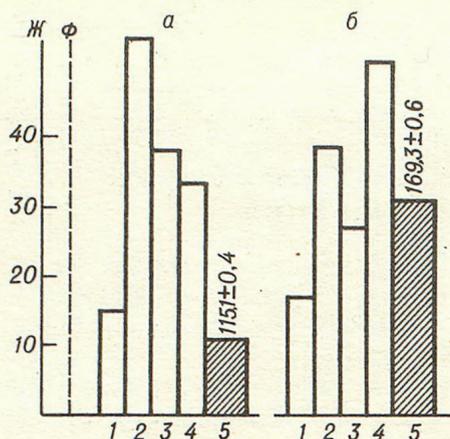
Обследовано 79 реконвалесцентов и больных тяжелой пневмонией в острый период болезни, а также непосредственно перед выпиской из стационара или в первую неделю пребывания дома. Большинство обследованных (67 %) были в возрасте 6 мес.—3 лет. У всех 79 детей процесс в легких был распространенным (три и более сегмента, поражение одной и более доли), у 58 (74 %) больных имелся гнойно-фибринозный плеврит, у 9 (11,4 %) больных развился абсцесс легкого, у 18 (22,8 %) больных пневмония осложнилась пиопневмотораксом, у 41 (51,9 %) ребенка — легочной деструкцией в виде полостных образований без уровня.

Развитие анемии в течение болезни было зарегистрировано у всех 79 человек, причем анемия средней степени тяжести (Hb $86,1 \pm 0,1$ г/л) выявлена у половины обследованных, а тяжелая анемия ($67,3 \pm 0,1$ г/л) у 28 (35 %) детей. Анемия в период лихорадки и пневмонического токсикоза носила характер нормохромной (цветовой показатель $0,89 \pm 0,01$), нормоили гипорегенераторной (число ретикулоцитов

$0,4 \pm 0,1$ ‰). У 12 больных с особенно тяжелым течением болезни отмечался нормобластоз ($3,6 \pm 0,1$ %) и ретикулоцитоз ($17,6 \pm 0,2$ ‰). Во время выздоровления отмечались незначительная гипохромия (цветовой показатель $0,78 \pm 0,03$) и ретикулоцитоз ($16,1 \pm 0,1$ ‰).

Важным аспектом в изучении генеза анемии и понимания причин рефрактерности к препаратам железа у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии представлялось изучение феррокинетики. Концентрация СЖ у большинства (76 %) больных была абсолютно нормальной как во время разгара болезни — $15,1 \pm 0,1$ мкмоль/л ($p_k < 0,5$), так и в период клинико-рентгенологического выздоровления — $13,9 \pm 0,5$ мкмоль/л, при контроле — $14,5 \pm 0,3$ мкмоль/л. У 8 больных с крайне неблагоприятным течением болезни (плевральные осложнения, бактериальный шок, ДВС-синдром) в острый период болезни уровень сывороточного железа был патологически высоким — $36,2 \pm 0,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Обнаруженная гиперсидеремия объяснялась интенсивным внутрисосудистым гемолизом эритроцитов именно у этой группы больных. Последнее подтверждалось обнаружением в периферической крови этих больных патологических форм эритроцитов — клеток Helmeuer — Helmet, а также достоверным ($p < 0,001$) нарастанием концентраций свободного гемоглобина в плазме крови до $8,6 \pm 0,4$ мг%, при контроле — $2,9 \pm 0,1$ мг%.

При исследовании показателей транспортно-фонда железа (ЛЖСС и ОЖСС) выявлено значительное и стойкое снижение этих параметров у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии. Так, уровень трансферрина в период разгара болезни снижался до $36,1 \pm 0,5$ мкмоль/л ($p < 0,01$). В контрольной группе концентрация ОЖСС была равной $51,2 \pm 0,8$ мкмоль/л. Перед выпиской из стационара уровень трансферрина несколько возрастал, однако по-прежнему существенно отличался от такового у детей контрольной группы — $43,1 \pm 0,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Чрезвычайно низкими ($p < 0,005$) оказались величины свободной железосвязывающей способности сыворотки крови как во время разгара болезни (уровень ЛЖСС $23,3 \pm 0,1$ мкмоль/л), так и в период выздоровле-



Показатели обмена железа у здоровых детей (а) и реконвалесцентов тяжелой пневмонии (б).

Ж — шкала параметров транспортного и плазменного фондов железа, мкмоль/л;
Ф — шкала ферритина, нг/мл. 1 — СЖ; 2 — ОЖСС; 3 — ЛЖСС; 4 — КНТ; 5 — ферритин.

ния от пневмонии (ЛЖСС — $30,1 \pm 0,2$ мкмоль/л), при контроле — $36,1 \pm 0,5$ мкмоль/л.

Важен факт обнаружения наиболее низких параметров транспортного фонда железа у 29 детей с гепатомегалией и высоким ($p < 0,01$) уровнем аминотрансфераз (АЛТ $1,4 \pm 0,2$ ммоль/г·л, АСТ $1,8 \pm 0,1$ ммоль/г·л) на фоне пневмонического токсикоза и применения цефалоспоринов. Показатели ОЖСС и ЛЖСС в этой группе обследованных оказались равными $33,1 \pm 0,1$ и $18,4 \pm 0,3$ мкмоль/л соответственно. Патологически низкий уровень свободной железосвязывающей способности сыворотки крови в условиях нормы или гиперсидеремии у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии может отражать потребление трансферрина как белка острой фазы воспаления [7] и свидетельствует об истощении резервной емкости основного транспортного белка железа. Важно отметить, что коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), являясь зависимым от завышенных вследствие инициирования внутрисосудистого гемолиза концентраций железа в сыворотке и низкого уровня свободного трансферрина, оказался чрезвычайно высоким как в период течения пневмонии, так и в период выздоровления: $43,1 \pm 0,1$ % ($p < 0,005$); $40,8 \pm 0,3$ % ($p < 0,01$) соответственно, при контроле — $32,1 \pm 0,2$ % (рисунок).

При анализе динамики показателей феррокинетики в зависимости от тяжести пневмонии, выраженности гепатомегалии, длительности синдрома цитолиза обнаружена обратная тесная ($r = -0,71 \pm 0,003$) корреляция между темпами роста ОЖСС и степенью поражения легочной ткани. Более отчетливой оказалась взаимосвязь между темпами увеличения ОЖСС и выраженностью гепатомегалии ($r = -0,89 \pm 0,001$), а также длительностью синдрома цитолиза ($r = 0,92 \pm 0,001$).

Таким образом, высокий КНТ, стойкая гипотрансферринемия, являющаяся следствием не

только потребления белка в острый период воспалительного процесса, но и поражения печени, нормо- или гиперсидеремия у больных и реконвалесцентов этого заболевания свидетельствуют о реальной угрозе развития гемохроматоза при применении препаратов железа. Особенно неоправданной представляется бесконтрольная ферротерапия у больных с выраженной гепатомегалией и увеличением аминотрансфераз. Результаты иммунорадиометрического определения концентрации ферритина, наиболее полно и адекватно отражающего состояние запасов железа в организме [3, 4, 6], подтвердили вывод о нецелесообразности применения препаратов железа у больных и реконвалесцентов тяжелой пневмонии. Уровень ферритина оказался высоким ($p < 0,005$) у детей как в острый период болезни — $169,3 \pm 0,6$ нг/мл, так и в период выздоровления — $183,2 \pm 0,1$ нг/мл, при контроле — $115,1 \pm 0,4$ нг/мл. Следует отметить, что у больных с исходной сидеропенией (железодефицитной анемией до заболевания пневмонией) уровень ферритина был существенно ниже ($p < 0,01$) контрольных величин — $43,5 \pm 0,4$ нг/мл. В период выздоровления концентрация ферритина у этих больных возрастала ($105,4 \pm 0,2$ нг/мл), но по-прежнему оказывалась более низкой ($p < 0,01$), чем у детей контрольной группы. Обнаружение низкого уровня ферритина у лиц с исходной сидеропенией свидетельствует о железодефицитном компоненте малокровия именно у этой группы больных. Дефицит железа, однако, носит у них атипичный характер. Как известно, истинная железодефицитная анемия характеризуется нарастанием ОЖСС и ЛЖСС и закономерным снижением КНТ [3, 6]. Выявленная нами значительная и стойкая гипотрансферринемия объясняет рефрактерность к препаратам железа у детей с исходной сидеропенией — реконвалесцентов тяжелой пневмонии.

Гемотрансфузии (эритроцитарная масса, свежая цельная кровь, отмытые эритроциты) существенно влияли на концентрацию ферритина. Спустя 5—6 суток после гемотрансфузий уровень ферритина оказывался значительно увеличенным: $266 \pm 0,5$ нг/мл, $p < 0,01$. Такое состояние феррокинетики: высокий уровень ферритина, гипотрансферринемия, нормо- или гиперсидеремия является классическим критерием «синдрома перегрузки железом» [1, 4]. По видимому, дети, которым переливали кровь, представляют особую группу риска по развитию гемохроматоза при бесконтрольном применении препаратов железа у них в последующем.

При проспективном наблюдении за 43 детьми — реконвалесцентами тяжелой пневмонии, которым по поводу малокровия перед выпиской из стационара назначали препараты железа, в основном ферроплекс (63 %), ферроцерон (37 %), не выявлено адекватного ответа на проводимую терапию малокровия, что свидетельствовало об очевидной рефрактерности к препаратам железа. После кратковременного незначительного прироста гемогло-

бина у этих детей сохранялась гипохромная (цветовой показатель $0,76 \pm 0,01$) легкая анемия ($Hb 94 \pm 0,2$ г/л). Отсутствовал и «ретикулоцитарный криз» в первую неделю проведения ферротерапии: число ретикулоцитов у детей оказалось равным $0,4 \pm 0,05$ ‰. У большинства обследованных выявлены жалобы на неустойчивый стул, снижение аппетита. При объективном обследовании у 67 % детей обнаруживалось увеличение печени, у 26 % обследованных пальпировался нижний полюс селезенки. При бактериологическом исследовании фекалий больных, получавших препараты железа, выявлен дисбактериоз кишечника. Обнаружено снижение количества кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами до $70 \pm \pm 0,5$ на 1 мкл, отмечался рост кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами ($15,6 \pm 0,1$ %), а также рост лактозонегативных энтеробактерий ($15,1 \pm 0,1$ %), резкое угнетение бифидум-флоры (10^{-9} и менее). У 60 % обследованных больных обнаружен рост клебсиеллы $12,5 \pm 0,1$ %, протей $9,1 \pm 0,4$ %, серрации $6,5 \pm \pm 0,1$ %. Выявленные нарушения биоценоза кишечника свидетельствовали о развитии декомпенсированного дисбактериоза кишечника, обусловленного ассоциацией грамотрицательной флоры под влиянием препаратов железа.

Учитывая опасность развития «синдрома перегрузки железом», дисбактериоза кишечника, а также потенциально гепатотоксический эффект препаратов железа [5] у реконвалесцентов тяжелой пневмонии, нами разработана схема медикаментозной и фитокоррекции малокровия у этой группы детей. Рекомендовали употребление обезжиренного творога 2—3 раза в неделю, ежедневное употребление «парного» мяса (говядины), отваров сухофруктов и овса, а также фитотерапию (отвары крапивы, тысячелистника, листа земляники, шиповника) и гепатопротекторов (эссенциале) в сочетании с мембранотропными препаратами (α -токоферол, димефосфон). Показанием для применения эссенциале были сохраняющееся увеличение печени после перенесенной пневмонии и «синдром цитолиза» на фоне пневмонии. Под влиянием проводимой терапии у детей отмечался «ретикулоцитарный криз», убедительным был прирост гемоглобина. Уровень последнего становился нормальным через 15—19 дней после начала лечебных мероприятий, значительно реже (17 %) у реконвалесцентов пневмонии выявлялся дисбактериоз кишечника спустя 3—4 недели от начала терапии анемии.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выяснить причины неэффективности и нецелесообразности использования ферропрепаратов у детей, перенесших тяжелую пневмонию.

Неэффективность препаратов железа обусловлена значительной и длительно сохраняющейся гипотрансферринемией, которая является следствием поражения печени при тяжелой пневмонии. Стойкая гипотрансферринемия, патологически высокий коэффициент насыщения трансферрина и высокий уровень ферритина создают реальную угрозу развития гемохроматоза при использовании ферропрепаратов как в период клинического и рентгенологического улучшения в течении пневмонии, так и после выздоровления. Особенно велик риск развития «синдрома перегрузки железом» у лиц, которым переливали кровь, а также отмечалось поражение печени (выявлялись на фоне пневмонии гепатомегалия и увеличение активности аминотрансфераз). Предложенные мероприятия терапии малокровия, включающие фитотерапию, использование гепатопротекторов и мембраностабилизирующих препаратов, позволяют снизить риск развития дисбактериоза кишечника и устраняют опасность развития гемохроматоза у детей, перенесших тяжелую пневмонию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугланов А. А. // Гематол. и трансфузиол.— 1987.— № 11.— С. 43—45.
2. Манеров Ф. К., Романов М. Г., Паули Б. А., Маслова Г. А. // Тезисы докладов Всесоюзной конф. гематологов.— Кемерово, 1989.— С. 123.
3. Петров В. Н. Физиология и патология обмена железа.— Л.: Наука, 1982.— С. 222.
4. Aisen P. // Semin. Liver Dis.— 1984.— Vol. 4.— P. 190—206.
5. Balla J., Vercelloti J. M., Eaton J. W., Jacob H. S. // J. Lab. clin. Med.— Vol. 111.— P. 546—555.
6. Dallman F. R., Sümes M. A., Stecel A. // Amer. J. Clin. Nutr.— 1980.— Vol. 33.— P. 86—116.
7. Tietz N. W., Blackburn R. H. (Eds.) Reference Values and General Information.— Kentucky: Chandler Med. Center, 1981.

Поступила 12.08.91

WHY FERROTHERAPY IN CHILDREN HAVING RECOVERED FROM SEVERE PNEUMONIA IS OF NO USE AND EFFECT

S. M. Gavalov, M. K. Soboleva, L. P. Deryagina, A. V. Sasin
SUMMARY

In 79 convalescents from severe pneumonia, marked hypotransferrinemia and high level of ferritin were observed, making it of no use and effect to administer ferric preparations without strict control for the danger of hemochromatosis. The risk of "iron overload syndrome" is especially high in children to whom blood, red cells or washed red cells were transfused, or in children showing signs of liver affection during pneumonia. A method to normalize red blood, including phytotherapy, hepatic protectors and membrane-stabilizing agents, as well as to decrease the risk of intestinal dysbacteriosis and to skip iron overloading in children, having recovered from severe pneumonia, was proposed.

П. П. Горбенко, И. В. Адамова, Н. А. Зильбер

РЕАКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ИНГАЛЯЦИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ АЭРОЗОЛЕЙ ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ ВОДЫ И ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ*

Медико-инженерный центр профилактики заболеваний органов дыхания ВНИИ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

При заболеваниях органов дыхания в клинической практике широко распространена ингаляционная терапия с использованием различных препаратов, настоев трав, а также тепловлажных ингаляций. Особенно эффективными считаются аэрозоли, генерируемые с помощью ультразвука [2, 5]. Ингаляции различных фармакологических препаратов применяются также для диагностики гиперреактивности дыхательных путей. В качестве растворителя при ингаляционном введении провокационных веществ используются изотонический раствор хлорида натрия или дистиллированная вода [6, 7]. Подробных рекомендаций по методике проведения лечебных ингаляций мы не встретили.

В то же время имеются сообщения, что ультразвуковые ингаляции гипо- и гипертонических растворов могут вызывать бронхоспастическую реакцию у больных бронхиальной астмой (БА) [8, 9]. В связи с этим вопрос о самостоятельном бронхоконстрикторном действии ультразвуковых аэрозолей воды и изотонического раствора хлорида натрия приобретает особое значение. Цель нашего исследования — изучить влияние аэрозолей дистиллированной воды и 0,9 % раствора хлорида натрия различной температуры на бронхиальную проходимость у больных БА.

Было обследовано 10 больных БА, 8 мужчин и 2 женщины, в возрасте 17—27 лет (средний возраст 21 ± 3 года). У пациентов была диагностирована атопическая (2 больных) и смешанная (8) формы БА, легкой (8) и средней (2) степени тяжести в стадии ремиссии. Длительность ремиссии составляла от 1 месяца до 2 лет, длительность заболевания — от 3 до 15 лет. В течение всего исследования больные не получали никакой медикаментозной терапии.

* ОТ РЕДАКЦИИ. При проведении ингаляционной терапии должна учитываться дисперсность образуемого аэрозоля. Микронные размеры частиц аэрозоля, создаваемого с помощью ультразвукового распыления, достигают дистальных отделов легких вплоть до альвеол.

Для предупреждения раздражающего влияния на альвеолы оптимальным раствором для ультразвуковых ингаляций за рубежом считают гипотонический (0,45 %) раствор хлорида натрия (I. Ziment Respiratory Pharmacology and Therapeutic. — 1979).

Контрольную группу составили 9 здоровых людей, 6 мужчин и 3 женщины, в возрасте 17—26 лет (средний возраст 21 ± 3 года). При отборе здоровых лиц противопоказаниями для включения в контрольную группу служили: наличие по анамнестическим данным хронических легочных и сердечных заболеваний; склонность к частым простудным заболеваниям (более 2 раз в год); перенесенные острые заболевания легких и плевры в течение последнего года; поражение скелета и нервно-мышечного аппарата грудной клетки; заболевания других систем в фазе суб- и декомпенсации, включая ожирение II степени; наличие аллергических заболеваний; ОРВИ в течение 4—6 месяцев до исследования; курение; наличие нарушений дыхания по данным исследования петли «поток — объем».

Каждому испытуемому проводились ингаляции дистиллированной воды и 0,9 % раствора хлорида натрия различной температуры. В одном случае температура аэрозоля у рта испытуемого была $21—23$ °С (комнатная), в другом — 37 °С. Каждая ингаляция выполнялась в разные дни в произвольной последовательности в течение одной недели. Ингаляции длились 2 минуты при спокойном произвольном дыхании испытуемого ртом в положении сидя. Аэрозоль создавался ультразвуковым ингалятором «USI-50» («TUR», ГДР). Положение регулятора мощности генератора соответствовало отметке «5» на шкале, регулятора вентиляции — «4» (12 л/мин). При данном режиме работы производительность ингалятора составляет 2,5—3 мл/мин, дисперсность 70 % аэрозоля колеблется в пределах от 1 м до 5 м. Вентиляция осуществлялась воздухом влажности около 100 % с помощью разработанного нами устройства.

Исследование бронхиальной проходимости проводилось с помощью регистрации кривой «поток — объем» форсированного выдоха на приборе «Пневмоскрин-П» («Егер», ФРГ) перед ингаляцией и через 1—2 минуты после ее окончания по стандартной методике, описанной В. К. Кузнецовой и др. [4]. В дальнейшем анализе использовались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), пиковая

Таблица 1

Показатели бронхиальной проходимости до начала исследования в группах испытуемых ($M \pm \sigma$)

Показатель, % должной величины	Контрольная группа	Больные БА
ФЖЕЛ	105±8	105±12
ОФВ ₁	110±9	92±9*
ПОС	126±16	104±13*
МОС ₂₅	107±15	75±13*
МОС ₅₀	101±11	64±11*
МОС ₇₅	112±18	65±16*
СОС ₂₅₋₇₅	107±12	66±13*

Примечание. Звездочка — различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

объемная скорость (ПОС), мгновенные максимальные объемные скорости после выдоха 25 % ЖЕЛ (МОС₂₅), 50 % ЖЕЛ (МОС₅₀) и 75 % ЖЕЛ (МОС₇₅), средняя объемная скорость выдоха на участке от 25 % до 75 % ЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅).

Характер и выраженность нарушений бронхиальной проходимости оценивались на основании должных величин, границ нормы и градаций отклонения от нее, разработанных Р. Ф. Клементом и др. [1]. Изменение показателей оценивалось по разнице их абсолютных значений до и после ингаляции, выраженной в процентах исходной величины. Индивидуальная оценка результатов проводилась путем сравнения изменений параметров с воспроизводимостью функциональных показателей, разработанных теми же авторами. Достоверную реакцию констатировали в случаях, когда сдвиг показателя после ингаляции превышал границы его воспроизводимости. Статистический анализ материалов выполнялся на основе стандартных методов с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

Исходные значения показателей бронхиальной проходимости в контрольной группе и у больных БА представлены в табл. 1. В среднем по группе больных БА все показатели, кроме ФЖЕЛ, были достоверно снижены по сравнению с группой здоровых. Индивидуальный анализ показал, что у 4 больных все показатели были в пределах нормы, а в остальных случаях имелись очень легкие нарушения бронхиальной проходимости. Существенных различий в выраженности обструкции в разные дни перед началом каждой ингаляции не было.

В табл. 2 представлены изменения показателей у испытуемых после ингаляции воды и изотонического раствора хлорида натрия при температуре 37 °С. В среднем в обеих группах не было достоверных изменений показателей в ответ на ингаляцию изотонического раствора. После ингаляции воды у больных БА в отличие от здоровых людей наблюдалось достоверное снижение всех исследованных показателей по сравнению с

Таблица 2

Изменения показателей бронхиальной проходимости после ингаляции изотонического раствора хлорида натрия и воды температурой 37 °С у здоровых людей и больных БА ($M \pm \sigma$)

Показатель % исходного значения	Изотонический раствор хлорида натрия		Вода	
	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные
ФЖЕЛ	0±2	1±2	0±4	-8±7*
ОФВ ₁	1±2	2±2	-1±2	-19±12*
ПОС	-2±3	2±5	0±5	-19±16*
МОС ₂₅	-3±8	5±7	-2±4	-25±18*
МОС ₅₀	-1±3	1±7	0±4	-29±17*
МОС ₇₅	10±13	-2±8	1±8	-31±23*
СОС ₂₅₋₇₅	-2±3	1±5	-1±3	-30±16*

Примечание. Звездочка — изменения достоверны по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) и по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$)

исходными данными, то есть происходило ухудшение бронхиальной проходимости. Индивидуальный анализ показал, что только у одного пациента изменение параметров не превышало их воспроизводимости, во всех остальных случаях наблюдалось достоверное их уменьшение. В частности, снижение ОФВ₁ отмечалось у 9 больных, у 5 из них ОФВ₁ изменился на 20 % и более по сравнению с исходными значениями. То есть почти у всех пациентов наблюдалась достоверная обструктивная реакция на аэрозоль воды температурой 37 °С.

Изменение показателей после ингаляции аэрозоля различной температуры у больных представлены в табл. 3. Ингаляции изотонического раствора хлорида натрия как при температуре 37 °С, так и при комнатной температуре не привели в среднем по группе к достоверным изменениям показателей. После ингаляции воды наблюдалось достоверное снижение всех параметров при температуре аэрозоля 37 °С и ОФВ₁, МОС₇₅, МОС₅₀, МОС₂₅ и СОС₂₅₋₇₅ —

Таблица 3

Изменение показателей бронхиальной проходимости у больных БА после ингаляции воды и изотонического раствора хлорида натрия различной температуры ($M \pm \sigma$)

Показатель, % исходного значения	Изотонический раствор хлорида натрия		Вода	
	t°=37 °С	t°=21 °С	t°=37 °С	t°=21 °С
ФЖЕЛ	1±2	1±3	-8±7*	-6±11
ОФВ ₁	2±2	0±4	-18±12*	-13±20*
ПОС	2±5	2±7	-19±16*	-4±12**
МОС ₂₅	5±7	0±9	-25±18*	-17±25*
МОС ₅₀	1±7	1±13	-29±17*	-19±27*
МОС ₇₅	-2±8	2±21	-31±23*	-25±27*
СОС ₂₅₋₇₅	1±5	0±12	-30±16*	-18±25*

Примечание. Звездочка — изменения достоверны по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$); две звездочки — различия достоверны по сравнению с t°=37 °С ($p < 0,05$)

при аэрозоле комнатной температуры. Выраженность изменений показателей была несколько большей при температуре 37 °С, однако эти различия были достоверными только для ПОС.

После ингаляции изотонического раствора хлорида натрия отсутствовала реакция дыхательных путей как у здоровых людей, так и у больных БА. У здоровых лиц не наблюдалось реакции и на аэрозоль дистиллированной воды, в то время как у больных БА он вызывал ухудшение бронхиальной проходимости. Полученные результаты совпадают с наблюдениями других авторов, занимавшихся изучением этого вопроса [3, 9, 11].

В наше исследование были включены больные БА преимущественно легкого течения в стадии ремиссии с минимальными обструктивными нарушениями. Полученная испытуемым доза ингалируемого вещества была незначительной и составляла 5—6 мл изотонического раствора или воды. Тем не менее бронхоспастическая реакция у больных была весьма существенной: в половине случаев снижение ОФВ₁ превышало 20 %. Достоверная реакция отсутствовала только у одного больного БА легкого течения со стойкой ремиссией в течение 2 лет.

Механизм возникновения бронхоспазма при ингаляционном введении дистиллированной воды не ясен. Большинство исследователей его причиной считают изменение осмолярности раствора. Возможно непосредственное раздражение ирритантных рецепторов блуждающего нерва жидкостью с низкой осмолярностью [15]. По другой гипотезе аэрозоль воды уменьшает осмолярность поверхностной выстилки бронхов, что ведет к структурным повреждениям эпителиальных межклеточных связей, дестабилизации клеточных мембран, прежде всего тучных клеток, высвобождению биологически активных веществ и развитию бронхоспазма [13, 14].

В литературе нет сведений о роли температурного фактора в развитии бронхоконстрикторной реакции при ингаляции дистиллированной воды. Однако по данным R. A. Lewis et al. [12], ингаляции изотонического раствора хлорида натрия комнатной температуры у 30 % больных БА ухудшают бронхиальную проходимость, но этот эффект полностью отсутствует, если ингаляции проводить при температуре 37 °С и относительной влажности 100 %. Учитывая эти данные, мы ожидали развития бронхоконстрикции у больных БА после ингаляции «холодного» изотонического раствора и более выраженную реакцию на аэрозоль воды комнатной температуры, по сравнению с 37 °С. Однако в нашем исследовании ингаляции изотонического раствора не вызывали достоверной реакции дыхательных путей. К тому же создалось впечатление, что аэрозоль воды при температуре 37 °С оказывал даже более выраженное бронхоконстрикторное действие по сравнению с аэрозолем комнатной температуры. Этот неожиданный результат, по-видимому, связан с тем, что

при 100 % влажности уменьшение температуры аэрозоля привело к изменению его дисперсности и, соответственно, глубины проникновения и осаждения в дыхательных путях. Вопрос о влиянии температурного фактора на бронхиальную проходимость остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Самостоятельное бронхоконстрикторное действие ультразвуковых аэрозолей воды у больных БА необходимо учитывать при назначении им ингаляционной терапии, так как бронхолитический эффект водных растворов лекарственных препаратов может быть снижен или полностью отсутствовать [16]. При проведении ингаляционных провокационных проб по методу «доза — реакция» с использованием дистиллированной воды в качестве растворителя нельзя забывать о ее кумулятивной способности [10, 15]. Даже если у пациента не развивался бронхоспазм после первой ингаляции дистиллированной воды (placebo), то при проведении последующих ингаляций фармакологического препарата с этим растворителем возможен суммарный бронхоконстрикторный эффект фармакологического вещества и дистиллированной воды. Судить о дозе препарата, вызвавшей определенное изменение бронхиальной проходимости, не представляется возможным.

Таким образом, результаты исследования показали, что ультразвуковой аэрозоль дистиллированной воды независимо от его температуры (37 °С или 21—23 °С) вызывает бронхоконстрикторную реакцию у больных БА. Аэрозоль изотонического раствора хлорида натрия подобным эффектом не обладает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клемент Р. Ф., Аганезова Е. С., Котегов Ю. М. // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С. 20—27.
2. Кокосов А. Н. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н. Р. Палева.— М.: Медицина, 1989.— Т. 1.— С. 537—542.
3. Кузнецова В. К., Осинин С. Г., Смирнова Т. С. // Тер. арх.— 1983.— N 9.— С. 29—34.
4. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношений «поток-объем» и состояния объемов легких: Метод. рекомендации / Кузнецова В. К., Клемент Р. Ф., Котегов Ю. М. и др.— Л., 1988.
5. Махонькина Л. Б. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н. Р. Палева.— М.: Медицина, 1990.— Т. 3.— С. 100—101.
6. Молотков Н. В., Федерейсл Р., Вондра В. и др. // Пробл. туб.— 1985.— N 2.— С. 68—74.
7. Синицина Т. М., Шемелинина Т. М., Белобок С. А. // Ранняя диагностика и профилактика неспецифических заболеваний легких.— Л., 1987.— С. 99—104.
8. Anderson S. D., Scholffel R. E., Finney M. // Thorax.— 1983.— Vol. 38.— P. 284—291.
9. Bascom R., Bleeker E. R. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1986.— Vol. 134, N 2.— P. 246—253.

10. Chadha T. S., Birch S., Allegra L., Sackner M. A. // Bull. europ. Physiopath. resp.—1984.— Vol. 20.— P. 257—262.
11. Hopp R. I., Christy J., Bewtra A. K. et al. // Ann. Allergy.—1988.— Vol. 60, N 2.— P. 129—133.
12. Lewis R. A., Lewis M. N., Tattersfield A. E. // Amer. Rev. resp. Dis.—1984.— Vol. 129, N 5.— P. 691—695.
13. Mattoli S., Foresi A., Cordo G. M. et al. // Chest.—1986.— Vol. 90.— P. 726—732.
14. Rizk N. W., Boushey M. A., Bethel R. A. // Amer. Rev. resp. Dis.—1983.— Vol. 127.— P. 691—694.
15. Scholffel R., Anderson S. D., Althonngan R. // Brit. med. J.—1981.— Vol. 283.— P. 1285—1287.
16. Schoni M. H., Bruderer K. // Schweiz. med. Wschr.—1989.— Bd. 118, N 38.— S. 1377—1381.

Поступила 09.09.91.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233-002.2-092:612.112.3.014.046

В. Б. Бейлина, В. И. Шевелев, В. В. Андросов, А. И. Вешкина
**РОЛЬ СУПРЕССИИ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ ЛЕЙКОЦИТОВ
 РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ
 ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА**

Проблемная научно-исследовательская лаборатория пульмонологии ММСИ им. Н. А. Семашко

Хронический бронхит (ХБ) является наиболее частым заболеванием в структуре хронических неспецифических заболеваний легких всех индустриально развитых государств. Трудности профилактики и терапии обострений ХБ, невозможность полного излечения обусловлены «белыми пятнами» на карте его патогенеза. На фоне активного изучения этой проблемы все больше накапливается данных о существенных нарушениях общего и местного иммунитета легких у больных ХБ [1, 3—5, 8, 10, 11]. В этой связи значительный интерес представляет изучение активности фагоцитирующих лейкоцитов (ФЛ), являющихся эффекторным звеном противомикробного иммунитета и во многом определяющих как интенсивность воспалительного процесса, так и активность пневмосклеротических явлений.

Целью настоящего исследования явилось изучение активности ФЛ у больных ХБ.

Проведено обследование 42 пациентов с обострением хронического обструктивного бронхита (ХОБ). Возраст больных 18—58 лет. Мужчин было 33, женщин — 9. Контрольную группу составили 7 женщин в возрасте 32—67 лет, оперированных по поводу острого холецистита и не имеющих клиничко-рентгенологических, функциональных и бронхологических признаков ХНЗЛ.

Исследования проводились на лейкоцитах периферической крови (ЛПК) и клетках, выделенных при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). Образование плазмы выполнялось спонтанным осаждением эритроцитов гепаринизированной крови

AIRWAYS REACTION TO INHALATIONS OF ULTRASONICALLY NEBULIZED WATER AND SALINE IN ASTHMATIC PATIENTS

P. P. Gorbenko, I. V. Adamova, N. A. Zilber

Summary

The effects of inhalations of ultrasonically nebulized water and saline on the bronchial conductivity were studied in 10 asthmatic patients and 9 healthy controls. The results of the study have demonstrated that aerosol of distilled water, irrespective of its temperature (37 C or 21—23 C) caused bronchoconstriction in asthmatic patients, but not in the healthy controls. Aerosol of normal saline caused no reaction in the airways. The mechanism of this effect remains to be obscure and may be related to the osmolarity of the solutions inhaled.

(10 ЕД/мл) при комнатной температуре. ЛПК выделяли из плазмы общепринятым методом и трижды отмывали забуференным фосфатами (10 мМ) изотоническим раствором хлорида натрия (ЗФИР), рН 7,2.

БАЛ проводили во время бронхоскопии по методике, разработанной В. А. Герасиным и др. [2] и В. П. Филипповым и др. [9]. Лицам контрольной группы БАЛ осуществляли во время операции после интубации на фоне нейролептоаналгезии без ингаляции наркотических веществ. Для БАЛ использовали теплый ЗФИР, который вводили эндобронхиально в объеме до 100 мл. Клетки бронхоальвеолярного смыва (БАС) отделяли центрифугированием и трижды отмывали ЗФИР. Жизнеспособность клеток по реакции с трипановым синим была 85—96 %.

Активность ФЛ (макрофагов и нейтрофилов) оценивали по их способности восстанавливать тетранитротетразолий синий (ТНТС) до нерастворимого диформаза, обусловленной функционированием мембранных оксидаз клеток [7], тесно коррелирующей с бактерицидной активностью ФЛ [12, 14, 15]. Реакцию восстановления ТНТС осуществляли на монослое ЛПК или клеток БАС на предметных стеклах. Изучали спонтанную и наведенную активность ФЛ при добавлении стимулятора ФЛ (СФЛ) — желатина [6] в 3 стандартных концентрациях: 10 %, 1 % и 0,1 %. В зависимости от решаемых задач в качестве ингредиентов реакции использовали бесклеточную плазму крови, бесклеточный БАС, надосадочную жид-

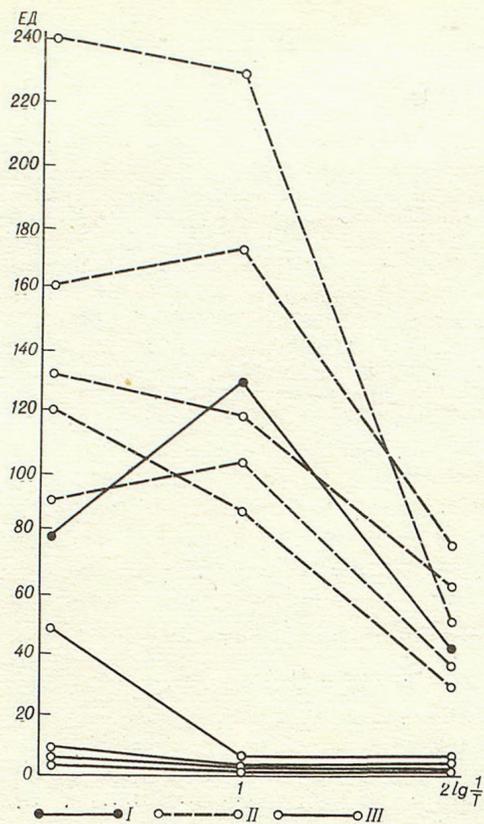


Рис. 1. Влияние плазмы крови и бесклеточного БАС от больных ХОБ на активность ЛПК здоровых доноров.

Здесь и на других рисунках: по оси ординат — активность лейкоцитов в условных единицах; по оси абсцисс — \lg обратного титра ($1/T$) СФЛ. I — лейкоциты донора, II — в присутствии плазмы крови, III — в присутствии бесклеточного БАС.

кость культуры ФЛ или 0,15 М фосфатный буферный раствор. Редуцирующую активность клеток оценивали с помощью индекса Карлов [13] и выражали в условных единицах.

Сравнительное изучение способности ЛПК и клеток БАС восстанавливать ТНТС до диформазана у лиц контрольной группы показало выраженную и близкую по интенсивности редуцирующую активность обоих типов клеток, составляющую для трех стандартных концентраций СФЛ 250/248 ЕД, 305/285 ЕД и 228/210 ЕД соответственно в отношении ЛПК/клетки БАС. При этом у большинства обследованных лиц максимальная стимуляция ФЛ наблюдалась при использовании средней концентрации СФЛ — 1%. Ниже приводятся данные с использованием этой концентрации стимулятора.

У больных ХОБ выявлено существенное подавление активности ЛПК — 41 ± 10 ЕД и клеток БАС — 30 ± 8 ЕД в присутствии аутологичной плазмы крови и бесклеточного БАС (против 305 ± 48 ЕД и 258 ± 32 ЕД соответственно в контрольной группе). Для анализа эффекта ингибирования было проведено раздельное испытание плазмы и бесклеточного БАС от больных ХОБ на ЛПК здоровых доноров. В результате обнаружено, что

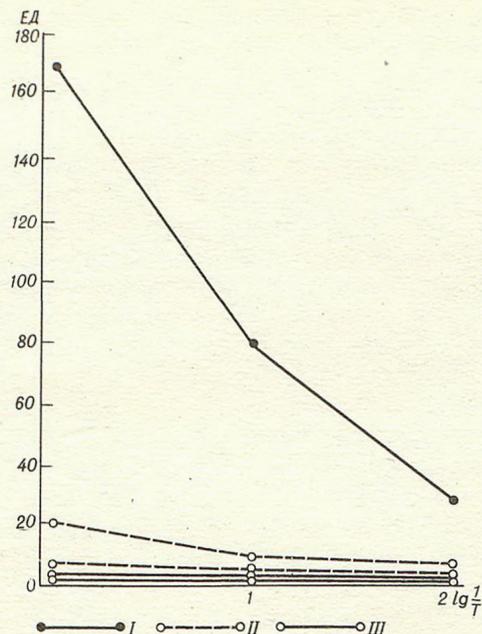


Рис. 2. Изменение активности ЛПК здоровых доноров в присутствии клеток БАС от больных ХОБ.

I — лейкоциты донора, II — клетки БАС, III — смесь лейкоцитов донора и клеток БАС.

подавление активности ФЛ связано главным образом с присутствием бесклеточного БАС больных ХОБ, а не плазмы крови (рис. 1). При этом необходимо отметить, что у нескольких пациентов плазма оказывала значительный ингибирующий эффект на активность ФЛ, который и в этих случаях был ниже воздействия бесклеточного БАС от тех же больных. Степень подавления активности ЛПК здоровых доноров имела дозозависимый характер и уменьшалась при разведении БАС фосфатным буферным раствором. Так, разведение в 2, 4 и т. д. раз вызывало постепенное восстановление редуцирующей активности клеток, вплоть до исходного уровня.

Бесклеточный БАС от больных ХОБ сохранял ингибирующее действие после нагревания до 100°C в течение 10 минут, что говорит о термостабильности его компонентов, ответственных за подавление активности ФЛ.

При изучении воздействия образцов бесклеточного БАС от разных пациентов с ХОБ на ЛПК различных доноров выявлена почти одинаковая степень ингибирования, что указывает на транслогенное действие заинтересованных компонентов БАС.

Далее проводились поиски источника этих компонентов. Для этого провели анализ изменений активности ЛПК доноров в присутствии отмытых клеток БАС, выделенных у пациентов с ХОБ, при этом выбраны лишь те больные, чьи клетки БАС практически не отвечали на стимуляцию СФЛ во всех трех концентрациях. Клетки смешивали в равных объемно-количественных соотношениях. Для контроля использовали суспензии

отмытых ЛПК здоровых доноров и двукратно уменьшенного числа клеток БАС. Эти суспензии на предметных стеклах инкубировали во влажной камере при 37 °С в течение 1 часа, затем наносили растворы СФЛ и ТНТС. В результате обнаружено, что ЛПК доноров практически полностью утрачивали способность восстанавливать ТНТС в присутствии отмытых клеток БАС (рис. 2).

Это дало основание предположить, что клетки БАС от больных ХОБ выделяют во внеклеточную среду факторы, подавляющие активность ФЛ. Для проверки этой гипотезы отмытые клетки БАС, выделенные у больных ХОБ и лиц контрольной группы, культивировали в бессывороточной среде 199 при 37 °С во влажной атмосфере с 5 % CO₂ 18—24 часа. Во всех опытах для контроля использовали клетки БАС, убитые нагреванием до 100 °С в течение 10 минут. По окончании культивирования получали надосадочную жидкость (НЖ), ингибирующую активность которой проверяли на монослое ЛПК доноров. Выявлено резкое подавление активности ФЛ под действием НЖ клеточных культур БАС от больных ХОБ. При этом НЖ таких же клеток, но убитых нагреванием, не влияла на способность ЛПК восстанавливать ТНТС (рис. 3). НЖ культур отмытых клеток БАС, полученных от лиц без поражения системы дыхания, также не обладала ингибирующим эффектом (активность ЛПК составила в среднем 100 ± 15 ЕД при исходном уровне 118 ЕД).

Полученные данные свидетельствуют в пользу механизма активной секреции клетками БАС у больных ХОБ факторов, подавляющих активность ФЛ. Отмена ингибирующего эффекта после прогревания клеток БАС при учете термостабильности обнаруженных факторов подтверждает секреторный характер их накопления и позволяет исключить их появление в НЖ другим путем, например за счет десорбции с поверхности клеток.

Завершающим этапом этой работы стало изучение зависимости степени подавления активности клеток БАС от состояния слизистой оболочки бронхов. Наибольшее торможение активности клеток БАС (9,0 ± 3,8 ЕД) обнаруживалось у пациентов с атрофией слизистой оболочки бронхов и отсутствием визуальных признаков воспаления при бронхоскопии. В случаях выраженного эндобронхита наблюдалось достоверно ($p < 0,001$) менее значительное подавление активности клеток БАС — 78 ± 34 ЕД, все же существенно отличающееся ($p < 0,001$) от функциональных возможностей аналогичных клеток у лиц контрольной группы (285 ± 32 ЕД).

На основании полученных результатов нам представляется, что в ходе напряженного фагоцитоза инородных субстанций на ранних этапах бронхита легочные макрофаги постепенно начинают выделять факторы, которые подавляют активность оседлых или поступающих в респираторный тракт ФЛ. В результате создаются условия для

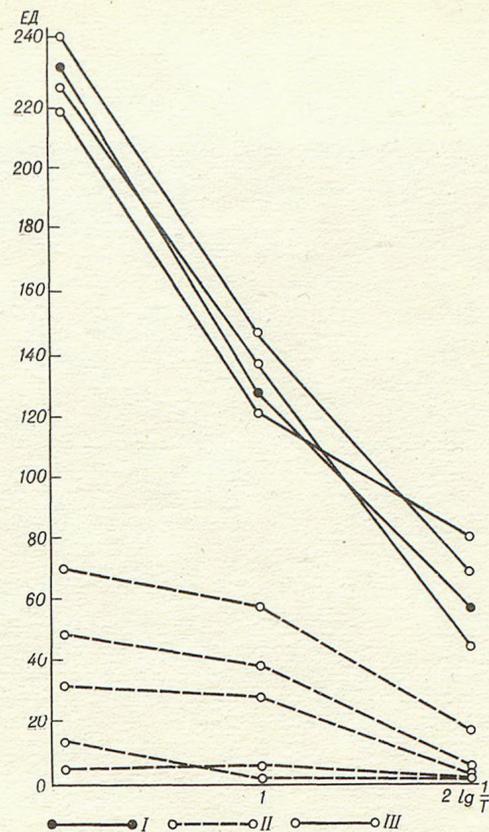


Рис. 3. Влияние надосадочной жидкости культур клеток БАС от больных ХОБ на активность ЛПК здоровых доноров.

I — лейкоциты донора, II — в присутствии надосадочной жидкости культур клеток БАС, III — в присутствии надосадочной жидкости культур клеток БАС, прогретых при 100 °С в течение 10 минут.

неполного фагоцитоза. При длительном выделении этих факторов (в условиях продолжающейся агрессии из внешней среды) не происходит удаления микробных тел, инородных частиц и т. д., что усугубляет патологический процесс и способствует вовлечению новых популяций макрофагов в секрецию ингибирующих веществ. Последние, вероятно, обладают короткодистантным действием на ФЛ, т. к. эффект торможения ограничивается легкими с минимальным, в большинстве случаев, действием через циркулирующую кровь.

Выводы

1. В БАС, полученном у больных хроническим бронхитом, содержатся факторы, подавляющие активность фагоцитирующих лейкоцитов.

2. Ингибирующие факторы термостабильны и секретируются клетками бронхоальвеолярного тракта.

3. У больных хроническим бронхитом обнаружена обратная связь между количеством ингибирующих факторов БАС и степенью воспалительных изменений слизистой оболочки бронхов.

1. Борисова А. М. // Тер. арх.— 1987., № 5.— С. 16—19.
2. Герасин В. А., Паламарчук Г. Ф., Изчик Т. В. и др. // Там же.— 1981.— № 5.— С. 102—104.
3. Дворецкий Л. И., Дидковский Н. А. // Клин. мед.— 1983.— № 12.— С. 20—24.
4. Дворецкий Л. И., Дидковский Н. А., Чарлыев Г. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С. 72—77.
5. Король О. И. Местный и системный иммунитет, иммунологическая недостаточность при воспалительных заболеваниях легких: Дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1986.
6. Лебедев В. С., Бейлина В. Б. Стимулятор фагоцитоза лейкоцитов крови человека in vitro: А. с. № 1569708 СССР. // Открытия.— 1990.— № 21.
7. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск, 1983.
8. Сильвестров В. П., Караулов А. В. // Тер. арх.— 1984.— № 3.— С. 3—11.
9. Филиппов В. П., Лебедев К. М., Крюков В. П. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации.— М., 1986.
10. Чучалин А. Г., Шмушкович Б. И. // Тер. арх.— 1980.— № 3.— С. 139—142.
11. Чучалин А. Г., Копылев И. Д., Кириллов В. А. и др. // Иммунология.— 1981.— № 6.— С. 74—77.
12. Baechner R. L., Nathan D. G. // New Engl. J. Med.— 1968.— Vol. 278.— P. 971—976.
13. Kaplow L. S. // Blood.— 1955.— Vol. 10, N 10.— P. 1023—1029.
14. Nathan D. G. // New. Engl. J. Med.— 1974.— Vol. 290.— P. 280—281.
15. Nathan D. G., Baechner R. L., Weaver D. K. // J. clin. Invest.— 1969.— Vol. 48.— P. 1895—1904.

Поступила 20.07.91.

THE ROLE OF SUPPRESSION OF PHAGOCYTING LEUCOCYTES OF THE AIRWAYS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC BRONCHITIS

V. B. Beilyna, V. I. Shevelyov, V. V. Androsov, A. I. Veshkina

Summary

The functional activity of phagocytosing cells isolated from bronchoalveolar lavage (BAL) of patients having chronic bronchitis (CB) was studied by HC — test using a monolayer of washed cells in the presence of autologous plasma, cell — deprived BAL and phagocytes stimulator.

Significant suppression of the functional activity of the BAL cells in patients with CB in comparison to control group was found. Tests done on the peripheral blood leucocytes of the healthy donors demonstrated that the inhibitory effect is due to the absence of the non — cellular BAL of the CB patients and does not disappear upon heating of BAL. The suppression of the reducing activity was observed in the presence of washed BAL cells in the patients with markedly reduced functional activity and the suprapellet fluid obtained during culturing of the cells. The inhibitory effect was directly proportional to the marked atrophic changes of the bronchial mucosa.

Лекции

© А. Ф. ВОЕВОДИН, 1992

УДК [616-092:612.017.1]-008.64-02:578.828.6+616.24-002.931.926

А. Ф. Воеводин

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Российский республиканский центр по борьбе со СПИД

СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) — термин для обозначения тяжелых, в конечном итоге летальных, форм патологии, развивающихся на фоне и в результате специфической иммунодепрессии, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Теоретически к СПИД может быть отнесена любая потенциально летальная инфекционная или опухолевая патология у вирусоносителей ВИЧ. Однако практически по причинам, которые еще во многом неясны, в нозологическом спектре СПИД доминирует относительно небольшое число заболеваний, получивших название СПИД-индикаторных [50]. Ведущее место среди них принадлежит пульмонологической патологии (пневмоцистная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, легочные поражения при саркоме Капоши и микобактериальных инфекциях и некоторые другие). Наиболее часто встречающееся пульмонологическое проявление СПИД — пневмоцистная пневмония. Только на эту нозологическую

единицу приходится примерно 60 % случаев СПИД, зарегистрированных в США и Западной Европе у взрослых, 40 % случаев педиатрического СПИД, зарегистрированного в США, из которых более 50 % у детей первого года жизни [6, 8].

Общие принципы диагностики СПИД

Все клинические проявления СПИД могут встречаться и вне связи с ВИЧ-инфекцией. Поэтому теоретически диагноз СПИД может быть поставлен только при доказанности ВИЧ-инфекции и ВИЧ-индуцированного иммунодефицита. Однако в некоторых случаях критериями для постановки такого диагноза являются наличие СПИД-индикаторного заболевания и принадлежность к группам повышенного риска. Надежность такой диагностики весьма высока и в районах, где СПИД широко распространен — Африка, мегаполисы США [5, 40]. Но в регионах, где СПИД еще является

экзотикой, использование подобных упрощенных критериев для верификации диагноза СПИД не оправдано. Вместе с тем необходимо иметь в виду, что общепринятые в настоящее время методы диагностики ВИЧ-инфекции не обладают 100 % чувствительностью и, хотя достаточно редко, могут встречаться серонегативные случаи ВИЧ-инфекции (особенно на терминальных стадиях СПИД). Наличие ВИЧ-инфекции в таких случаях, в принципе, может быть установлено с помощью молекулярных, иммунологических и вирусологических методов, выявляющих непосредственно ВИЧ или его компоненты [17, 26, 37]. Но поскольку в практике эти методы пока не используются, возможны ситуации, когда предположительный диагноз СПИД может быть поставлен при отсутствии серологических маркеров ВИЧ-инфекции [5, 51]. В настоящее время основным методом для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции является иммуоблоттинг (вестерн-блоттинг) — метод, с помощью которого определяется реактивность исследуемой сыворотки с различными антигенами ВИЧ. Сложность состоит в том, что антитела, реагирующие с некоторыми антигенами ВИЧ, могут встречаться у людей, не имеющих ВИЧ-инфекции. В связи с этим было предложено несколько критериев для интерпретации данных иммуоблотта. Наиболее широко принятым и современным среди них является критерий ВОЗ — доказательством наличия ВИЧ-инфекции считается присутствие антител, реагирующих по крайней мере с двумя из трех поверхностных белков ВИЧ,—gp160, gp120, gp41 [52].

ВИЧ-индуцированная иммунодепрессия проявляется в разнообразных нарушениях клеточного и гуморального звеньев иммунитета, для определения которых могут быть использованы многочисленные методы. Однако наиболее информативным являются параметры, характеризующие количественно субпопуляцию Т-лимфоцитов хелперов/индукторов ($CD4^+$ -лимфоцитов) — абсолютное количество $CD4^+$ -лимфоцитов, т. е. количество $CD4^+$ -лимфоцитов в 1 мм^3 периферической крови, и относительное количество $CD4^+$ -лимфоцитов, т. е. процент $CD4^+$ -лимфоцитов от общего числа лимфоцитов периферической крови [27]. $CD4$ -поверхностный белок, характерный для лимфоцитов субпопуляции хелперов-индукторов, но встречающийся и у некоторых других клеток, например моноцитов-макрофагов. Этот белок играет одну из ключевых ролей в молекулярном механизме иммунного ответа и является основным рецептором для ВИЧ.

Пневмоцистная пневмония (ПКП)

Возбудитель пневмоцистной пневмонии — микрорганализм *Pneumocystis carinii*, таксономическая принадлежность которого пока точно не установлена. По традиции *P. carinii* чаще всего обозначают простейшим [11, 20], хотя получены доста-

точно веские доказательства того, что этот организм относится к грибам [9, 12, 47].

Подавляющее большинство людей инфицируется *P. carinii* в раннем детском возрасте, о чем свидетельствует наличие антител против антигенов *P. carinii* практически у любого человека. Однако никаких патологических последствий для иммунокомпетентного организма встреча с *P. carinii* не имеет. В то же время на фоне иммунодепрессии инфекция *P. carinii* часто реализуется в форме тяжелой интерстициальной пневмонии. В доСПИДовскую эпоху ПКП описывалась у больных с медикаментозной иммунодепрессией (пациенты после пересадок органов или химиотерапии опухолей) или иммунодепрессией, вызванной алиментарной недостаточностью и комплексом стрессовых факторов (таковы первые описания ПКП у детей из приютов, существовавших в Европе после второй мировой войны) [48]. Однако лишь после появления СПИД ПКП стала широко и всесторонне изучаться.

P. carinii является почти исключительно пульмонотропным паразитом. Экстрапульмональные локализации этой инфекции (селезенка, печень, лимфатические узлы) хотя и описаны, но чрезвычайно редки. *P. carinii* вегетирует в альвеолах легких человека и разных животных. Четких видоспецифических признаков *P. carinii*, выделенных от человека и животных, пока не выявлено, хотя некоторые отличия человеческих и крысиных паразитов описаны [25, 30]. Жизненный цикл этого паразита включает следующие стадии: цисты — круглого или овального образования диаметром 5—8 микрон с толстой трехслойной оболочкой, в котором находится 8 спорозоидов (частиц диаметром 1—2 микрона); разрыва цисты и освобождения спорозоидов; созревания спорозоидов в трофозоиды (ядросодержащие образования очень вариабельные по форме и размерам — от 2 до 12 микрон) и прецисты (трофозоиды размером около 5 микрон с толстой стенкой), превращающейся затем в зрелую цисту. Жизненный цикл *P. carinii* протекает внутри альвеол, причем трофозоиды *P. carinii* имеют многочисленные отростки, которые обладают сродством с поверхностной мембраной альвеолярных клеток [19].

Клиника

Наиболее частыми симптомами ПКП являются сухой кашель (80 %), одышка (70 %) и лихорадка (80 %), как правило, выше 38°C . Хрипы при аускультации достаточно редки (30 %). Встречаются, но не являются типичными боли в груди и отделение мокроты (около 20 %). Довольно характерно для ПКП несоответствие тяжести клинических наблюдений и физикальных находок. Обычно ПКП у взрослых ВИЧ-инфицированных начинается с лихорадки, к которой затем присоединяются кашель и одышка. От момента появления первых симптомов до выраженной дыхатель-

ной недостаточности обычно проходит 1—2 месяца [22].

У ВИЧ-инфицированных детей, в противоположность взрослым, ПКП, как правило, начинается остро. В дальнейшем же ее течение сходно с таковым у взрослых [45].

Диагностика

Наиболее доступным и довольно информативным источником диагностической информации является рентгенограмма грудной клетки. Первыми рентгенологическими симптомами ПКП является усиление бронхиального и сосудистого рисунка (peribronchial and perivascular cuffing). Далее развиваются двусторонние прикорневые и/или базальные ретикулярные или ретикулонодальные инфильтраты. Последние быстро прогрессируют и в течение 3—5 дней трансформируются в консолидацию воздухоносной паренхимы всех легких.

Последняя не является абсолютно патогномичной для ПКП (например, при цитомегаловирусной пневмонии рентгенологическая картина идентична), но значительно реже встречается при пневмонии другой этиологии.

При успешной терапии наблюдается постепенное, в течение 13—15 дней, просветление инфильтратов. Как правило, рентгенологическая динамика при ПКП несколько запаздывает по отношению к клинике — первые клинические симптомы ПКП появляются до видимых рентгенологических изменений; нередко в первые 3—5 дней после начала лечения рентгенологическая картина продолжает ухудшаться даже в тех случаях, когда терапия оказывается эффективной. Одной из причин этого ухудшения является нарушение водного баланса в связи с в/в вливаниями.

Полная нормализация рентгенологической картины легких является хорошим прогностическим признаком, особенно если при этом нормализуются и артериальные «газовые» показатели, — вероятность рецидивов в таком случае значительно ниже [4].

Необходимо отметить, что ПКП может протекать с минимальными рентгенологическими симптомами и даже совсем без них. Прогноз в таких случаях наиболее благоприятен.

Дифференциальный рентгенологический диагноз

Односторонняя, сегментарная или долевая консолидация, верхнедолевые поражения, напоминающие таковые при туберкулезе, типичны для бактериальных пневмоний, которые при СПИД могут встречаться изолированно (этиологически это чаще всего *Streptococcus pneumoniae* или *Haemophilis influenzae*) или в сочетании с ПКП.

Плевральные экссудаты, особенно выраженные, типичны для легочных поражений при генерализованной саркоме Капоши. При ПКП может наблюдаться небольшой плевральный экссудат, главным образом при массивном терапевтическом введении жидкостей.

Прикорневая и медиастинальная лимфаденопатия чаще всего является признаком лимфомы, саркомы Капоши или микобактериальных инфекций.

Крупные модулярные затемнения в легких у больных СПИД прежде всего указывают на вероятность саркомы Капоши, но могут встречаться и при микотических поражениях легких.

Кавернозные поражения легких при ПКП очень редки и скорее всего вызываются сопутствующей патогенной микрофлорой.

В качестве метода диагностики ПКП надежды возлагались на радиоизотопное сканирование с галлием — 67. Этот тест позволяет локализовать участки воспаления легочной ткани, однако он не дает возможности отличить ПКП от воспалительных процессов другой этиологии. К тому же данный тест не относится к числу широко доступных.

Этиологическая диагностика ПКП

Специфичность в диагностику ПКП вносит определение *P. carinii* в материалах, полученных из легких больных. Такими материалами могут служить мокрота (как правило, ее отделение необходимо индуцировать 5—20-минутной ингаляцией 3—5 % раствора хлористого натрия), бронхоальвеолярный смыв, биопсийный материал (трансбронхиальная биопсия, чрескожная, на открытом легком) [19, 39]. Лучшим методом идентификации пневмоцист в этих материалах является реакция иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител против *P. carinii* [13, 23]. Такие антитела выпускаются фирмами Pasteur Diagnostics, Dakko Patts и др. Надежная идентификация *P. carinii* в мокроте (наиболее «грязном» из перечисленных выше материалов) пока возможна только в реакции иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител [24, 36, 53]. В других материалах — в осадке бронхоальвеолярного смыва, биопсийном материале — опытный наблюдатель может достаточно достоверно идентифицировать *P. carinii* с помощью дифференциальных окрасок (толуидиновый синий О, по Граму — Уайгерту, по Гимзе, по Гомори и др.) [3, 7, 14, 15, 35, 44].

Недавно был разработан молекулярно-биологический метод детекции *P. carinii* в легочной ткани, основанный на амплификации пневмоцистной ДНК с помощью цепной полимеразной реакции (PCR) [49]. Однако достоинство этого метода (исключительно высокая чувствительность) может привести к тому, что его ценность для диагностики ПКП окажется невысокой — не исключено, что такой сверхчувствительный метод будет обнаруживать *P. carinii* у слишком большого числа бессимптомных носителей. Серологическая диагностика инфекции *P. carinii* доступными, по крайней мере сегодня, методами невозможна — антитела, реагирующие с антигенами *P. carinii*, определяются у большинства людей [18, 21, 41, 43].

В настоящее время имеются две широко апробированные и приблизительно равноэффективные схемы лечения ПКП: триметоприм — сульфаметоксазол (ТМП — СМЗ) и пентамидином, и несколько альтернативных схем (дапсон, дифторметилорнитин, триметрексат/лейковорин) [32, 46]. Сочетанная терапия пентамидином и ТМП — СМЗ преимуществ не имеет. Оба основных препарата, используемых для лечения ПКП, имеют многочисленные и не полностью совпадающие побочные эффекты. Учитывая высокую антибактериальную активность ТМП — СМЗ, более оправдано его использование при наличии сопутствующей бактериальной инфекции. Пентамидин является препаратом выбора, если у пациента в анамнезе имеется аллергия к сульфосодержащим препаратам. Смертность при адекватно пролеченной ПКП в среднем около 20 %. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех — если терапия начата тогда, когда рентгенограмма еще нормальна или артериоальвеолярный градиент кислорода ниже чем 30 мм рт. ст., смертность снижается с 45—55 % до 10—15 % [4].

ТМП — СМЗ (co-trimazole, septrin, бактрим, бисептол). Дозировка для взрослых 20 мг ТМП, 100 мг СМЗ на кг в день в течение 14—21 дня. При тяжелых формах ПКП рекомендуется в/в введение, в остальных случаях препарат принимается перорально. При положительной динамике после 1—2-недельного в/в введения ТМП — СМЗ можно переходить на пероральный прием. Частота побочных эффектов при применении ТМП — СМЗ у ВИЧ-инфицированных значительно выше, чем у ВИЧ-отрицательных больных, и достигает 65 %. Наиболее частыми побочными действиями являются лихорадка, пятнисто-папулезная эритематозная сыпь и лейкопения. В 25 % случаев отмечаются тошнота и рвота. Нередки анемия (40 %) и гепатотоксичность (20 %). При почечной недостаточности дозировки ТМП — СМЗ должны быть снижены. При наличии тяжелых побочных эффектов необходимо пытаться последовательно: снизить дозу, перейти на изолированную терапию ТМП, перейти на пентамидин или альтернативные препараты.

Пентамидин. Для лечения пневмоцистной пневмонии применяются две формы пентамидина: пентамидин-изоэтионат (доза 4 мг/кг/день) и пентамидин-сульфонат (2,3 мг/кг/день). Пентамидин вводится в/в один раз в день в 250 мл 5 % глюкозы. От в/м инъекций пентамидина отказались из-за «холодных» абсцессов, возникающих на месте инъекции. Частота побочных эффектов при лечении пентамидином около 55 %. Большинство из них такие же, как и при лечении ТМП — СМЗ, но есть и характерные только для пентамидина: гипотензия (около 30 %) и гипогликемия (около 20 %). Пентамидин в большей степени нефротоксичен, чем ТМП — СМЗ. Частота же гематологи-

ческих осложнений (анемия, лейкопения) и сыпи при лечении пентамидином несколько ниже. Большинство побочных действий пентамидина обратимо и исчезает после отмены препарата. Однако, по-видимому, пентамидин обладает специфическим токсичным действием на клетки, продуцирующие инсулин. По крайней мере у тех пациентов, у которых при лечении пентамидином наблюдалась гипогликемия, в последующем, как правило, развивается диабет.

Для лечения легких форм ПКП применяются также ингаляции пентамидина (доза 8 мг/кг/день, ежедневно в течение 2—3 недель). Показано, что эффективность этой процедуры зависит от типа небулайзера [38]. Частота побочных эффектов при аэрозольном введении пентамидина значительно ниже, чем при в/в введении этого препарата.

Альтернативные схемы лечения пневмоцистной пневмонии

Дапсон (dapsonе) — препарат из группы сульфонамидов. Доза 100 мг 1 раз в день в течение 3 недель. Частота рецидивов при этом выше, чем при лечении ТМП — СМЗ или пентамидином. Дапсон в комбинации с ТМП обнаруживал приблизительно равную терапевтическую эффективность в сравнении с ТМП — СМЗ и пентамидином, но более высокую частоту побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, гепатит, анемия, сыпь [29, 33].

Дифторметилорнитин (difluoromethylornithine-DFMO) — ингибитор синтеза полиаминов. Доза 400 мг/кг/день в течение 1—2 недель в/в, затем 300 мг/кг/день перорально в течение нескольких недель. Частота побочных эффектов при применении DFMO высока: гастроэнтеральные (понос, тошнота, рвота) — 70 %, анемия — 40 %, гепатотоксичность — 20 %, тромбоцитопения — 20 %, лейкопения — 10 %. Однако описаны случаи, когда терапия DFMO оказывалась эффективной у пациентов, не поддававшихся лечению по традиционным схемам [46].

Триметрексат/лейковорин (trimetrexate/leucovorin): триметрексат — цитостатик, аналог метотрексата; лейковорин (5-формилтетрагидрометокрил) — препарат, уменьшающий миелосупрессивное и энтеротоксическое действие соединений группы метотрексата. Многообещающие результаты были получены при использовании этих препаратов, особенно в комбинации с сульфадиазином при терапии ПКП у больных, не отвечающих на стандартные схемы [2].

Симптоматическая терапия

При тяжелой угрожающей жизни ПКП показан короткий курс высоких доз кортикостероидов (метилпреднизолон, 3 дня по 240 мг, 3 дня — по 120 мг, 3 дня — по 60 мг) [34]. Почти всем больным ПКП показана кислородная терапия и антипиретики (типа парацетамола) [46]. При

ухудшении рентгенологической картины в первые дни после начала лечения на фоне массивных в/в вливаний показаны диуретики и ограничение потребления жидкости. Искусственная вентиляция легких позволяет спасти не более 10—15 % больных ПКП, у которых она применялась по жизненным показаниям [31].

Прогнозирование и медикаментозная профилактика

Лучшим показателем вероятности развития ПКП является количество CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови и/или их процент. Если значения этих параметров выше чем 200 кл/мм³, процент выше 20 (у взрослых), шанс заболеть ПКП в течение ближайших 6 месяцев у носителей ВИЧ менее 1 %. Если же количество CD4⁺-лимфоцитов меньше 200 кл/мм³ и/или их процент ниже 20, шанс развития ПКП очень высок, особенно при наличии субфебрилитета и потери веса [32]. Поскольку нормы абсолютного количества CD4⁺-лимфоцитов у детей в первые 5 лет жизни очень зависят от возраста, «порог риска» для них иной: до 1 года — менее 1500 кл/мм³, 1—2 года — менее 750 кл/мм³, 2—5 лет — менее 500 кл/мм³, 6 лет и старше — менее 200 кл/мм³. Что касается относительного количества CD4⁺-лимфоцитов, пороговой величиной также является 20 % [6].

Различают первичную (у вирусоносителей ВИЧ, не болевших ПКП) и вторичную (у вирусоносителей ВИЧ после разрешения первого эпизода ПКП) медикаментозную профилактику ПКП.

Первичная профилактика имеет смысл в том случае, если вероятность развития ПКП достаточно высока. Такова она, например, в США, Канаде и странах Западной Европы, где ПКП развивается у 60—70 % больных СПИД. В Африке ситуация несколько иная — здесь ПКП не является доминирующим клиническим проявлением СПИД. Данные, имеющиеся по нашей стране, пока еще слишком ограничены (на 1.07.91 г. в РСФСР зарегистрировано 49 больных СПИД советских граждан), чтобы можно было сделать статистически достоверные выводы. К тому же адекватная этиологическая диагностика *P. carinii* была возможна не во всех случаях.

Вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии безусловно необходима во всех случаях, поскольку вероятность рецидивов после первого эпизода этого заболевания у ВИЧ-инфицированных очень высока.

Используются две основные схемы химиопрофилактики:

1) ингаляция пентамидина; 2) ТМП — СМЗ.

Аэрозольное введение пентамидина в дозе 300 мг осуществляется 1 раз в месяц с помощью ультразвукового ингалятора. По понятным причинам у детей этот способ малоприменим. При непереносимости ТМП — СМЗ его можно использовать у детей старше 5 лет. Дозировки те же, что у

взрослых. В США для этой цели рекомендован ингалятор-нибулайзер Respirgard II jet фирмы «Marquest». Есть данные, указывающие на то, что в этом случае оптимальной является горизонтальная поза пациента [38], но при использовании более мощного ингалятора System 22 Mizer («MedicAid») достаточно эффективная доставка препарата в верхние отделы легких обеспечивается и при обычной сидячей позе. Профилактика ПКП у взрослых ингаляциями пентамидина в настоящее время наиболее распространена на Западе. Однако накапливается все больше данных, указывающих на то, что ТМП — СМЗ-профилактика более эффективна. Частота рецидивов при профилактике аэрозолями пентамидина 5—25 %. У пациентов, получавших аэрозольный пентамидин, иногда наблюдается атипичная верхнедолевая ПКП и экстрапульмональные пневмоцистные поражения [1, 10, 42]. Долгосрочные эффекты аэрозольного введения пентамидина, особенно у детей, пока не изучены. Среди известных побочных действий можно отметить бронхоспазм (15 %), кашель (40 %), слабость, жжение в зеве, ощущение неприятного вкуса. Описаны также пневмоторакс, кавернозные поражения легких, панкреатит, почечная недостаточность, гипогликемия, конъюнктивит, сыпь.

ТМП — СМЗ. Дозировка у взрослых 320 мг ТМП, 1600 мг СМЗ каждые 12 часов в течение 7 дней. Курс повторяется каждый месяц. Побочные эффекты у взрослых часты (40—65 %) и иногда требуют отмены препарата. Частота рецидивов ниже, чем при применении аэрозольного пентамидина. При переносимости ТМП — СМЗ у детей (старше 1 месяца) этот метод профилактики является основным. Дозировка ТМП — 150 мг/м²/день, СМЗ — 750 мг/м²/день, перорально два раза в день, 3 раза в неделю (каждый день или через день) или ежедневно в течение недели.

Альтернативные схемы химиопрофилактики ПКП

Дапсон. Химиопрофилактика ПКП дапсоном (100 мг/день) апробирована пока в сравнительно небольших масштабах [6]. Первое впечатление, что ее эффективность сравнима с таковой при использовании ТМП — СМЗ и аэрозольного пентамидина. По фармакокинетическим свойствам дапсон является сравнительно долгоживущим препаратом и, как было недавно показано, может эффективно профилактировать ПКП у ВИЧ-носителей при приеме 1 раз в неделю (100 или 200 мг). Частота неудач при первичной профилактике — 0 %, при вторичной — 8 %. Частота серьезных побочных эффектов при терапии ПКП дапсоном 10—13 %. В основном это обратимые гематологические осложнения (анемия, метгемоглобинемия, нейтропения). Встречаются, хотя и редко, тошнота, рвота, гепатотоксичность, сыпь. Важно отметить, что около 60 % больных, не переносящих ТМП — СМЗ, переносят дапсон.

Адекватно отконтролированное испытание, проведенное в США на нескольких тысячах пациентов с бессимптомной или малосимптомной ВИЧ-инфекцией, показало, что прием азидотимидина (единственного анти-ВИЧ препарата, разрешенного для клинического применения) понижает риск развития СПИД в ближайшие 2 года после начала его приема приблизительно в 3 раза [16]. Поскольку в 60—70 % случаев СПИД проявляется как ПКП, профилактический прием азидотимидина одновременно является профилактикой ПКП. Критерием для начала первичной профилактики ПКП у взрослых является падение количества CD4⁺-лимфоцитов до 500 кл/мм³ и ниже. Вторичную профилактику азидотимидином рекомендуют начинать сразу же после первичного эпизода ПКП независимо от значений CD4⁺-показателей. Профилактическая дозировка азидотимидина 100—200 мг 5 раз в день. Основными побочными эффектами являются анемия, грануло- и тромбоцитопения (5—10 %), тошнота и рвота (3—5 %). При отсутствии побочных действий профилактический прием азидотимидина назначается пожизненно. Последствия длительного применения азидотимидина пока мало изучены. Однако одна серьезная проблема уже обозначилась — появление азидотимидин-резистентных штаммов ВИЧ, обычно у пациентов, получающих азидотимидин год и более [16, 28]. Выходом из этого тупика является создание новых анти-ВИЧ препаратов, не дающих с азидотимидином перекрестной резистентности. Несколько таких препаратов в настоящее время проходят предклинические или начальные стадии клинических испытаний [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Abd A. G., Nierman D. M., Ilowite J. C. et al. // *Chest.*— 1988.— Vol. 99.— P. 329—331.
2. Allegra C. J., Chabner B. A., Tuzon C. U. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 317.— P. 978.
3. Baughman R. P., Strohofer S., Colangelo G., Frame P. T. // *J. clin. Microbiol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 1425—1427.
4. Brenner M., Ognibene F. P., Lack E. E. et al. // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1987.— Vol. 136.— P. 1199—1206.
5. CDC: Revision of the CDC surveillance case definitions for AIDS // *Morbidity Mortal. Weekly Rep.*— 1987.— Vol. 36.— 1S.
6. CDC: Guidelines for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for children infected with HIV // *Ibid.*— 1991.— Vol. 40.— RR-2.
7. Chalvardjian A. M., Grawe L. A. // *J. clin. Path.*— 1963.— Vol. 16.— P. 383—384.
8. Chin J., Mann J. M. // *AIDS.*— 1988.— Vol. 2.— P. S247—S251.
9. Cushion M. T., Ebbets D. // *J. clin. Microbiol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 1385—1394.
10. Davey R. T., Margolis D., Kleiner D. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1989.— Vol. 11.— P. 681—682.
11. Delanoe P., Delanoe M. // *C. R. Acad. Sci. (Paris)*— 1912.— Vol. 155.— P. 658.
12. Edman J. C., Kovacs J. A., Masur H. et al. // *Nature.*— 1988.— Vol. 334.— P. 519—522.
13. Gill V. J., Evans G., Stock F. et al. // *J. clin. Microbiol.*— 1987.— Vol. 25.— P. 1837—1840.
14. Gosey L. L., Howard R. M., Witebsky F. G. // *Ibid.*— 1985.— Vol. 22.— P. 803—827.
15. Grocott R. G. // *J. clin. Microbiol.*— 1955.— Vol. 25.— P. 975—979.
16. Hirsh M. S. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 161.— P. 845—857.
17. Ho D. D., Moudgil T., Alam M. // *New Engl. J. Med.*— 1989.— Vol. 321.— P. 1621—1625.
18. Hofmann B., Odum N., Platz P. et al. // *J. infect. Dis.*— 1985.— Vol. 152.— P. 838—840.
19. Hughes W. T. // *Principles and Practice of Infectious Diseases* / Ed. G. L. Mandell, R. G. Douglas, J. E. Bennett — New York: John Wiley, 1979.— P. 2137—2141.
20. Hughes W. T., Gigliotti F. // *J. infect. Dis.*— 1988.— Vol. 157.— P. 432—433.
21. Kagan I. G., Norman L. N. // *NCI Monogr.*— 1976.— Vol. 43.— P. 121—125.
22. Kovacs J. A., Hiemenz J. W., Macher A. M. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1984.— Vol. 100.— P. 1199—1206.
23. Kovacs J. A., Gill V., Swan J. C. et al. // *Lancet.*— 1986.— Vol. 2.— P. 1—3.
24. Kovacs J. A., Ng V. L., Masur H. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1988.— Vol. 318.— P. 589—593.
25. Kovacs J. A., Halpern J. L., Lundgren B. et al. // *J. infect. Dis.*— 1989.— Vol. 159.— P. 60—70.
26. Krone W. J., Sninsky J. J., Gondsmitt J. // *J. AIDS.*— 1990.— Vol. 3.— P. 517—524.
27. Landay A., Ohlsson-Wühelm B., Giorgi J. V. // *AIDS.*— 1990.— Vol. 4.— P. 479—497.
28. Larder B. A., Darby G., Richman D. D. // *Science.*— 1989.— Vol. 243.— P. 1731—1734.
29. Leoung G., Mills J., Hopewell P. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1986.— Vol. 105.— P. 45.
30. Linke M. J., Cushion M. T., Walzer P. D. // *Infect. Immun.*— 1989.— Vol. 57.— P. 1547—1555.
31. Luce J. M., Wachter R. M., Hopewell P. C. // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 486.
32. Mauser H. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 161.— P. 858—864.
33. Mills J., Leoung G., Medina I. et al. // *Clin. Res.*— 1986.— Vol. 105.— P. 45.
34. Mottin D., Denis M., Dombert H. et al. // *Lancet.*— 1987.— Vol. 2.— P. 519.
35. Ng V. L., Gartner I., Weymouth L. A. et al. // *Arch. Path. Lab. Med.*— 1989.— Vol. 113.— P. 488—493.
36. Ng V. L., Yajko D. M., McPhaul L. W. et al. // *J. clin. Microbiol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 975—979.
37. Nishanian P., Huskins K. R., Stehn S. et al. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 162.— P. 21—28.
38. O'Doherty M. J., Thomas S. H., Page C. J. // *Chest.*— 1990.— Vol. 97.— P. 1343—1348.
39. Ognibene F. P., Shelhamer J., Gill V. et al. // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1984.— Vol. 129.— P. 929—932.
40. Pallangyo K. J. // *Lancet.*— 1987.— Vol. 2.— P. 972—973.
41. Peglow S. L., Smulian A. G., Linke M. et al. // *J. infect. Dis.*— 1990.— Vol. 161.— P. 296—306.
42. Poblete R. B., Rodriguez K., Foust R. T. et al. // *Ann. intern. Med.*— 1989.— Vol. 110.— P. 737—738.
43. Rifkind D., Faris T. D., Hill R. B. // *Ibid.*— 1966.— Vol. 65.— P. 943.
44. Rosen P. P., Martini N. D., Armstrong D. // *Amer. J. Med.*— 1975.— Vol. 58.— P. 794—802.
45. Rubinstein A., Morecki R., Goldman H. // *Clin. Chest Med.*— 1988.— Vol. 93.— P. 507.
46. Shaw R. J. // *Recent Advances in Sexually Transmitted Diseases and AIDS* / Ed. J. R. W. Harris, S. M. Forster — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.— Vol. 4.— P. 1—16.
47. Stringer S. L., Stringer M. A., Blase P. D. et al. // *Exp. Parasitol.*— 1989.— Vol. 68.— P. 450—461.
48. Vanek J., Jivovec O. // *Zbl. Bakt.*— 1952.— Bd. 158.— S. 210.
49. Wakefield A. E., Pixley F. J., Banerji S. et al. // *Lancet.*— 1990.— Vol. 2.— P. 451—453.
50. WHO: Immunologie de l'infection par le VIH et du SIDA:

© П. А. САМОХИН, 1992

УДК [616.98:578.825.12]-053.2-06+616.2-053.2-02

П. А. Самохин

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И РОЛЬ ЕЕ В ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Кафедра патологической анатомии (зав.— профессор В. Л. Коваленко) Челябинского
медицинского института

Неугасающий интерес к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у представителей различных специальностей отчасти объясняется своеобразием биологических свойств цитомегаловируса (ЦМВ) и многоликостью клинико-морфологических проявлений обусловленных им заболеваний. ЦМВ обладает видовой специфичностью и относится к семейству *Herpes viridae*. Он содержит в своем нуклеоиде крупную ДНК, состоящую из 230 килобаз, которая потенциально может кодировать синтез 250 белков. Низкая вирулентность, способность к пожизненной персистенции, трансформирующее влияние на клетку при медленной репликации, выраженное иммунодепрессивное действие со снижением отношения ОКТ—4:ОКТ—8 — вот далеко не полный перечень биологических свойств этого агента.

Источниками ЦМВИ являются кровь матери, цервикальный и вагинальный секреты, грудное молоко, слюна, моча, кал, слезная жидкость, сперма. Трансплацентарному инфицированию способствует реактивация латентной, хронической или инаппарантной ЦМВИ у беременных, особенно острая первичная инфекция у них, а также нарушенная барьерная функция плаценты. При беременности наблюдается снижение клеточного иммунитета, играющего основную роль в механизме противцитомегаловирусной защиты [12—15, 29, 30].

Интранатальное заражение плода происходит путем аспирации и заглатывания инфицированного содержимого родовых путей. В постнатальном периоде преобладает фекально-оральный и аэрогенный пути заражения. Широко распространено ятрогенное инфицирование ЦМВ через кровь, плазму, сыворотки, взвесь форменных элементов, органы и ткани от серопозитивных доноров.

Патогенез ЦМВИ представлен в литературе скудными и отрывочными данными. Представления о первичном интраканаликулярном инфицировании слюнных желез с формированием локализованной формы заболевания и последующей генерализацией инфекции, должны быть

оставлены, так как морфологическое отображение ЦМВИ, воплощенное в ту или другую формы, зависит от иммунологической реактивности организма. Более вероятно, что проникший первично в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах (лимфоциты, моноциты) или персистирует в лимфоидных органах [1, 18]. При развитии в организме иммунологической недостаточности любой этиологии, включая резкое угнетение функции естественных киллеров [11, 12, 24], вирус разносится током крови в различные органы и фильтруется в жидкие секреты и экскреты их. Мы показали [7, 8], что поражение слюнных желез и почек происходит в процессе реабсорбции ЦМВ из первичных фильтратов нефроцитами канальцев и эпителием слюнных трубок. Сходный процесс наблюдается в легких, где выделяющийся из крови ЦМВ поглощается системой альвеолярных макрофагов.

Таким образом, анатомо-физиологические особенности этих органов лежат в основе их наиболее частого поражения при ЦМВИ. Дальнейшая интеграция вируса в геном клеток сопровождается их специфической трансформацией, массивность и органная распространенность которой зависят от формы и степени иммунного дефицита (ИД). Появление в трансформированных клетках крупного внутриядерного включения, отделенного от кариолеммы светлым ободком, придает им вид «совиного глаза» (рис. 1, а). В этих клетках, получивших название цитомегалических (ЦМК), осуществляется не только вирусспецифический синтез, хорошо выявляемый при электронной микроскопии (рис. 1 б, в, г), и формируется своеобразный механизм противовирусной защиты, осуществляющий, по крайней мере частичную, изоляцию (рис. 1, д) и инактивацию при помощи лизосомальных ферментов (рис. 1 е) синтезированных вирусных частиц, но и происходит также дерепрессия «пузыревидной» слизисто-белковой секреции (рис. 1, ж), наблюдаемой в эпителии протоков слюнных желез у плодов. Накопление секрета в цитоплазме сопро-

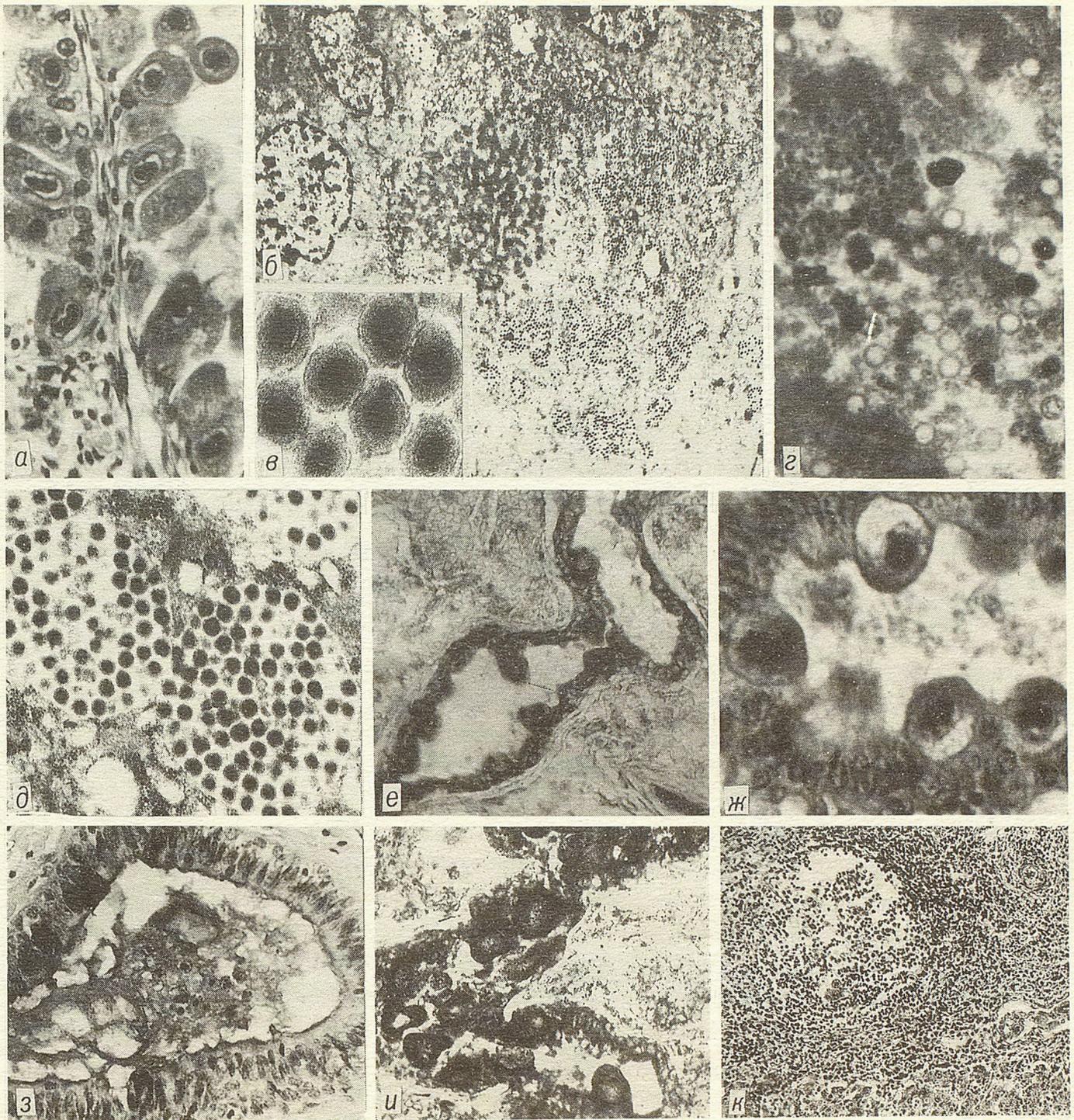


Рис. 1. Морфофункциональные признаки ЦМК

a — массивный цитомегалический метаморфоз нефроцитов, ЦМК имеют вид «свиного глаза». $\times 400$; *b* — ультраструктура ЦМК. Внутрядерное включение имеет трабекулярное строение, в цитоплазме огромное количество вирионов. $\times 2000$; *в* — расположение зрелых вирусных частиц в цитоплазме ЦМК. $\times 44\ 000$; *г* — различный вид незрелых вирионов во внутрядерном включении ЦМК. $\times 32\ 000$; *д* — две упаковки зрелых вирусных частиц, некоторые из которых подвергаются лизису. $\times 14\ 000$; *e* — резкая активность кислой фосфатазы в цитоплазме ЦМК. $\times 200$; *ж* — внутриплазматическое накопление секрета в ЦМК. $\times 400$; *з* — бокаловидные клетки в эпителии протока околоушной слюнной железы. $\times 280$; *и* — высокая активность ключевого фермента пентозного цикла 6-фосфоглюконатдегидрогеназы в цитоплазме ЦМК. $\times 280$; *к* — сочетанный миелоэритробластный и лимфопролиферативный иммунный ответ в печени при врожденной ЦМВИ. $\times 100$. Окраска: *a, ж, з, к* — гематоксилином и эозином; *e* — метод с нитратом свинца по Гомори; *и* — реакция с нитро-ТС.

вождается увеличением размеров ЦМК, а его экструзия ведет к сморщиванию клеток. Следовательно, значимая разность морфометрических показателей ЦМК зависит от их гистогенеза, способности к секреции и фазы секретор-

ного цикла. Наряду с цитомегалической трансформацией клеток в эпителии протоков слюнных желез наблюдается его бокаловидно-клеточный метаморфоз (рис. 1 *з*). Переключение обмена углеводов в ЦМК на пентозный цикл

(рис. 1 и) обеспечивает секреторно-синтетические процессы в них необходимыми биохимическими соединениями.

На примере ЦМВИ подтверждается весьма интересный феномен, согласно которому одна и та же причина может вызвать совершенно различные патологические процессы. Она охватывает проблемы внутриутробного инфицирования, терато- и онкогенеза, серонегативного мононуклеоза, неблагоприятных последствий гемотрансфузий, трансплантаций, иммунодепрессивной, цитостатической и инфузионной терапии, ожогов и других патологических процессов и медицинских вмешательств. ЦМВИ принадлежит ведущая роль в формировании умственной отсталости, глухоты, иммунного дефицита и всевозможных аномалий развития. Эта инфекция не дает эпидемических вспышек и имеет выраженный оппортунистический характер, проявляя свою наибольшую активность в условиях ИД различной этиологии.

Значимость ЦМВИ возрастает в связи со всемирным распространением СПИДа, при котором цитомегалия является самой частой (до 92 %) оппортунистической инфекцией, а у взрослых по существу его маркером [4, 12, 16, 19, 26, 28]. В период, когда этиология СПИДа была неизвестна, на роль его этиологического агента претендовал ЦМВ [25, 27, 28].

Для прижизненной диагностики ЦМВИ используют следующие лабораторные методы: культивирование вируса на диплоидных культурах фибробластов эмбриона человека, ускоренный метод культивирования с последующим применением моноклональных антител, серологические реакции связывания комплемента, непрямой гемагглютинации; иммунофлюоресцентный, иммуноферментный и радиоиммунный методы, метод молекулярной гибридизации *in situ* для выявления специфической ДНК ЦМВ, иммунный блоттинг как наиболее современный метод специфической диагностики [3, 13—15]. Практическое использование большинства из этих методов сопряжено со значительными техническими трудностями. Поэтому ряд авторов вновь рекомендуют [4, 10] малодостоверный с морфологической точки зрения, но простой по исполнению цитологический метод выявления ЦМК из осадков мочи и слюны. Информативность его можно повысить путем электронно-микроскопического исследования препаратов из этих осадков.

В практической работе патологоанатома часто возникают разногласия с клиницистами по вопросу о трактовке роли ЦМВИ в патологии и танагогенезе. При отсутствии лабораторно подтвержденного диагноза этой инфекции аутоинфекционные осложнения в клинике часто трактуются как первоначальные и основные заболевания. Частота ЦМВИ в секционном материале колеблется в зависимости от возраста умерших детей, тщательности и целенаправленности морфологического исследования и учета закономерностей

генерализации этой инфекции [6]. При соблюдении этих требований процент выявляемости ЦМВИ в детском секционном материале достигает 17,7, из которых 10,3 % падает на генерализованную форму. Если в перинатальном периоде цитомегалия выявляется у 0,2 % умерших плодов и новорожденных, а в возрасте 3—14 лет летальные случаи этой инфекции вне связи со СПИДом встречаются с казуистической редкостью, то во втором полугодии жизни частота заболевания достигает 63,4 %. Пик летальности при ЦМВИ у детей падает на возраст 2—4 мес и совпадает с транзиторным периодом физиологического ИД.

Морфологическая картина цитомегалии характеризуется сочетанием двух компонентов: цитомегалического метаморфоза клеток и лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы органов. Первый из них отражает специфичность тканевых реакций, второй — степень ИД. Проявлением острых форм первичной ЦМВИ у детей старше 6 мес. нередко (16 %) являются узелковые инфильтраты с единичными ЦМК или без них, возникающие чаще всего в слюнных железах, легких и почках и по строению напоминающие лимфоидные фолликулы в период антигенной стимуляции. По особенностям структуры, клеточному полиморфизму, взаимоотношениям между клетками, гистохимической и электронно-микроскопической характеристике, цито- и гистолитическим эффектам узелковые инфильтраты являются выражением гиперчувствительности замедленного типа. Кооперирование Т-лимфоцитов и моноцитарно-макрофагальных элементов в узелковых инфильтратах предполагает присутствие в них антигена ЦМВ [17].

У плодов и новорожденных стромальные инфильтраты также иногда имеют вид лимфоидных фолликулов, но в них преобладают эритро- и миелобласты (рис. 1, к), отражающие общность стволовой клетки в становлении гемопоэза и иммунитета. Такой сочетанный миелоэритробластный и лимфопролиферативный иммунный ответ указывает на врожденный характер инфекции. О несостоятельности этого иммунитета свидетельствует высокая степень генерализации ЦМВИ, массивность цитомегалической трансформации клеток и глубокое опустошение органов иммунной системы.

Между степенью цитомегалического метаморфоза клеток и плотностью и характером лимфогистиоцитарной инфильтрации существует обратная пропорциональная зависимость, в основе которой лежит иммунологическое состояние организма. Отражением указанной зависимости являются выделенные нами [7, 8] шесть типов цитомегалического сиалоаденита (ЦМС).

Острый узелковый ЦМС (рис. 2, а, б) характеризуется узелковым характером перидуктальных инфильтратов и единичными ЦМК в пролиферирующем эпителии окруженных ими слюнных трубок. Гигантоклеточный (иммунодефицитный)

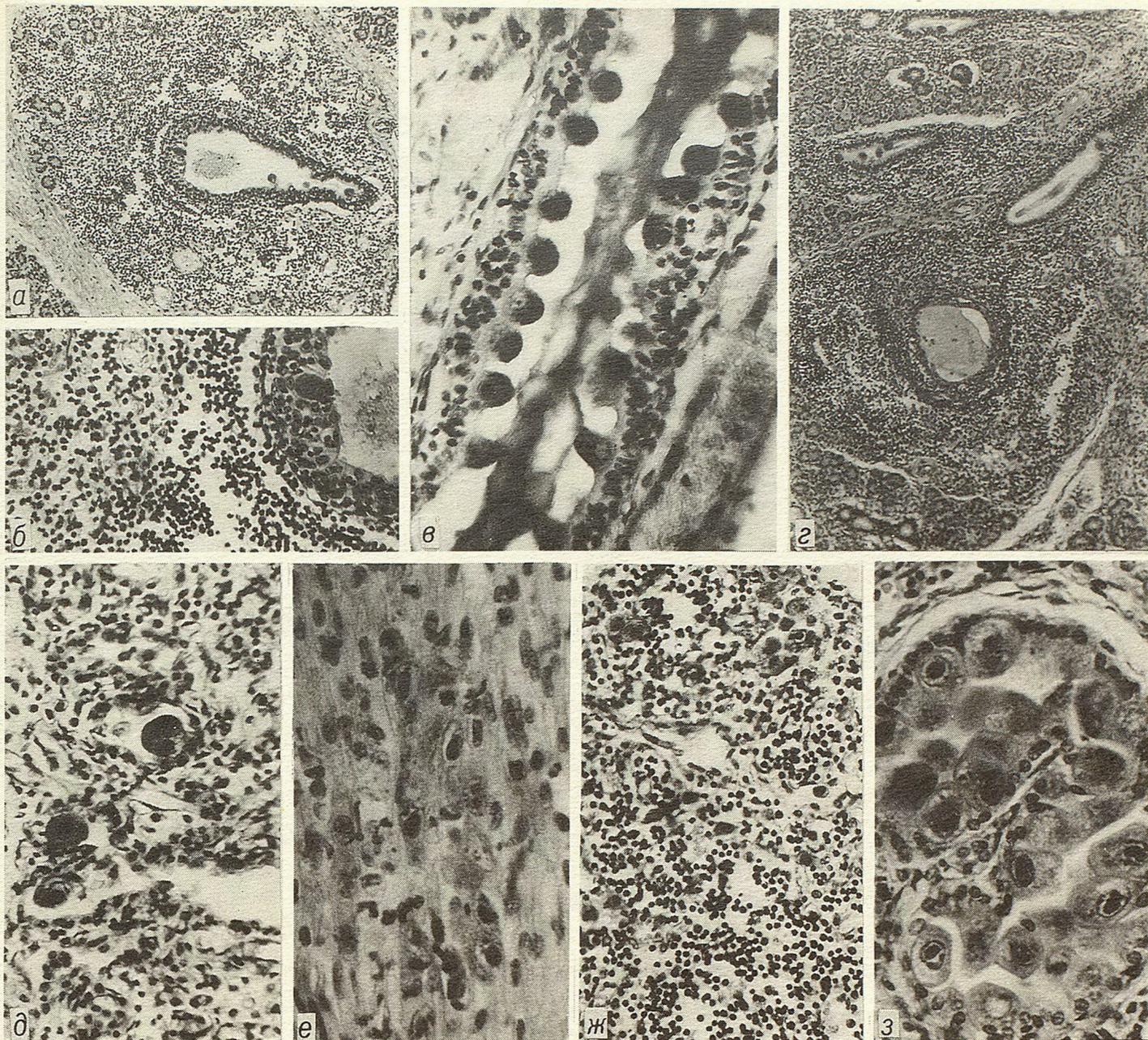


Рис. 2. Морфологические типы ЦМС и особенности проявлений ЦМВИ при ПИДС

a — острый узелковый ЦМВ-паротит. $\times 70$; *b* — деталь рис. *a*. Единичные ЦМК среди пролиферирующего эпителия расширенной слюнной трубки. $\times 280$; *v* — гигантоклеточный паротит. $\times 400$; *z* — хронический паротит с обострением по типу узелкового (нижняя половина рис.). $\times 80$; *d* — ЦМК в дисплазированном тимусе при синдроме Незелофа. Тимические тельца отсутствуют. $\times 400$; *e* — ЦМВ-миокардит при ПИДС. $\times 400$; *ж* — многочисленные ЦМК в забрюшинном лимфатическом узле при ПИДС. $\times 200$; *з* — многочисленные ЦМК в дисплазированном почечном клубочке при ПИДС. $\times 630$. Окраска: *a*, *b*, *z* — гематоксилином и эозином; *v* — PAS-реакция.

ЦМС (рис. 2, *v*), наоборот, определяется массивной цитомегалической трансформацией эпителия протоков и скудной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Эритромиелоидный ЦМС также характеризуется большим количеством ЦМК в эпителии протоков, но инфильтраты в строме желез представлены экстрамедуллярным кроветворением.

Нами выделены также три варианта хронического ЦМС: персистирующий, активный и с обострением по типу узелкового. При первом

из них отмечается скудная лимфоидная инфильтрация склерозированной стромы и обнаруживаются единичные дистрофически измененные ЦМК. Для хронического активного типа характерны признаки сиалофиброза, диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы и умеренно выраженный цитомегалический метаморфоз эпителия протоков. Третий вариант сочетает в себе на различных участках слюнных желез черты хронического активного и острого узелкового ЦМС (рис. 2, *z*).

Между типом ЦМС, формой ЦМВИ (локализованная, генерализованная, приобретенная, врожденная), состоянием органов иммунной системы и возрастом детей прослеживается закономерная взаимозависимость. Так, острый узелковый ЦМС встречается у детей, умерших в возрасте $11,2 \pm 0,5$ мес., указывает на безусловно приобретенный характер инфекции, оцениваемой как локализованная форма. Изменения в органах иммунной системы при этом соответствуют картине их антигенной стимуляции. Эти же параметры в случаях с диффузным гигантоклеточным ЦМС совершенно иные: средний возраст умерших $3,2 \pm 0,4$ мес., инфекция, как правило, врожденная и всегда генерализованная, изменения в органах иммунной системы соответствуют первичному или приобретенному ИД. Выделенные типы ЦМС до некоторой степени отражают также морфогенез тканевых реакций. Так, острый узелковый ЦМС является морфологическим выражением начальных проявлений приобретенной цитомегалии в иммунореактивном организме; иммунодефицитный — хорошо коррелирует с морфологическими признаками истощения органов иммунной системы; хронический персистирующий — свидетельствует о восстановительной стадии развития ЦМВИ, а в сочетании с морфологически документированной генерализацией инфекции указывает на ее врожденный характер; эритромиелоидный — является отражением фетального типа реакции организма на внутриутробное инфицирование.

Синхронная с типом сиалоаденита морфологическая картина при ЦМВИ наблюдается во многих других внутренних органах. Большим своеобразием она характеризуется в случаях сочетания ЦМВИ с тяжелыми формами первичных иммунодефицитных синдромов (ПИДС). В нашем материале, объединяющем более 300 случаев генерализованной ЦМВИ, ПИДС диагностирован у 6 умерших детей в возрасте от 1,5 до 4,5 мес. В двух случаях зарегистрирован тяжелый комбинированный ПИДС типа лимфопенической агаммаглобулинемии (швейцарский тип ИД); в двух следующих — синдром Незелофа с наличием В-лимфоцитов; в одном — синдром Диджордже и еще в одном — комбинированный ПИДС, обусловленный недостаточностью фермента аденазиндезаминазы. Особый интерес представляют три случая цитомегалии у братьев, два из которых родились с ПИДС типа Незелофа, а третий — с муковисцидозом. Приведенный пример указывает, с одной стороны, на общий источник ЦМВИ, а с другой — подтверждает наследственный характер ПИДС и муковисцидоза, позволяя предполагать наличие связи в их генетических дефектах.

ЦМВИ при ПИДС всегда имеет генерализованный характер с гигантоклеточным ЦМС и поражением буквально всех тканей и органов, включая миокард (рис. 2, е), тимус (рис. 2 д),

лимфоузлы (рис. 2 ж), клетки которых в обычных условиях очень редко подвергаются цитомегалическому метаморфозу. Массивность последнего достигает крайних степеней (рис. 2 з), при этом лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы органов отсутствует или незначительна. Имеется тенденция к слиянию ЦМК с образованием их гигантских многоядерных форм (рис. 3 в), а в пораженных органах возникают диспластические, атрофические, склеротические и альтеративные изменения.

Устойчивую связь мы обнаружили [9] между тремя заболеваниями у детей: ЦМВИ, сепсисом и ятрогенным поливинилпирролидоновым и декстрановым тезауризмом. Патогенетической основой этого семейства болезней является ИД, индуцированный ЦМВ и синтетическими плазмозаменителями.

Легкие по частоте специфических изменений при ЦМВИ (59,4 %) занимают второе место после слюнных желез. Тканевые реакции в них при ЦМВ-моноинфекции слагаются из тех же двух описанных выше компонентов и в общих чертах по степени выраженности каждого из них синхронны с типом ЦМС. Однако анатомо-физиологические особенности органов дыхания, степень зрелости респираторной ткани, легко присоединяющиеся вторичные, чаще аутоинфекционные, заболевания и предшествующие патологические процессы обуславливают многоликость морфологической картины при ЦМВИ в этом органе. ЦМВ-пневмонии наиболее часто развиваются у детей и взрослых, больных СПИДом, Т-клеточными лейкозами и перенесших трансплантацию различных органов [2, 20, 22, 23, 31].

Цитомегалической трансформации подвергаются преимущественно клетки системы альвеолярных макрофагов и эпителия альвеол, особенно тех, которые выстилают бронхосодустые футляры, междольковые перегородки, плевральные листки. Излюбленной локализацией ЦМК является эпителий в участках аденоматозной перестройки легочной ткани в ателектазах, вокруг гранулирующих гнойников, кист, очагов пневмосклероза (рис. 3, а). Наличие в цитоплазме ЦМК фагоцитированных инородных частиц указывает, вероятно, на гистогенетическую принадлежность их к системе альвеолярных фагоцитов. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что десквамативно-макрофагальная реакция в альвеолах является одной из самых постоянных как при генерализованной, так и при локализованной формах ЦМВИ.

В бронхиальном дереве чаще всего ЦМК локализуются в эпителии респираторных бронхиол, что следует связать с наличием в них камбиальных клеток [21]. Значительно реже специфические клетки обнаруживаются в эпителии более крупных бронхов и бронхиальных желез (рис. 3 б), в эндотелии капилляров межальвеолярных перегородок и собственной пластинки слизистой обо-

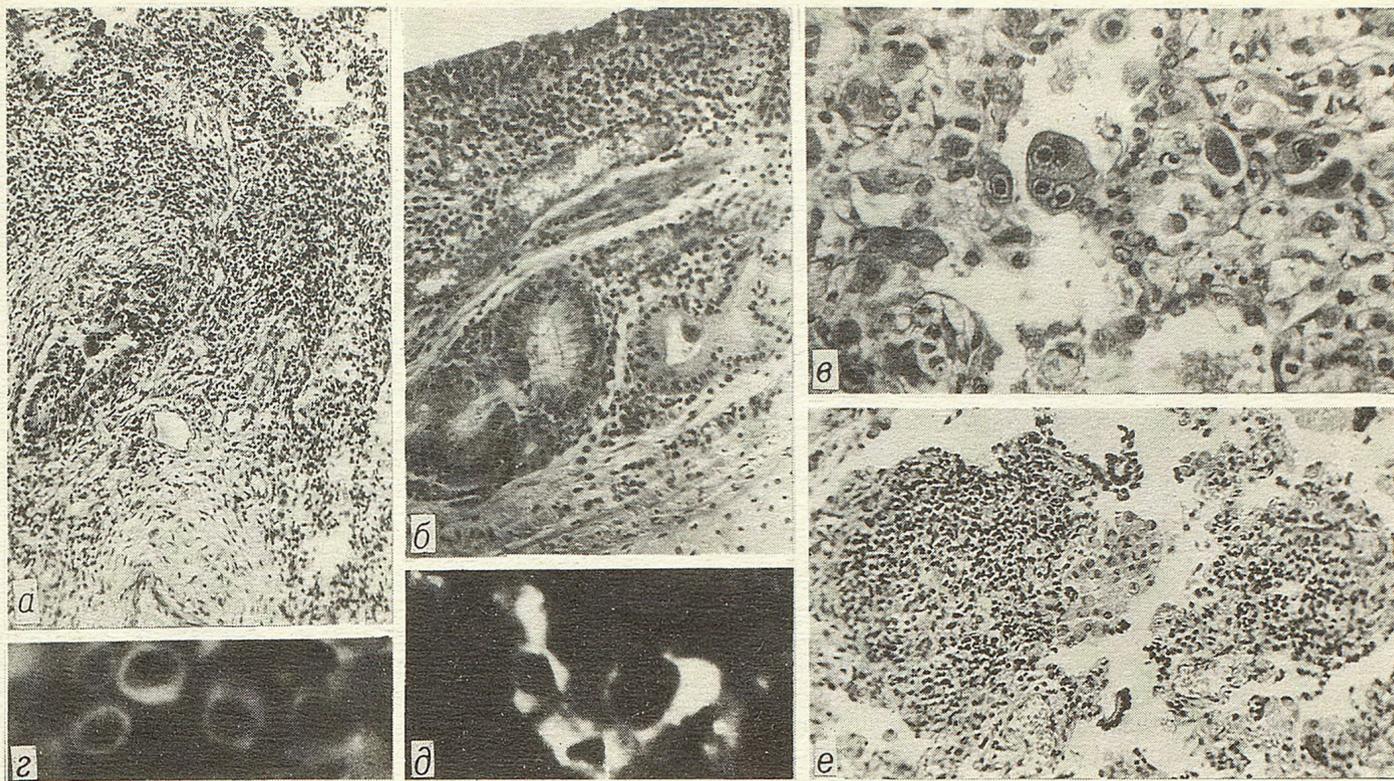


Рис. 3. Морфологические изменения в органах дыхания при ЦМВИ.

a — ЦМК в эпителии альвеол, прилежащих к перибронхиальной ткани при фибринозно-гранулирующем бронхите. $\times 100$; *b* — катаральный ЦМВ-бронхит с ЦМК в бронхиальных железах. $\times 140$; *в* — многочисленные ЦМК с признаками слияния в эпителии перестроенных альвеол и в легочном склерозированном интерстиции при ПИДС. Лимфогистиоцитарная инфильтрация отсутствует. $\times 280$; *г* — IgM-продуцирующие клетки в мозговом тяжке лимфатического узла. $\times 630$; *д* — свечение антигена аденовируса в клетках мазка с легких. $\times 630$; *e* — узелковые инфильтраты без ЦМК в межальвеолярных перегородках легкого. $\times 140$. Окраска: *a* — *в*, *e* — гематоксилином и эозином; *г*, *д* — реакция иммунофлюоресценции.

лочки трахеи и крупных бронхов. В единичных случаях мы находили ЦМК в слизистых железах носоглотки, в эндотелии сосудов плевры. В то же время при вышеперечисленных ПИДС цитомегалический метаморфоз клеток приобретал универсальный характер с вовлечением в процесс всех тканевых структур легких и бронхов (рис. 3 *в*). Изменения в сосудах легких характеризуются продуктивно-инфильтративными панваскулитами, однако специфический метаморфоз клеток сосудистой стенки мы наблюдали лишь в случаях с ПИДС.

Лимфогистиоцитарная инфильтрация легочного интерстиция патогномична для ЦМВИ. Отличить ее от аналогичной инфильтрации, обусловленной присоединившимися респираторными вирусными инфекциями (рис. 3 *д*) было невозможно. Степень стромальной инфильтрации колеблется от очаговых узелковых инфильтратов (рис. 3 *e*) до диффузных форм интерстициальной пневмонии. Узелковые инфильтраты обнаруживались у трети детей с узелковым типом ЦМС и хроническим с обострением по типу узелкового. Лишь в 5 случаях с узелковой тканевой реакцией в легких были найдены единичные ЦМК в эпителии альвеол. В этих случаях обнаружена недостаточность иммуноглобулинов с повышением уровня IgM (рис. 3 *г*). Следова-

тельно, дефицит в гуморальном звене иммунитета не является определяющим для возникновения узелковой тканевой реакции, в то же время контроль за подавлением цитомегалической трансформации клеток в этих условиях ослабляется.

Диффузные лимфогистиоцитарные инфильтраты в легких с признаками интерстициального пневмосклероза и нередко с цитомегалическим метаморфозом эпителия альвеол и бронхиол наблюдались в случаях хронического активного ЦМС. При гигантоклеточном его типе лимфогистиоцитарная инфильтрация в легких всегда слабо выражена или отсутствует, а цитомегалическая трансформация клеток резко возрастает (рис. 3 *в*).

При наложении вторичной инфекции вышеописанные изменения вуалируются развитием экссудативных, экссудативно-альтеративных или гнойно-деструктивных пневмоний. Результаты клинико-анатомического анализа собственного материала позволяют считать, что ЦМВИ со специфическими изменениями в легких имеет большое значение в танатогенезе. В 74 % наблюдений ее можно было отнести к основному или первому конкурирующему заболеванию, в 12,6 % — ко второму конкурирующему, а в 13 % — она послужила фоновым страданием для развития пупочного или катетеризационного сепсиса. Узелковый тип ЦМВ-реакции мы иногда наблюдали

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о широком распространении и большом значении ЦМВИ в патологии детей раннего возраста. Эта инфекция охватывает важные медико-биологические проблемы, является этиологическим фактором в возникновении многообразных патологических процессов, играет значительную роль в танатогенезе.

Морфологическая картина ЦМВИ складывается из двух компонентов: цитомегалического метаморфоза клеток и лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы органов. Степень выраженности каждого из них определяется состоянием органов иммунной системы. В зависимости от вариантов их сочетания выделены следующие морфологические типы ЦМВ: острый узелковый, диффузный гигантоклеточный, эритромиелоидный и три варианта хронического — персистирующий, активный и с обострением по типу узелкового. Установлено, что между типом ЦМС, формой ЦМВИ, состоянием органов иммунной системы и возрастом детей существует тесная взаимозависимость, знание которой позволяет улучшить морфологическую диагностику генерализации цитомегалии.

Общность стволовой клетки в становлении гемопоза и иммунитета обуславливает у части плодов и новорожденных сочетанный миелоэритробластный и лимфопролиферативный иммунный ответ на ЦМВИ, эффективность которого весьма сомнительна.

ЦМК являются специфическим проявлением ЦМВИ и до сих пор остаются основным критерием для ее морфологической диагностики. В них осуществляется не только вирусспецифический синтез при параллельном формировании механизма противовирусной защиты, но и происходит дерепрессия «пузыревидной» слизисто-белковой секреции. Необходимые биохимические соединения для обеспечения секреторно-синтетических процессов образуются в результате переключения обмена углеводов в ЦМК на пентозный цикл.

В легких при ЦМВИ наблюдается такая же двухкомпонентная морфологическая картина, сопряженная с изменениями слюнных желез. Отличия ее обусловлены анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания и наслоением вторичной инфекции.

Поражение слюнных желез, почек, а возможно, и легких происходит после первичной виремии в процессе реабсорбции и фагоцитоза инфицированных ультрафильтратов. Локализованная цитомегалия не является ни начальной формой заболевания, ни источником для генерализации инфекции.

1. Демидова С. А., Семенова Е. И., Жданов В. М., Гаврилов В. И. Цитомегаловирусная инфекция человека.— М.: Медицина, 1976.
2. Демидова А. В., Чарный А. М. // Клини. мед.— 1988.— № 8.— С. 48—53.
3. Профилактика герпесвирусных болезней и борьба с ними: Отчет о совещании Науч. группы ВОЗ // Бюл. ВОЗ — 1985.— Т. 63, № 2.— С. 1—16.
4. Рахманова А. Г., Исаков В. А., Чайка Н. А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД.— Л., 1990.
5. Самохин П. А. Морфофункциональные аспекты цитомегалических клеток.— М., 1981. (Деп. в ВИНТИ 16.11.81, № 5230).
6. Самохин П. А. Патоморфологическая диагностика генерализации цитомегаловирусной инфекции у детей: Метод. рекомендации.— Челябинск, 1985.
7. Самохин П. А. Патологическая анатомия и морфогенез цитомегаловирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1986.
8. Самохин П. А. Цитомегаловирусная инфекция у детей.— М.: Медицина, 1987.
9. Самохин П. А., Романенко В. А. // Педиатрия.— 1990.— № 2.— С. 32—36.
10. Тюкавкин В. В., Дубов А. В., Кулаков А. В., Цымбаленко С. В. // Лаб. дело.— 1989.— № 4.— С. 41—43.
11. Фарбер Н. А., Кетиладзе Е. С., Маджидов А. В. и др. // Иммунология.— 1985.— № 3.— С. 55—58.
12. Фарбер Н. А., Демидова С. А., Мартынова В. Н. и др. // Вопр. вирусол.— 1986.— № 3.— С. 326—329.
13. Фарбер Н. А. // Тер. арх.— 1989.— № 11.— С. 6—11.
14. Фарбер Н. А., Мартынова В. Н., Мальшев Н. А. и др. // Акуш. и гин.— 1990.— № 7.— С. 73—75.
15. Фарбер Н. А., Савицкий Г. И., Мартынова В. Н. и др. // Там же.— № 8.— С. 73—75.
16. Antonacci C. M., Berta L., Boldorini R. et al. // Path. Res. Pract.— 1989.— Vol. 185, N 1.— P. 10.
17. Geboes K., Oord J., De Wolf-Peeters C. et al. // Virchow's Arch. Abt. A. Path. Anat.— 1986.— Bd. 409, N 5.— S. 679—692.
18. Griffith B. P., Lucia E. L., Bia F. J., Hsiung G. D. // Infect. Immun.— 1981.— Vol. 32, N 2.— P. 857—863.
19. Guarda L. A., Luna M. A., Smith J. L., et al. // Amer. J. clin. Path.— 1984.— Vol. 81, N 5.— P. 549—557.
20. Hirose Y., Imaoka T., Konda S. // Hum. Path.— 1988.— Vol. 19, N 1.— P. 95—98.
21. Kawanami O., Ferrans V. J., Crystal R. G. // Lab. Invest.— 1982.— Vol. 46, N 1.— P. 39—53.
22. Kornstein M. J., Pietra G. G., Hoxie J. A., Conley M. E. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1986.— Vol. 133, N 6.— P. 1196—1198.
23. Lamoureux E., Urmcher C. // Sem. Hôp. Paris.— 1986.— Vol. 62, N 41.— P. 3301—3305.
24. Papadimitriou J. M., Shellam G. R., Allan I. E. // Amer. J. Path.— 1982.— Vol. 108, N 3.— P. 299—310.
25. Pinching A. J. // Clin. exp. Immunol.— 1984.— Vol. 56, N 1.— P. 1—13.
26. Püschel K., Hashimoto Y., Loning T., Lignitz E. // Z. Rechtsmed.— 1988.— Bd. 99, N 4.
27. Reichert Ch. M., O'Leary T. J., Levens D. L. et al. // Amer. J. Path.— 1983.— Vol. 112, N 3.— P. 357—382.
28. Smuckler E., Welch K., Finkbeiner W. et al. // J. Cell. Biochem.— 1984.— Suppl. 84.— Abstr. 571.
29. Tanaka R., Tanaka A., Oizumi Y. et al. // J. med. Virol.— 1986.— Vol. 18, N 1.— P. 21—27.
30. Vinatier D., Monnier J. P., Dessaint J. P. // J. Gynec. Obst. et. Biol. Repr.— 1983.— Vol. 12, N 1.— P. 1—10.
31. Weiss L. M., Movahed L. A., Berri G. J. et al. // Amer. J. clin. Path.— 1990.— Vol. 93, N 5.— P. 675—679.

P. A. Samokhin

Summary

Short data on the biology of cytomegalovirus (CMV), the disease patterns induced by it and the manifestations of CMV infection in primary immunodeficiency syndromes, are presented here. An original approach to the interpretation of the mechanism of generalization of infection and the mani-

festations of the functional activity of cytomegalic cells are reflected here. An inversed correlation between the degree of lympho-histiocytic infiltration and the scope of the cytomegalic transformation of the cells has been found. Basing on the differences in the ratio of these components, 6 types of cytomegalic-induced sialoadenitis have been defined. The correlation has been established between the above parameters and the state of immune system, the form of CMV-infection and the age of the children who died. The described effect of the combined lymphoproliferative and erythromyeloid immune responses was attributed to the common stem cell being the precursor of hemopoiesis and immunity. CMV-induced respiratory lesions were morphologically characterized.

© П. ГУННИУС, 1992

УДК 616.24-008.444-06:616.8-009.836.12

Петер фон Гунниус

СИНДРОМ НОЧНОГО АПНОЭ*

Руководитель пульмонологической клиники Ловенштайн, Германия

Нарушения дыхания во время сна — это сравнительно новая область работ в пульмонологии. Синдромы гиповентиляции известны давно (например, синдром Пиквика), но поведение дыхания во время сна систематически исследуется только около 10 лет, что связано с появлением соответствующей техники для наблюдения (в основном длительного ЭКГ-мониторинга и пульсоксиметрии).

В качестве введения я хотел бы представить типичный портрет человека, страдающего синдромом ночного апноэ.

Мужчина, 60 лет, обратился к врачу с жалобой на плохое самочувствие. Уже несколько лет он замечает снижение работоспособности, особенно выраженное в последнее время. Он чувствует себя усталым весь день, часто засыпает днем. Ранее это наблюдалось только перед телевизором, потом и при чтении газет и, наконец, он стал засыпать в обществе других людей и даже при работе.

Несмотря на достаточную длительность ночного сна (8—9 часов), утром он чувствует себя уставшим, часто болит голова. На работе он не может сосредоточиться, часто засыпает, производительность резко снижена, ему грозит увольнение.

Он редко встречается с друзьями и знакомыми; над ним насмехаются из-за его сонливости. Он не может больше водить машину, т. к. часто засыпает за рулем и с ним уже случались небольшие аварии.

При физикальном осмотре не обнаруживается никаких резких изменений. Пациент немного тучен, отмечаются повышенные цифры АД — 160/100 мм рт. ст. Лабораторные данные в норме. На ЭКГ единичные экстрасистолы и больше никаких серьезных изменений. Рентгенограмма грудной клетки нормальная.

Диагностически значим его рассказ о сне. Он рассказал, что давно храпит. Его жена спит по этой причине в другой комнате. При целенаправленном опросе выясняется, что его жена замечала длительные паузы при храпе, во время которых не слышно дыхательного шума. На основании анамнеза и конституции больного был заподозрен синдром апноэ во время сна, или ночное апноэ (НА).

Подтверждение диагноза проводится с помощью полисомнографии. В течение всей ночи регистрируются разнообразные физиологические параметры. Самые важные из них: поток воздуха через

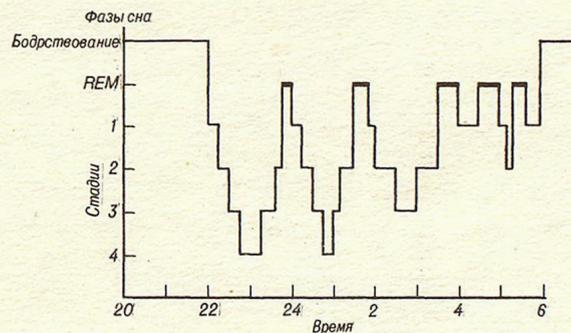


Рис. 1. Фазы сна в течение ночи: изменения глубины сна.

Видно, что в течение ночи глубина сна колеблется от стадии 1 до стадии 4. Стадии глубокого сна (3 и 4-я) преобладают в первой половине ночи; во второй половине ночи сон более поверхностный. При НА это нормальное течение сна нарушено.

* Статья представляет собой автореферат лекции, прочитанной проф. П. фон Гунниусом на II Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания в г. Челябинске (16—19 сентября 1991 г.)

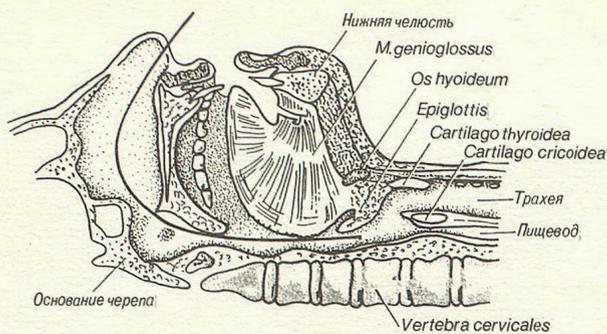


Рис. 2. Схематическое представление дыхательных путей в лежащем положении.

Линией отмечен путь воздушной струи. Критическая точка при НА располагается в глотке (hypopharynx) на вершине корня языка.

нос, дыхательные движения грудной клетки и насыщение крови кислородом. Апноэ называется прекращение вентиляции более чем на 10 секунд. Количество таких фаз апноэ в час обозначается как индекс апноэ. В норме этот индекс не больше 10.

Чтобы понять действие НА, надо сделать несколько замечаний по поводу нормального сна и его стадий (рис. 1).

Глубина сна по ЭЭГ-критериям разделяется на 4 стадии; стадии 3 и 4-я — стадии глубокого сна — важны для эффективного отдыха. Так называемая REM-фаза (rapid eye movement — быстрые движения глазных яблок) возникает при поверхностном сне, она нами не рассматривается.

Чувствительность нервной регуляции дыхания во время сна снижена: вентиляция ослаблена, чувствительность дыхательного центра к гипоксии и гиперкапнии снижена, особенно в фазы глубокого сна. Все это приводит в нормальных условиях к снижению кислородного насыщения крови во время сна. Эта физиологическая гиповентиляция без резких границ переходит в апноэ, так же как эпизодическая полная остановка вентиляции из-за отсутствия импульсов из дыхательного центра. Это — центральная, или ЦНС-форма НА.

Однако самая важная причина НА — обструкция глотки во время сна (рис. 2). На рисунке можно увидеть критическую точку, расположенную в глотке на уровне корня языка. В этой части просвет не поддерживается ни костными, ни хрящевыми структурами, только тонусом мускулатуры. Расслабление мышц в глубоких стадиях сна приводит к закрытию глотки. Дыхательные движения становятся неэффективными, не происходит вентиляции. Этот механизм называется обструктивным НА.

Апноэ приводит к гипоксии, которая возникает приблизительно через 10 с и усиливается при удлинении апноэ. Гипоксия приводит к так называемой реакции пробуждения, то есть к переходу сна в более поверхностную стадию (из стадий

3 и 4-й в стадии 1 и 2-ю). При реакции пробуждения прерывается глубокий сон, дающий полноценный отдых, поэтому пациент чувствует себя утром невыспавшимся и усталым. Важно, что полного пробуждения не происходит и пациент не знает о своих нарушениях сна.

Когда обструктивное апноэ во время сна длится долго — а оно может длиться годами и десятилетиями — постепенно снижаются дыхательные импульсы и к обструктивному апноэ присоединяется центральное. Часто наблюдаются смешанные формы апноэ.

Действие НА на самочувствие и состояние здоровья — негативное. Постоянная усталость нарушает выполнение профессиональных обязанностей и иногда приводит к потере места работы, возникает опасность несчастных случаев на работе и на улице (особенно при вождении автомобиля). В свободное время человек также страдает от постоянной сонливости. Трудно становится общаться с другими людьми, что приводит к одиночеству.

Кроме того, возникают функциональные осложнения: боль в верхней части живота, в груди, головная боль, импотенция, наконец, депрессия и изменение личности. Нередко такие пациенты расцениваются врачами как невротики, т. е. не находится никаких органических объяснений их многочисленным жалобам.

Повторяющаяся ночная гипоксия приводит к стрессовым реакциям с кратковременными колебаниями АД, в дальнейшем может развиться стойкая гипертония большого или малого круга кровообращения. Гипоксия и высвобождение катехоламинов приводят к нарушениям сердечного ритма. Риск коронарных болезней сердца и инфаркта миокарда статистически выше у таких больных.

В конце развития НА появляется угроза жизни (смерть во время сна) в результате самого апноэ или его следствий — нарушений ритма, инфаркта миокарда или правожелудочковой недостаточности.

Скрытые симптомы и осложнения очень распространены. Как часто именно НА является причиной перечисленных симптомов? Статистические данные привести трудно, т. к. проведение массовых обследований занимает много времени. В зависимости от выбранных популяций показатели варьируют от 1 % всего населения до 10 % среди мужчин в возрасте 20—60 лет. Эти оценки исходят из университета в Марбурге, где давно и серьезно исследуют НА. Таким образом, можно сделать вывод, что многие случаи НА трактуются как вегетативная дистония или неврозы.

У каких пациентов в первую очередь следует подозревать НА? Главный симптом — снижение работоспособности и постоянная усталость и сонливость в течение дня. Кроме того, важно наличие симптома храпа с характерными долгими

паузами; часто об этом сообщают другие лица, например супруги больных. Обычно пациенты имеют избыточный вес. Чаше встречаются мужчины, чем женщины. Больные могут жаловаться на неопределенные боли в сердце или грудной клетке, типичной является утренняя головная боль. Нередко встречается гипертония.

Для ограничения круга лиц с подозрением на НА по анамнестическим критериям в Университете г. Марбурга был разработан опросник, включающий вопросы о привычках сна, работоспособности и храпе. По результатам опроса выявляются лица с подозрением на НА. Далее можно проводить выявление больных, которым необходимо обследование в лаборатории исследования сна. Решающим в диагнозе является полисомнографическое исследование.

Во время ночного сна непрерывно регистрируются следующие параметры (рис. 3): поток воздуха через нос, мышечные движения живота и грудной клетки, насыщение крови кислородом путем чрескожного измерения с помощью пульсоксиметра, ЭКГ, ЭЭГ, ЭОГ.

Регистрируемые данные анализируются на следующий день на предмет частоты и длительности фаз апноэ, нарушений сердечного ритма и фаз сна (по данным ЭЭГ и ЭОГ). Эпизоды апноэ с неэффективными дыхательными движениями грудной клетки и брюшной стенки типичны для обструктивного апноэ. По данным ЭЭГ выясняют, наблюдалась ли реакция пробуждения и прерывался ли глубокий сон при гипоксии.

Результаты, полученные при полисомнографии в лаборатории исследования сна, дают очень точную картину нарушения сна. Затраты на проведение такого исследования очень высоки, т. к. за ночь можно обследовать только одного пациента. Трудно обследовать всех подозреваемых. Сейчас идет поиск техники для более простой регистрации характерных для НА измерений. Некоторые устройства можно использовать амбулаторно — они выдаются в пульмонологическом центре и используются пациентом дома. На следующий день результаты анализируются в клинике. В этих случаях регистрируются только дыхание (как дыхательный шум над гортанью или поток воздуха через нос), кислородное насыщение крови и ЭКГ. Такие устройства разработаны для оценки частоты и тяжести НА. Специальные вопросы, например о форме НА, решаются при последующем наблюдении в лаборатории исследования сна.

Терапия ночного апноэ. В легких случаях достаточно мер для регулирования сна — необходимо обеспечить достаточную длительность сна. Можно рекомендовать краткий послеобеденный сон. Надо строго избегать седативных средств и алкоголя, т. к. они вызывают расслабление мускулатуры и усиливают тенденцию к обструкции глотки. Необходимо справиться с избыточным весом. Часто встречающаяся гиперто-

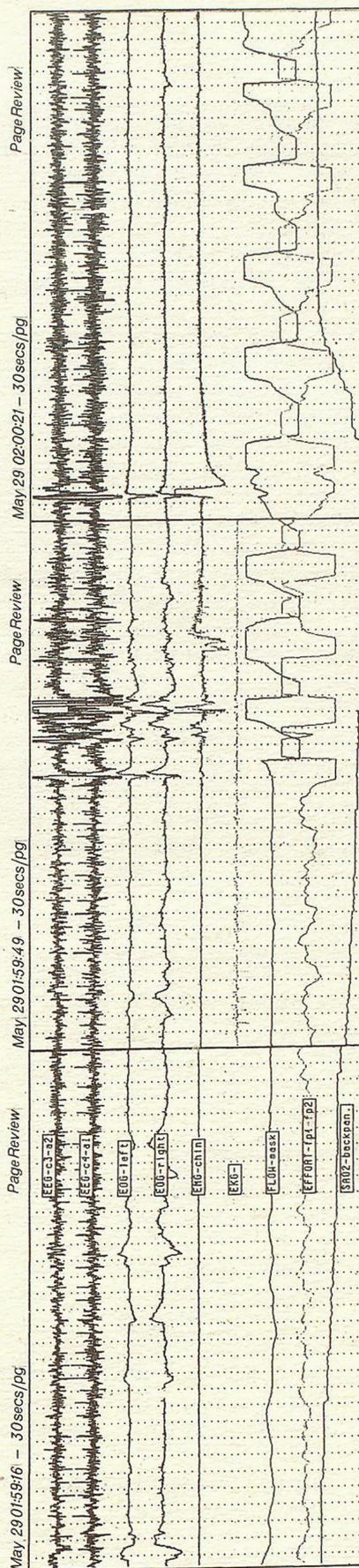


Рис. 3. Полисомнография: изображены по 2 отведения электроэнцефалограмм (EEG, слева) и электроокулограмм (EOG, справа), электромиограмма на подбородке (EMG), электрокардиограмма (EKG, на рисунке плохо заметна), поток воздуха в маске (Flow-mask), дыхательные движения (Effort) и насыщение крови кислородом (SaO₂). Обозначена одна фаза апноэ: отсутствие воздушного потока, непрерывное снижение SaO₂. В середине рисунка видны начинающиеся сильные дыхательные движения, сопровождающиеся ростом воздушного потока; примерно через 20 секунд нарастает SaO₂.

ния требует медикаментозного вмешательства без седативных препаратов (бета-блокаторы, клонидин, резерпин). Необходима консультация ЛОР-врача — надо установить, можно ли улучшить носовое дыхание.

Медикаментозное лечение теofilлином может быть успешным: теofilлин обладает тонизирующим эффектом на мускулатуру и таким образом помогает при обструктивной форме НА. Кроме того, теofilлин стимулирует дыхательный центр. Рекомендуемая дозировка 300—600 мг вечером. Увеличение дозы, как правило, не улучшает эффект.

Для всех случаев, при которых эти меры недостаточны, хорошо зарекомендовали себя методы, называемый «nasal continuous positive airways pressure (пСРАР)» — носовое постоянное положительное давление в дыхательных путях, когда во время сна через специальную носовую маску компрессором подается воздух под небольшим повышенным давлением — около 10 см вод. ст. Это давление удерживает воздухоносные пути в открытом состоянии. Таким образом, даже при расслаблении глоточной мускулатуры спонтанное дыхание не прекращается, глубокий сон не прерывается реакцией пробуждения. Интересно, что при смешанной форме НА и применении метода пСРАР уменьшается и центральный компонент НА. Метод пСРАР особенно хорош для тяжелых случаев НА, его нужно в первую очередь применять для быстрого улучшения состояния больных (рис. 4 и 5). В других случаях может применяться увулопалатопластика (пластика язычка и мягкого неба): хирургическое удале-

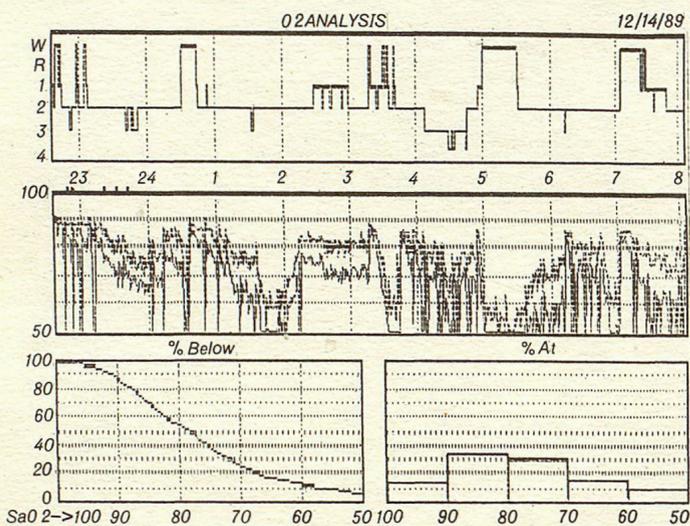


Рис. 4. Тяжелый случай апноэ.

Сверху изображены фазы сна. Стадия 3 наблюдается очень редко, стадия 4 вообще не появляется, кроме короткого эпизода между 4 и 5 часами. Сон значительно нарушен. В середине изображена диаграмма кислородного насыщения крови: частые снижения до 50% и ниже. Изображение кислородного насыщения крови (абсцисса) в интегральном виде и в виде гистограммы (ордината — время) показывает, что только 15% времени SaO_2 находится в интервале от 90 до 100%, около 35% времени — от 90 до 80% и в остальное время — еще ниже!

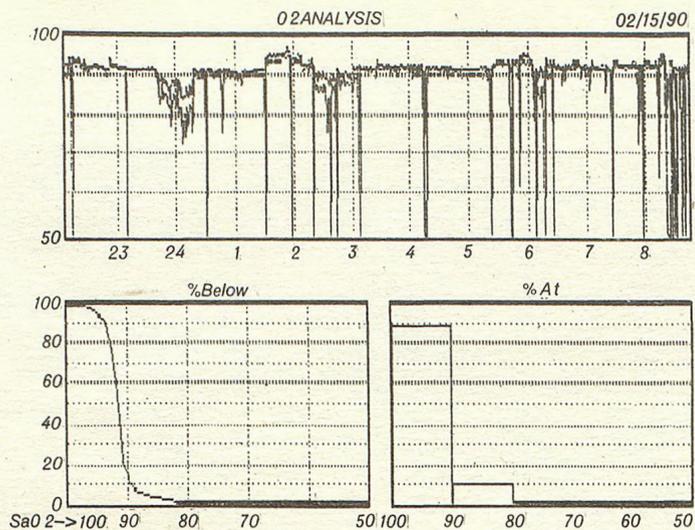


Рис. 5. Протокол исследования сна того же пациента при использовании метода лечения пСРАР.

Явное улучшение: 90% времени SaO_2 в интервале 90—100%, 10% — от 90 до 80% и ни одного эпизода дальнейшего снижения.

ние части мягких тканей в зеве путем резекции язычка, небных миндалин и частей небных дуг приводит к расширению воздухоносных путей (рис. 6). Этот метод ранее встречал очень скептическое отношение из-за неполного закрытия носоглотки при глотании. Возможно, путем сужения показаний для операции или улучшения операционной техники удастся улучшить результаты такого вмешательства. В настоящее время эту операцию нельзя рекомендовать к повсеместному применению.

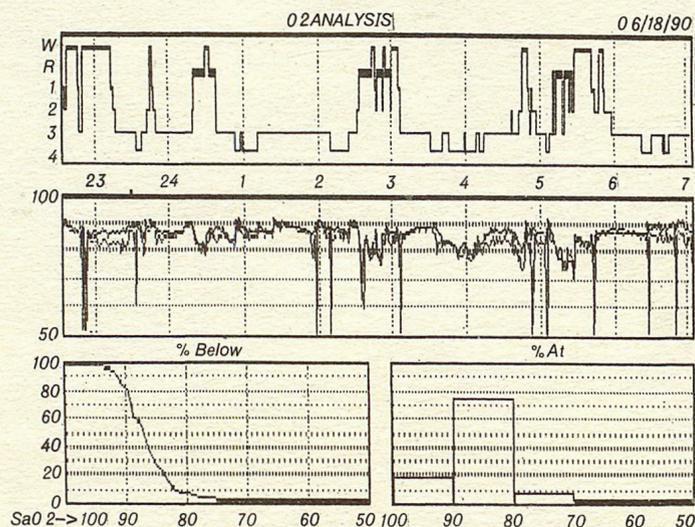


Рис. 6. Пациент с тяжелым НА обструктивной формы после увулопалатопластики (пластики язычка и мягкого неба).

Значение SaO_2 полностью не нормализовалось, но значительно улучшилось: 75% времени значения SaO_2 в интервале 80—90% и менее чем 10% времени — ниже. Увеличилась продолжительность стадий глубокого сна — 3 и 4-й. Результат операции удовлетворительный.

Еще одно средство в наиболее сложных случаях — трахеостомия, которая позволяет обойти препятствие в глотке. Данные по применению этого метода получены до внедрения метода пСРАР. С момента внедрения пСРАР трахеостомия перестала быть необходимой.

Как правило, метод пСРАР позволяет решить вопрос терапии данного заболевания. Состоя-

ние пациента улучшается, сон становится эффективным, и утром больной чувствует себя отдохнувшим. Возможен возврат к нормальной жизни. Нередко можно слышать от больных: «Моя жизнь опять обрела смысл! Я чувствую, что будто родился заново».

Поступила 28.01.92

© Я. И. НЕСТЕРОВСКИЙ, 1992

УДК 616.24+616-002.5

Я. И. Нестеровский

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИНТЕГРАЦИИ ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ*

(Челябинск)

Взгляды на дальнейшее развитие фтизиатрической службы разноречивы. Достаточно аргументированно отстаивается самостоятельность службы, ограничение ее обязанностей работой по ликвидации туберкулеза как массового заболевания. Наша позиция, которой мы придерживаемся без колебаний более 15 лет, сводится к тому, чтобы, сохраняя безусловную самостоятельность службы, использовать ее возможности для работы с больными неспецифическими заболеваниями легких при объединении усилий с терапевтами, онкологами, врачами других специальностей.

Мы должны со всей определенностью сказать, что если научные исследования, в том числе и фундаментальные, по пульмонологии успешно развиваются, то до сего времени в развитии практической пульмонологии, особенно организационно-методических ее аспектов, пути явно не обозначены.

Таким образом, на вопрос быть или не быть интеграции фтизиатрии и пульмонологии мы с глубокой убежденностью отвечаем — быть, подчеркивая значение именно интеграции.

При таком подходе объективной потребностью становится изменение всей структуры фтизиатрической службы, где главным звеном организации становятся диспансеры, в обязанности которых, кроме лечебно-профилактической помощи больным всеми формами туберкулеза с различной локализацией, вменяется весь комплекс мероприятий по проблемам пульмонологии.

История развития нашего опыта интеграции фтизиатрии и пульмонологии имеет своей основой эксперимент по ликвидации туберкулеза как массового заболевания, который проводится в нашей стране и в который была включена Челябинская область.

Упорная, целенаправленная деятельность службы здравоохранения области на протяжении двух десятилетий, всесторонняя поддержка хозяйственных и административных служб, сотрудничество с институтами туберкулеза позволили обеспечить устойчивое снижение всех показателей работы по туберкулезу. Заболеваемость, болезненность, смертность, временная нетрудоспособность, инвалидизация при туберкулезе в Челябинской области в течение ряда лет значительно ниже, чем в стране, республике, на территориях Урала и некоторых других территориях, участвующих в эксперименте: заболеваемость — 86,0, болезненность — 114, смертность — 5 на 100 000 населения.

Противотуберкулезная служба области обеспечена профильной коечной сетью, современной аппаратурой и оборудованием, разработанной и успешно применяемой методикой эффективного лечения больных туберкулезом. Определена система централизованного контроля за происходящими эпидемиологическими сдвигами по туберкулезу, успешному применению которой способствуют практически постоянный, высококвалифицированный состав врачебных кадров и новые методы организации работы, касающиеся сети фтизиатрических учреждений как для взрослых, так и для детей.

Каковы же принципиальные вопросы, решение которых позволило обеспечить динамическое снижение заболеваемости туберкулезом?

В области были ликвидированы самостоятельные существующие ночные профилактории, отделения и туберкулезные кабинеты при медико-санитарных частях и больницах общего профиля. Все названные подразделения были введены в структуру противотуберкулезных диспансеров на правах отделений или кабинетов, что улучшило преемственность в лечении больных туберкулезом, функционирование коек, укомплектование противотуберкулезных объединений квалифицированными медицинскими кадрами.

* Лекция прочитана на II Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания, г. Челябинск, (16—19 сентября 1991 г.)

В областном диспансере было организовано централизованное наблюдение и обследование больных туберкулезом, находящихся под диспансерным наблюдением городских и районных противотуберкулезных учреждений, комплексное, длительное и поэтапное их лечение, централизованный контроль за определением форм и фазы процесса, что вместе с организацией при диспансерах профильных отделений сыграло решающую роль в снижении частоты рецидивов.

Большое значение для повышения хирургической активности в лечении больных туберкулезом и ХНЗЛ имела организация в областном диспансере крупного хирургического центра, что расширило объемы и изменило характер оперативных вмешательств, повысило эффективность комплексного лечения. Клинический эффект достигается сейчас в 97,7 % случаев, восстановление трудоспособности в 96,2 %.

Усилия первичных звеньев системы здравоохранения были сконцентрированы на проведении мероприятий по профилактике и раннему выявлению туберкулеза, особое внимание обращалось на детей и подростков. Деятельность всех заинтересованных служб и ведомств координировалась областным диспансером.

Постоянно проводилась работа по повышению квалификации фтизиатров, терапевтов, пульмонологов, онкологов, других специалистов в вопросах клиники, диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания, в том числе туберкулеза и ХНЗЛ, что способствовало распространению параклинических, комплексных методов ведения больных с названной патологией.

Несомненно, положительную организующую роль сыграла отработка региональных, дифференцированных, целевых программ.

Объективно следует отметить, что работу по борьбе с туберкулезом осложняет сложившийся состав больных, среди которых большинство составляют мужчины, ведущие асоциальный образ жизни. Изменившиеся формы туберкулезного процесса, нередко стертая его симптоматика, трансформировавшаяся локализация, затрудняющая диагностику общепринятыми методами, серьезные иммунологические сдвиги в организме больных на фоне усложнившихся социальных условий требуют и новых организационно-тактических форм работы с переключением сил и средств на наиболее опасные в эпидемиологическом отношении возрастные, профессиональные и социальные группы населения.

Пересмотра позиций фтизиатрической службы потребовало и сложившееся положение с заболеваемостью населения хроническими неспецифическими болезнями легких, которые (и в первую очередь пневмонии, хронические и острые бронхиты) продолжают оставаться главной причиной временной утраты трудоспособности, а вместе с бронхиальной астмой и нагноительными забо-

леваниями легких — одной из основных причин инвалидизации.

В то же время больные с заболеваниями органов дыхания, особенно неспецифическими болезнями легких, являются, естественно, и наиболее концентрированной группой риска по туберкулезу. Опыт работы дифференциально-диагностических отделений областного диспансера подтверждает это. От 7 до 12 % больных, поступающих в отделения с различными диагнозами, оказываются больные туберкулезом.

Постепенное сокращение числа больных туберкулезом способствовало высвобождению коечного фонда. В то же время известно, что доступность стационарной терапевтической помощи пульмонологическим больным в общей сети невелика. Интеграция фтизиатрии и пульмонологии позволила компенсировать и этот недостаток. Новое направление в работе позволило рационально использовать достаточно представительный отряд фтизиатров, психологически ориентированный на патологию легких.

Было отмечено несколько этапов интеграции. Первый — формирование новой структуры всей службы, центром ее стал областной противотуберкулезный диспансер. На его базе в 1982 г. организован Областной фтизиопульмонологический центр. На службу пульмонологии были переключены три отделения Центра, загородная реабилитационная больница и 11 дифференциально-диагностических отделений в противотуберкулезной сети. Все перечисленные структуры опирались на созданную вспомогательную диагностическую базу и собственную патологоанатомическую службу.

Нашей организационной удачей, несомненно, является организация специализированного методического кабинета «Пульмонология», который стал центром анализа информации и подготовки кадров по проблемам пульмонологии.

Вторым этапом реализации интегративного направления, проходившим практически параллельно с первым, была организация стационарной помощи больным. С годами менялось число пролеченных больных, их структура, менялся возрастной и социальный состав больных. В настоящее время 50—80 % контингента стационаров составляют больные неспецифическими заболеваниями легких, преимущественно бронхитами.

Третьим этапом работы явилось подключение фтизиатрической службы к диспансеризации пульмонологических больных. Были разработаны специальные методические рекомендации по формированию VIII группы учета, куда относились больные с нагноительными заболеваниями легких, обструктивными бронхитами, осложненными пневмониями, и некоторые другие.

В 1990 г. на диспансерном учете во фтизиатрических учреждениях состояло более 17 % лиц, находящихся на учете по поводу болезней органов дыхания. Общее число диспансерно наблюдаемых

больных ХНЗЛ в 1990 г. достигло 19,5 тысяч человек.

Целесообразность и социальная значимость интеграции фтизиатрии и пульмонологии подтверждается и результатами изучения социально-демографического состава пульмонологических больных в противотуберкулезных учреждениях, для чего нами была разработана и внедрена в практику статистическая карта. Анализ 2,5 тыс. карт опроса стационарных больных в 15 городах и районах области (Челябинск, Магнитогорск, Кыштым, Касли, Коркино и др.), среди которых были жители не только Челябинского, но и других регионов (Казахская ССР, Башкирская ССР, Курганская область), показал, что большая половина больных — это мужчины и женщины в самом работоспособном возрасте 31—50 лет; около 40 % из них трудятся в промышленном, около 18 % — в сельском производстве, 5-я часть является служащими.

Полученная при анкетировании информация продиктовала ряд необходимых организационных мер, выявив уязвимые моменты в условиях труда и быта пульмонологических больных.

Высокий удельный вес лиц с недостаточным уровнем образования (31,4 %), характер образа жизни, пристрастие к вредным привычкам (более 40 % умеренно, но употребляют спиртные напитки, около 40 % курят, в том числе женщины), малоподвижный образ жизни, «прохладное» отношение к спорту настоятельно диктуют необходимость расширения и усиления контингентной направленности санитарного просвещения и гигиенического воспитания больных ХНЗЛ на производстве и в стационарах, где они находятся в среднем 3—5 недель.

Наличие среди больных большого числа рабочих и служащих относительно «непрестижных» профессий, учитывая вредные для здоровья факторы в условиях их труда, требует активного вмешательства с целью улучшения этих условий. Более чем у трети проанкетированных больных труд связан с нервным (34,6 %), физическим (43,4 %) или эмоциональным (18,8 %) перенапряжением, длящимся годами. Особенно велики эмоциональные нагрузки у женщин. Половина больных отмечает, что их труд связан с загазованностью, запыленностью, перегреванием, переохлаждением, вибрацией.

Среди направлений гигиенического воспитания населения следует подчеркнуть пропаганду рационального питания, т. к. пятая часть опрошенных питается нерегулярно, лишь половина использует общественное питание, в рационах практически отсутствует молочная и овощная пища, являющаяся вполне доступной даже в условиях дефицита продуктов питания.

Выздоровливающие больные неспецифическими заболеваниями легких практически не пользуются профилакториями и санаториями системы профсоюзов, хотя на всех 15 территориях, где про-

водилось анкетирование, такие возможности имеются.

Изученные результаты анализа объективных данных о состоянии и тенденциях в заболеваемости взрослого населения туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких, а также результаты специально проведенного социально-гигиенического исследования состава больных послужили основой для разработки комплексной программы по профилактике, диагностике и лечению больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких на 1991—1995 гг.

Целевой установкой программы являются стабилизация основных показателей по туберкулезу (заболеваемость, смертность, инфицированность в различных возрастных группах, бациллярность, а также эффективность лечения вновь выявленных больных); стабилизация уровня заболеваемости взрослого населения неспецифическими болезнями легких, снижение временной нетрудоспособности среди работающих при острой пневмонии и обострении хронических неспецифических заболеваний легких, снижение первичного выхода на инвалидность в связи с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Основным направлением работы в настоящее время является объединение усилий всех служб и ведомств в инициативном, активном выполнении мероприятий по улучшению экологической обстановки в городах и районах, по улучшению условий труда в промышленном и сельскохозяйственном производстве, по реализации областной социальной программы, в том числе и активизации специальных медицинских, санитарно-гигиенических и ветеринарных мероприятий, по повышению качества и культуры лечебно-профилактической помощи больным.

Предусмотрено дальнейшее укрепление материальной базы фтизиатрической службы, улучшение ее специального медицинского оснащения, в первую очередь диагностическим и физиотерапевтическим оборудованием; усовершенствование реабилитационного этапа лечения; укрепление фтизиатрической службы врачебными кадрами, расширение и ускорение их последипломной подготовки по проблемам пульмонологии. Предусмотрены также меры по укреплению службы санитарным транспортом и жильем для медицинских кадров. Длительное время работы по реализации интегративного направления усилило нашу убежденность в правильности выбранного пути. Мы сохранили и укрепили службу, профессионально обогатили ее, расширили кругозор кадров, в какой-то мере блокировали группу риска, обеспечили новый качественный этап в содержании самого лечебного процесса.

Усовершенствование пульмонологической службы — проблема комплексная, и успешное решение даже частных аспектов прежде всего зависит от объединения усилий всех входящих в нее служб и ведомств.

А. М. Белов, В. З. Мамян, Ю. П. Костяев, А. Г. Чучалин

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА АПНОЭ ВО ВРЕМЯ НОЧНОГО СНА, ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ПРИ ПОЛИСОМНОГРАФИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ (дир.— академик АМН РФ профессор А. Г. Чучалин), г. Москва

В последние десятилетия среди пульмонологов всего мира отмечается возрастающий интерес к изучению вентиляции и газообмена во время сна у пациентов с различными установленными и предполагаемыми расстройствами кардиореспираторной системы. Неполный перечень этих заболеваний включает: синдром апноэ во время сна, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальную астму, интерстициальные легочные заболевания, легочную гипертензию, структурные аномалии грудной клетки, синдромы центральной гиповентиляции и т. д. Предположение о потенциально важной роли исследования сна в оценке этих расстройств привело к возникновению в Европе и Северной Америке широкой сети диагностических лабораторий сна и способствовало углублению представлений о патогенезе этих заболеваний.

Настоящее исследование представляет клинический пример синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС — следствие повторной полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, приводящее к эпизодам апноэ или гипопноэ. Обструкции обычно возникают на фарингеальном уровне. Патогенез синдрома сложен и включает анатомо-функциональные аномалии верхних дыхательных путей, нарушения ритма дыхания, механики дыхания и ряд других факторов, создающих по мере прогрессирования заболевания различные патогенетические порочные круги. СОАС нередко сочетается с эпизодами центрального апноэ, которые представляют собой «арест» респираторной активности, а также отмечаются промежуточные формы — смешанные апноэ.

Больной А., 42 лет, обратился 24.04.91 г. в лабораторию сна при НИИ пульмонологии МЗ РСФСР с жалобами на избыточную дневную сонливость, интенсивный ночной храп, бессонницу (обычно просыпается 3—4 раза за ночь), отсутствие чувства бодрости по утрам, а также периодически возникающие ночные головные боли и ночную изжогу. При прицельном опросе пациента и его близких родственников было уточнено, что в течение дня больной нередко засыпает при чтении, просмотре телевизионных программ, в театре, кинотеатре и т. д. Дважды отмечались случаи засыпания при

вождении автомобиля. Шумный ночной храп сочетается с остановками дыхания, за которыми следует громкая респираторная реприза. Кроме этого во время сна отмечается повышенная двигательная активность, которая сопровождается частой переменой положения тела, резким вскакиванием с постели, бормотанием с последующим быстрым засыпанием. Головные боли возникают обычно в середине ночи при пробуждении и носят диффузный характер или локализованы во фронтальной области. Дополнительно было выяснено, что в течение последних двух лет отмечается значительное снижение сексуальной активности.

Из анамнеза стало известно, что до 23-летнего возраста больной активно занимался лыжным спортом и волейболом и имел высокие спортивные разряды. С 30-летнего возраста в связи с изменением условий труда и полным прекращением спортивных занятий стал прогрессивно набирать вес (масса тела возросла с тех пор на 40—45 кг). С 30-летнего возраста существенно возросла склонность к простудным респираторным заболеваниям и стали отмечаться повышенные цифры артериального давления. Артериальная гипертензия имела тенденцию к прогрессированию с постепенным повышением и стабилизацией преимущественно диастолического давления. Избыточная дневная сонливость стала отчетливо проявляться с 35—36-летнего возраста и также имела постепенную тенденцию к нарастанию. В 1989 году в связи с дневной сонливостью и интенсивным храпом больной обратился к врачам. Получил консультацию в клинике нервных болезней, где было предположено наличие нарушения дыхания во время сна. Пациент был направлен на консультацию к оторино-

Таблица 1

Основные показатели функции внешнего дыхания

Показатель	Должная величина	Измеренное значение	% от должной величины
ЖЕЛ, л	5,18	5,25	101
ФЖЕЛ, л	4,95	5,07	103
ОФВ ₁ , л	4,05	4,16	103
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	80	82	—
МОС ₂₅ , л/с	8,16	6,75	83
МОС ₅₀ , л/с	5,19	5,20	100
МОС ₇₅ , л/с	2,27	2,37	104
ПСВ, л/с	9,43	8,30	88
МОС ₅₀ ВЫД/МОС ₅₀ ВДОХ	<1,0	1,12	—
ОО, л	2,05	1,84	90
ОЕЛ, л	7,33	7,09	97
СДП, см Н ₂ О/л/с	<3,06	4,82	158

Примечание. МОС₂₅, 50, 75 — максимальные объемные скорости при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ, ПСВ — пиковая скорость выдоха, СДП — тотальное сопротивление дыхательных путей.

Таблица 2

Основные показатели нарушения ночного дыхания

Показатель	Апноэ	Гиппноэ	Апноэ + гиппноэ
Количество	488	2	490
обструктивных	197	1	198
смешанных	181	1	182
центральных	110	—	110
Общий индекс	69,7	0,3	70,0
Индекс REM-сна	35,2	1,5	36,7
Индекс N — REM-сна	78,1	—	78,1
Индекс на спине	79,6	—	79,6
Индекс на боку	60,7	0,5	61,2
% от общего времени сна	58	0,15	58,2

Примечание. Индекс представляет частоту, с которой данное событие возникает за 1 ч в рассматриваемом периоде сна.

ларингологам и в 1989 году был прооперирован по поводу искривления носовой перегородки с одновременным удалением аденоидов, а в 1990 году произведена увулопалатофарингопластика. Оперативные вмешательства сопровождались последующими кратковременными периодами субъективного улучшения самочувствия. Однако вскоре вновь восстанавливалось прежнее состояние, что и явилось основанием для повторного обращения к невропатологам и направления больного в лабораторию сна для обследования.

При осмотре больного состояние удовлетворительное. Гиперстенического телосложения. Шея короткая, толстая. Ожирение II степени: рост 180 см, вес 120 кг. Жировая клетчатка распределена равномерно. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Голени пастозны. Сосуды склер инъецированы. Язык увеличен в размерах, с отпечатками зубов. Задняя стенка глотки гиперемирована, слегка отечна. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхания 16 в минуту. Перкуторно на всем протяжении легочных полей ясный легочный звук. Подвижность нижних легочных полей по заднеподмышечным линиям — 8 см. Дыхание везикулярное с небольшим бронхиальным оттенком. В нижних отделах легких на фоне более жесткого и слегка ослабленного дыхания незначительные влажные хрипы в небольшом количестве, исчезающие при покашливании. Границы относительной сердечной тупости расширены в поперечнике: правая — на 1—2 см вправо от правого края грудины, левая — на 2 см влево от срединно-ключичной линии. Тоны сердца чистые, акцент II тона над аортой. АД 160/120—130 мм рт. ст. Пульс 74 удара в минуту, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, край острый.

Результаты дополнительного обследования следующие. Анализ крови: эр. $5,1 \cdot 10^{12}/л$, Нб 156 г/л, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 8 мм/ч, гематокрит 50%. Газы артериальной крови: рН 7,39, P_{CO_2} 42,4 мм рт. ст., P_{O_2} 81,5 мм рт. ст., HCO_3 25,9 ммоль/л. ЭКГ: ритм синусовый 76 в 1 минуту. Нагрузка на левое предсердие. Признаки гипертрофии левого желудочка с диффузными изменениями его миокарда. На ЭхоКГ размер полостей: аорта 4,3 см, левое предсердие 4,7 см, левый желудочек — КДР 6,1 см, КСР 4,4 см, правый желудочек 3,4 см. Фракция выброса — 46%. Толщина

Таблица 3

Показатели нарушения дыхания во время N — REM-сна

Показатель	В положении на боку			В положении на спине		
	Обструктивные	Смешанные	Центральные	Обструктивные	Смешанные	Центральные
% от общего количества апноэ	5	20	15	31	14	5
Количество	22	98	74	150	67	23
Индекс апноэ	4,0	17,7	13,4	27,1	12,1	4,2
Средняя продолжительность, с	26	32	28	27	33	30
Min — max длительность, с	10—38	18—49	10—39	13—53	19—50	17—48
Min значение SpO_2 , %	60	48	56	47	49	63
Min значение ЧСС, в 1 мин	62	55	56	32	33	32

Таблица 4

Показатели нарушения дыхания во время REM-сна

Показатель	В положении на боку			В положении на спине		
	Обструктивные	Смешанные	Центральные	Обструктивные	Смешанные	Центральные
% от общего количества апноэ	1	1	2	2	2	0,6
Количество апноэ	6	5	10	12	11	3
Индекс апноэ	4,5	3,8	7,5	9,0	8,3	2,3
Средняя продолжительность, с	32	41	28	43	38	36
Min — max длительность, с	22—54	37—45	10—57	35—54	25—53	26—48
Min значение SpO_2 , %	49	41	43	40	40	44
Min значение ЧСС в 1 мин	65	56	57	55	61	78
Количество гиппноэ	1	1	—	—	—	—
Средняя продолжительность, с	26	12	—	—	—	—
Min значение SpO_2 , %	40	56	—	—	—	—

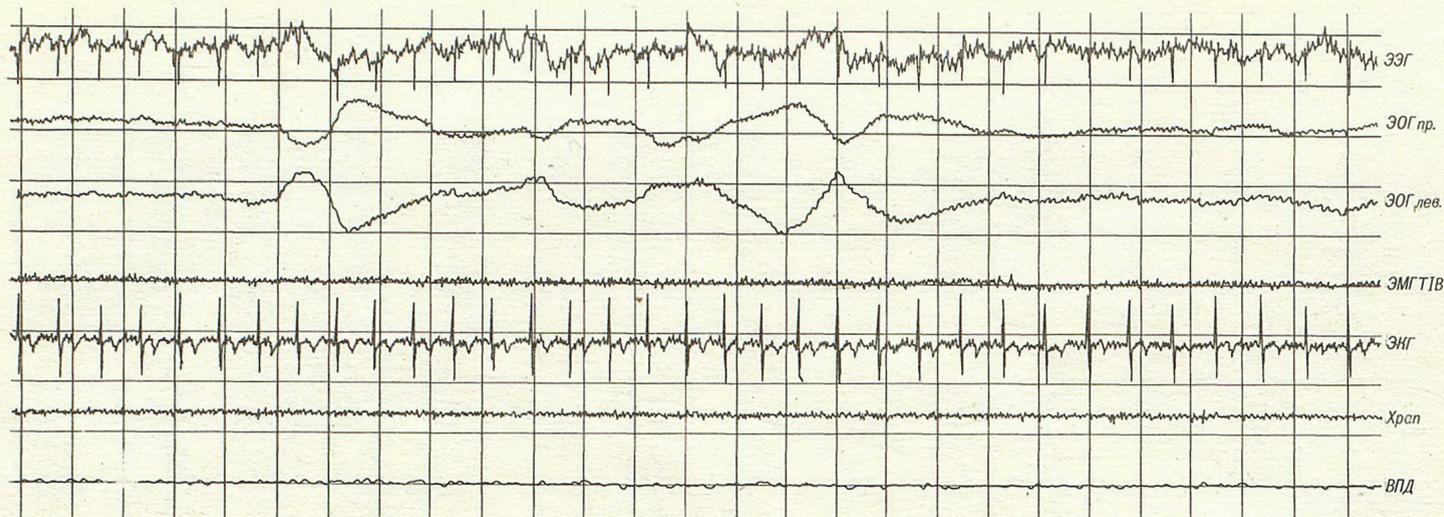


Рис. 1. Фрагмент записи, представляющий 30-секундную эпоху из первого эпизода REM-сна

миокарда: межжелудочковая перегородка 1,4 см, задняя стенка 1,3 см. Заключение: сочетанная гипертрофия обоих желудочков с умеренной дилатацией их полостей. Признаки легочной гипертензии. Умеренное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. Основные показатели функции внешнего дыхания, полученные при обследовании больного по программам: спирография, кривая объем — поток, бодиплетизмография на приборе Transmural Body Box ("Sensor Medics", США) представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в таблице данных, значительных нарушений функции внешнего дыхания не выявлено. Следует, однако, отметить, что в наибольшей степени от должной величины отклонялись показатели, отражающие проходимость верхних дыхательных путей и крупных бронхов — МОС₂₅ и СДП.

Наличие повышенной дневной сонливости в сочетании с интенсивным ночным храпом, прерывистым характером ночного дыхания и ожирением явились основанием для проведения больному полисомнографического исследования.

Исследование осуществлялось в специально оборудованной лаборатории сна. Для приема и обработки биофизиологи-

ческих сигналов использовался Dynograph Recorder R711 ("Sensor Medics", США), оснащенный компьютерной системой IBM PS/2—70. Регистрация информации осуществлялась на бумажную ленту и на оптический лазерный диск в реальном масштабе времени. После ночи адаптации больного к новым условиям и аппаратуре проводилось мониторирование по следующей программе: 1) электроэнцефалография (ЭЭГ); в соответствии с международной системой 10—20 регистрировались отведения: C₃/A₂ и C₄/A₁; 2) электроокулография (ЭОГ) левого и правого глаза; при этом наружный край каждой глазной щели коммутировался с одним из соседних отростков; 3) электромиография (ЭМГ ТГВ); потенциалы регистрировались с *m. musculus tibialis anterior*; 4) воздушный поток дыхания (ВПД); контроль осуществлялся с помощью термистора; 5) грудное и брюшное респираторное мышечное усилие (ГРМУ, БРМУ) контролировалось посредством датчиков давления; 6) храп регистрировался с помощью микрофона, который крепился над вырезкой грудины; 7) электрокардиография, использовались прекардиальные отведения; 8) сатурация артериальной крови кислородом (SaO₂) оценивалась с помощью пульсового оксиметра OxyShuttle ("Sensor Medics")

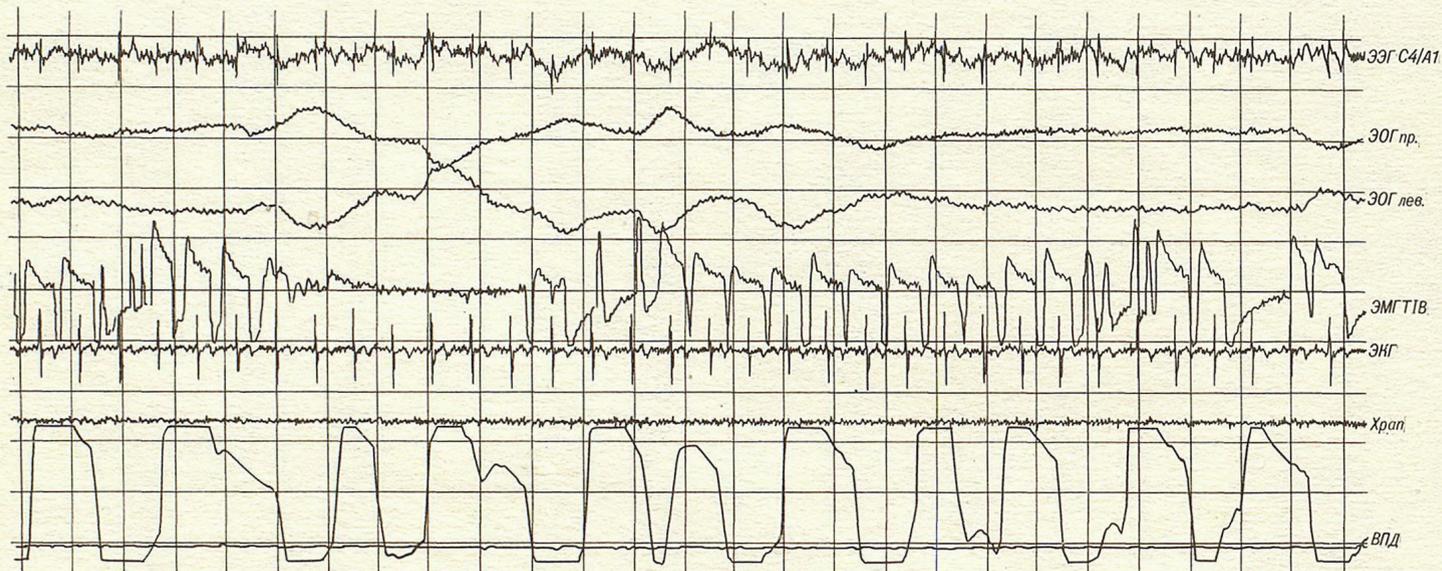


Рис. 2. Фрагмент записи, представляющий 30-секундную эпоху из второго эпизода REM-сна

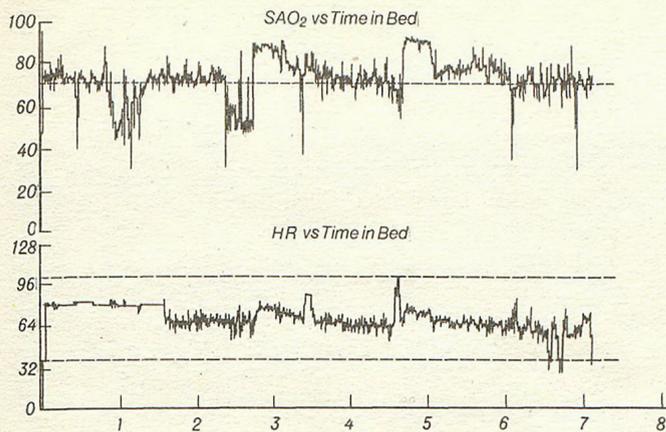


Рис. 3. Динамика изменения сатурации артериальной крови кислородом и частоты сердечных сокращений за период мониторного ночного наблюдения.

HR — частота сердечных сокращений (сокр. в 1 мин), SaO_2 — насыщение артериальной крови кислородом (%).

США) при дигитальном наложении датчика. Анализ накопленной на оптическом лазерном диске информации осуществлялся с помощью программного пакета фирмы "Sensor Medics". Спектральный анализ ЭЭГ с одновременной обработкой данных ЭОГ и ЭМГ использовался для определения стадий сна. Анализ информации по каналам ВПД, ГРМУ, БРМУ и SaO_2 применялся для выявления эпизодов апноэ, гипноэ и их вида (обструктивное, центральное, смешанное). При этом эпизод расценивался как апноэ, если длительность прекращения инспираторного потока была более 10 секунд, а падение SaO_2 более 3%, и как гипноэ, если инспираторный поток снижался на 30% и более при тех же критериях длительности и десатурации. Характер респираторных нарушений определялся в зависимости от дыхательных мышечных усилий: отсутствие их свидетельствовало о центральном, наличие — об обструктивном, а перемежающийся характер — о смешанном а(гипо)пноэ.

Результаты полисомнографического исследования следующие. Общее время мониторного наблюдения сна составило 420 минут (7 часов). Основные показатели, характеризующие ночные нарушения дыхания обследуемого пациента, представлены в табл. 2, а материалы табл. 3 и 4 дают сводные данные о расстройстве дыхания в зависимости от фаз сна.

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте апноэ у пациента. Выявленный индекс апноэ (69,7) существенно превышает верхний предел нормы, определяемый обычно как 5 апноэ за час сна [1]. У больного за период ночного наблюдения были зарегистрированы все виды апноэ, но при этом преобладал обструктивный их характер. Сон пациента, несмотря на проведенную оториноларингологами оперативную коррекцию, сопровождался интенсивным храпом с частыми эпизодами прекращения дыхания. Визуально через окно можно было наблюдать респираторные движения живота и грудной клетки во время ряда эпизодов прекращения дыха-

ния. Индекс апноэ на спине был выше, чем в положении на боку (79,6 и 60,7 соответственно), причем это было обусловлено значительным увеличением количества обструктивных апноэ с одновременным нарастанием их продолжительности и увеличением степени десатурации (см. табл. 3, 4). Полагают, что данные изменения объясняются гравитационными силами, воздействие которых в положении на спине способствует обструкции.

Следует также отметить отсутствие у пациента «классического» увеличения индекса апноэ во время REM-сна. В период быстрого сна индекс апноэ был в 2,2 раза ниже, чем во время N-REM-сна. Это, вероятно, обусловлено неоднородностью REM-сна у обследованного больного, что иллюстрирует фрагменты записи на рис. 1 и 2.

Представлены две 30-секундные эпохи из двух различных эпизодов быстрого сна. На рис. 1 при наличии характерной ЭЭГ, быстрых противофазных движений глазных яблок и мышечной атонии виден фрагмент эпизода апноэ с отсутствием регистрации воздушного потока дыхания. На рис. 2 эпоха REM-сна сопровождается периодическими всплесками электромиографической активности, что сочетается с достаточно регулярным глубоким дыханием (канал ВПД).

Динамика изменений SaO_2 и частоты сердечных сокращений за период мониторного наблюдения сна пациента представлена на рис. 3.

В период бодрствования сатурация артериальной крови кислородом соответствовала у пациента 95%, тогда как за период сна колебалась от 91 до 28%, со средним значением 72%. Общее время сна при сатурации ниже 70% составило 131 минуту, при сатурации ниже 60% — 35 минут, а при сатурации ниже 50% — 15 минут. Общий индекс десатурации (частота снижения $\text{SaO}_2 \geq 5\%$ за 1 час сна) был равен 64,1, а индексы десатурации за время REM-сна и N-REM-сна составили 32,3 и 73,3 соответственно.

Частота сердечных сокращений за период мониторирования колебалась преимущественно от 60 до 79 в минуту. Брадикардия с ритмом ниже 60 сокращений была зарегистрирована в 38 эпохах (19 мин), а тахикардия с ритмом выше 100 только в 2 эпохах (1 мин). За время сна было выявлено также 13 предсердных экстрасистол.

Гистограмма сна пациента представлена на рис. 4. Видно, что практически на протяжении всего периода полисомнографического исследования у больного наблюдался поверхностный сон с переходом из 1-й во 2-ю стадию. При этом общее время пребывания пациента в 1-й стадии сна составило 217 минут (51%), во 2-й — 116 минут (27%), тогда как глубокий сон был представлен 3-й стадией только в течение 1 минуты. За время исследования было выявлено также 3 эпизода REM-сна общей продолжительностью 80 минут (19%). Кроме того, были зарегистрированы один эпизод 2-минутного пробуждения и периоды двигательной активности, возникавшие во вторую половину ночи, с суммарной длительностью 8 минут.

Таким образом, на основании полисомнографического исследования было достоверно подтверждено наличие у пациента синдрома апноэ во время ночного сна и дана его качественная и количественная оценка. У больного преобладал обструктивный характер апноэ, однако было выявлено достаточно большое количество центральных апноэ и промежуточных форм — смешанных апноэ. Это, вероятно, косвенно свидетельствует о длительном характере течения заболевания, отражает его клиническую выраженность, имеет прогностическую значимость и, по-видимому, является результатом включения различных патогенетических механизмов.

Возвращаясь к клинической симптоматике, следует напомнить, что ночные головные боли у больных с апноэ во время ночного сна связывают с вазодилатацией церебральных сосудов в ответ на гиперкапнию [2]. Ночную изжогу объясняют эзофагеальным рефлюксом, возникающим за счет повышения давления в желудке во время обструктивного апноэ. Жалобы пациентов на бессонницу обычно связаны с пробуждениями во время эпизо-

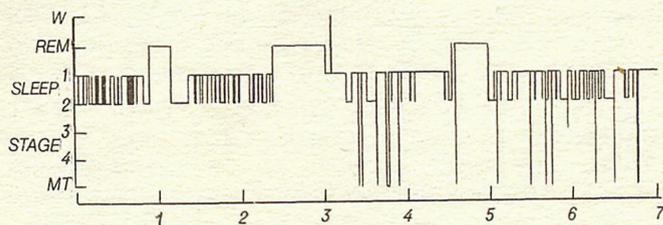


Рис. 4. Гистограмма ночного сна.

W — бодрствование. REM — быстрый сон. 1, 2, 3, 4 — стадии сна. MT — движения во время сна.

дов апноэ, а отсутствие утренней бодрости определяется поверхностным характером сна. Гемодинамические сдвиги с развитием легочной и системной артериальной гипертензии во время ночных апноэ объясняют падением сатурации артериальной крови и воздействием внутригрудного давления при повторных маневрах Мюллера в периоды обструкции верхних дыхательных путей, однако механизмы стабилизации гипертензии в течение дня остаются невыясненными [1].

Практический интерес представленного клинического случая, кроме диагностики у больного большого количества всех видов апноэ, определяется также тем, что данный пример иллюстрирует отмечаемую в ряде случаев недостаточную клиническую эффективность корригирующих обструкцию оперативных вмешательств. Кроме того, практикующим врачом, малознакомым с подобной патологией, данный пациент может быть расценен как страдающий гипертонической болезнью с явлениями энцефалопатии и ожире-

нием, если не будет проведен прицельный опрос, исходя из жалоб на избыточную дневную сонливость и интенсивный ночной храп. Такая ошибка не позволила бы выбрать адекватную тактику ведения больного, так как для рассматриваемого пациента наиболее целесообразна постоянная назальная вентиляция с положительным давлением.

В заключение следует подчеркнуть, что создание в стране сети хорошо оснащенных лабораторий сна является насущной необходимостью, так как статистические данные свидетельствуют о широком распространении заболеваний, сопровождающихся нарушением ночного сна, что требует его изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Guilleminault C.* // Principles and Practice of Sleep Medicine.— Philadelphia: Saunders, 1989.— P. 552—558.
2. *Kryger M. H.* // Ibid.— P. 584—590.

Поступила 10.10.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.24-003.669-06:616.24-002.5]-07

*С. И. Овчаренко, Л. К. Романова, Н. В. Петухова, Т. Б. Младковская,
Ю. Б. Тузикова, В. В. Филиппов*

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГЕМОСИДЕРОЗА В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней № 1 1-го лечебного факультета (зав.— проф. В. И. Маколкин ММА им. И. М. Сеченова; лаборатория пульмонологии (зав.— проф. Л. К. Романова) НИИ морфологии человека АМН РФ

Идиопатический гемосидероз легких (ИГЛ) относится к довольно редким заболеваниям органов дыхания. Однако в последнее время его частота среди диссеминированных легочных процессов возрастает [2]. Впервые ИГЛ был описан подробно Seelen в 1931 году [7]. Заболевание встречается как у детей обоего пола, так и у взрослых, преимущественно у мужчин [7].

До настоящего времени этиология ИГЛ точно не установлена. Ряд исследователей придает решающее значение наследственной неполноценности капилляров легких [4]. Высказываются также предположения об аутоиммунной природе заболевания, при котором легкое является органом-мишенью [6]. В результате нарушения целостности стенки капилляров появляются многочисленные диффузные локальные кровоизлияния в альвеолы, где накапливаются альвеолярные макрофаги, фагоцитирующие гемосидерин. Повторные внутрилегочные кровоизлияния приводят к развитию интерстициального фиброза, сопровождающегося облитерацией многих кровеносных капилляров. Исходом процесса является легочная гипертензия и формирование легочного сердца [3, 7].

В клинической картине ведущими жалобами больных являются: одышка, кровохарканье, реже — легочные кровотечения, рвота с кровью. Течение заболевания волнообразное, с периодическими подъемами температуры, слабостью, повышением СОЭ, развитием гипохромной анемии [2, 7]. Нередко отмечается спленомегалия [2]. Обострение заболевания может сопровождаться параспецифическими реакциями, проявляющимися артралгиями, кожными геморрагиями, локальными отеками [2, 3]. Такая пестрая клиническая картина значительно затрудняет диагностику ИГЛ, тем более что кровохарканье наблюдается при самой разнообразной легочной патологии. С учетом вышеизложенного в диагностике ИГЛ большое значение придается комплексной оценке клинических проявлений болезни и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования. Среди признаков ИГЛ выделяют: а) гипохромную анемию с пойкило-, ретикуло- и анизоцитозом; б) наличие в мокроте большого количества гемосидерофагов; в) особенности рентгеновской картины, которая претерпевает стадийное развитие — от обычного понижения прозрачности ле-

гочных полей до обширных затемнений с последующим формированием пневмофиброза. Из лабораторных методов исследования существенное значение в диагностике ИГЛ придается анализу жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), так как обнаружение в ней значительного числа гемосидерофагов при отсутствии других причин, приводящих к их появлению, делает диагноз ИГЛ достоверным.

При своевременной постановке диагноза и адекватном лечении кортикостероидами продолжительность жизни больных колеблется от 3—5 до 10—12 лет [5]. Наиболее частая причина смерти — профузное легочное кровотечение [2].

Диагностика ИГЛ существенно затрудняется, если на его фоне развивается туберкулез легких, который встречается при ИГЛ, по данным М. М. Ильковича и др. [3], с частотой 1:4. Примером трудности диагностики ИГЛ может служить следующее клиническое наблюдение.

Больной Б., 28 лет, инвалид II группы поступил в факультетскую терапевтическую клинику 12.02.87 г. с направительным диагнозом болезнь Гоше. Предъявлял жалобы на слабость, периодические подъемы температуры до фебрильных цифр, возникновение локальных отеков в различных частях тела, кашель с мокротой, периодически — кровохарканье. Пациент отмечает кашель около 10 лет, связывал его с табакокурением и вниманием на него не обращал. Считает себя больным с 1982 г. (до этого времени, по мнению пациента, он был совершенно здоров), когда без видимой причины стала повышаться температура до фебрильных цифр, локальные отеки в разных местах, геморрагии на коже, проходившие самостоятельно без лечения. В это время в анализах крови выявлялось снижение гемоглобина (цифры больной не помнит); при обследовании в 1983 г. гемоглобин — 110 г/л. С 1984 г. больной был неоднократно госпитализирован в разные стационары, где ему ставились следующие диагнозы: бактериальный эндокардит, аллергический васкулит (узелковый периартериит?), полимиозит, по поводу которого в 1984 г. проводилось лечение преднизолоном (дозы неизвестны); эффекта от проводимой терапии больной не отмечал, в связи с чем гормоны были отменены. В это же время в анализах крови отмечено увеличение СОЭ до 34 мм/ч, выраженная анемия (гемоглобин — 85 г/л). В 1985 г. впервые обнаружено увеличение селезенки; больной стал замечать примесь крови в мокроте. Самоочувствие продолжало ухудшаться: нарастала слабость, температура поднималась до 38—40 °С, чаще возникали отеки, геморрагии на различных участках кожи. Был переведен на II гр. инвалидности. Ввиду прогрессирующего ухудшения состояния и неясности диагноза больной был направлен в клинику.

При поступлении состояние средней тяжести. Пациент пониженного питания (рост 181 см, вес 60 кг). Кожные покровы бледные, с желтушным оттенком, на коже голени следы единичных «отцветших» геморрагий 3—5 мм в диаметре. Отеков нет. Пальпируются все группы лимфоузлов (включая кубитальные), плотные безболезненные, размером с горошину. Мышечная система не изменена (!). Кости и суставы без патологии. В легких дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы. ЧД — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов и акцентов нет. Пульс 74 уд. в мин, ритмичный. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень в размерах не увеличена, на 2 см выступает из-под края реберной дуги (опущена). Селезенка увеличена (размеры 17×8 см), нижний ее полюс определяется на 4 см ниже края реберной дуги, умеренно болезненный при пальпации.

Учитывая неясный диагноз, больному проводилось тщательное лабораторно-инструментальное обследование, позволившее выявить следующие изменения. В крови — гипохромная анемия (Hb 68 г/л, эр. $3,1 \cdot 10^{12}/л$, цветн. пок. 0,65), ретикулоцитоз

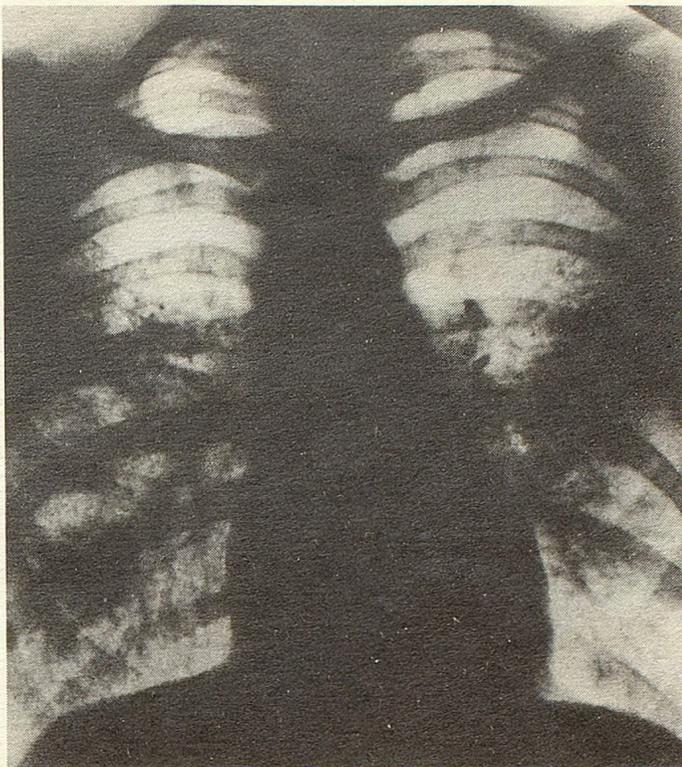


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больного Б. при первом поступлении.

Двустороннее диффузное диссеминированное поражение легких, локализованное преимущественно в средних отделах (по сетчато-узловатому типу)

19 %; железо сыворотки — 63 г %, ОЖСС 339 г %, процент насыщения трансферрина железом 18,5 %, реакция Кумбса отрицательная. Отмечалось увеличение СОЭ до 50 мм/ч при нормальном количестве лейкоцитов ($7 \cdot 10^9/л$) и неизменной лейкоцитарной формуле. Титры антител к стрептококку, реакция Ваалера—Розе, латекс-тест отрицательные, СРБ ++. Осадочные пробы (тимоловая, формоловая) не изменены. Гистиоциты в крови (из мочки уха) не найдены. Реакция Вассермана отрицательная. АНФ отсутствует. Не изменено количество тромбоцитов ($218 \cdot 10^9/л$). Протромбиновый индекс нормальный — 103 %. По данным коагулограммы отмечена небольшая активация как процесса свертывания крови, так и умеренная активация фибринолиза. Содержание белка и альбуминов нормальное, но при электрофорезе выявлена умеренная диспротеинемия (α_2 -глобулины 14 %; γ -глобулины 25 %). При иммунофорезе отмечено повышение IgA до 525 %. Австралийский антиген и альфа-фетопротеин не обнаружены. Общий билирубин 0,8 мг %, АСТ 6 МЕ, АЛТ 5 МЕ, КФК 30 мг, т. е. в пределах нормы. Имеется снижение холестерина до 80 мг % и небольшое увеличение ЛДГ — 315 мг/мл.

В анализе мочи белок от следов до 0,7 ‰ при неизменном мочевом осадке. Реакция кала на скрытую кровь отрицательная. При цитологическом исследовании мокроты: лейкоциты (нейтрофилы) до 100 в поле зрения, эритроциты до 10 в поле зрения; ВК и эластические волокна не обнаружены. ЭКГ в пределах нормы. При эхокардиографическом исследовании изменений со стороны клапанного аппарата нет, вегетации не определяются, отмечается умеренное расширение полости левого желудочка.

При ультразвуковом исследовании брюшной полости отмечалась увеличенная селезенка с ровными контурами, размером 150×75 мм, с диффузной мелкоочаговостью паренхимы. Печень в размерах не увеличена, имела ровные контуры, диффузную мелкоочаговую эхогенность; желчный пузырь без отклонений от нормы, конкрементов нет. Поджелудочная железа не изменена,

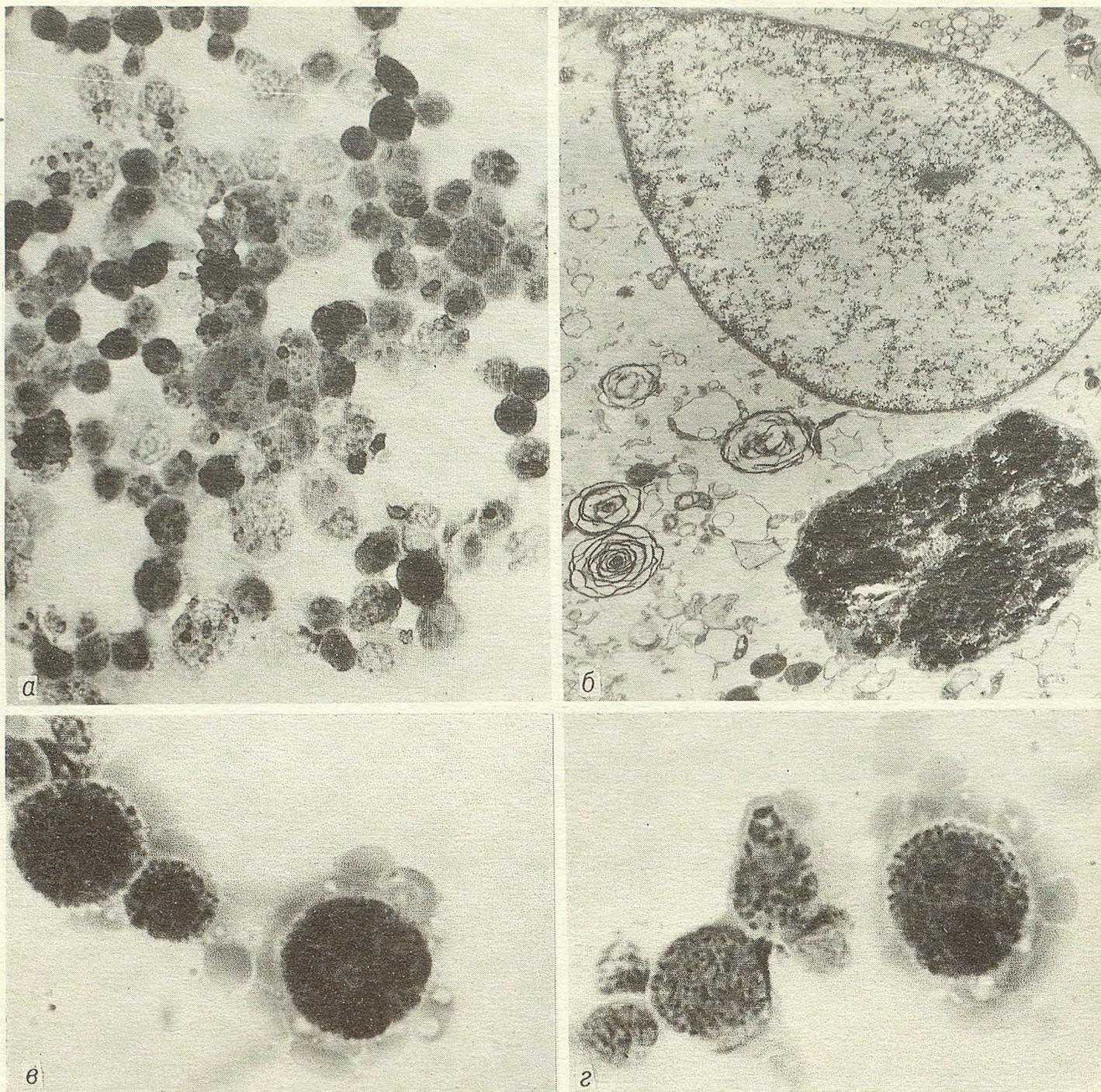


Рис. 2. Клетки субсегментарного бронхоальвеолярного смыва больного Б.

а — среди альвеолярных макрофагов преобладают сидерофаги. Ув. $\times 1200$; *б* — в цитоплазме альвеолярного макрофага имеется крупное включение, содержащее железо. Ув. $\times 13\ 100$; *в, г* — образование аутолизосом — альвеолярных макрофагов с эритроцитами Ув. $\times 3200$. Окраска по Романовскому — Гимзе

нормальной экзогенности. При скintiграфии печени включение радиофармпрепарата диффузное, по среднеочаговому типу; селезенка длиной 17 см активно накапливает индикатор.

В процессе диагностического поиска сразу был отвергнут диагноз полимиозита, т. к. у пациента не выявлен характерный кожно-мышечный синдром, был нормальный уровень КФК и отсутствовало прогрессирование заболевания без адекватной кортикостероидной терапии. Не подтвердился и ставившийся ранее диагноз инфекционного эндокардита (сохранен клапан-

ный аппарат сердца, нет вегетаций, а без лечения антибиотиками не прогрессировала сердечная недостаточность).

В круг диагностического поиска были включены лимфо- и миелопролиферативные заболевания, для верификации которых больному провели стерильную пункцию и пункцию селезенки. Данные морфологического исследования пунктатов позволили отвергнуть предполагавшиеся заболевания, а также болезнь Гоше (диагноз направившего лечебного учреждения).

Особого внимания заслуживала интерпретация рентгено-

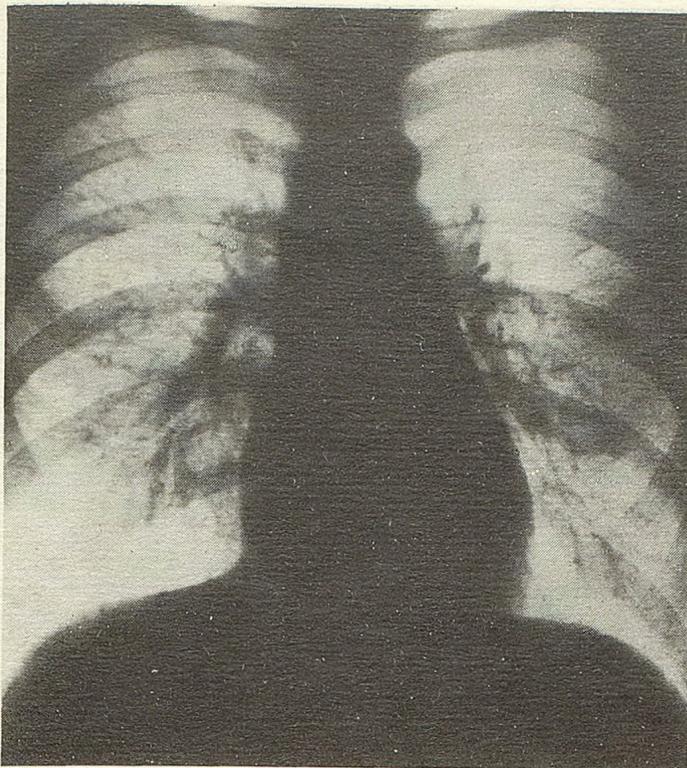


Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки того же больного после курса специфической терапии.

Диффузный интерстициальный мелкоочаговый фиброз в базальных и средних отделах легких.

графической картины органов дыхания (рис. 1), где выявлено двустороннее диффузное диссеминированное поражение легких по сетчато-узловому типу, локализованное преимущественно в средних отделах; верхушки легких не изменены. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены; плевральная реакция отсутствует. Для уточнения характера поражения органов дыхания больному провели диагностическую бронхоскопию, во время которой, помимо визуальной оценки состояния бронхов, был проведен субсегментарный БАЛ. Исследование проводилось под местной анестезией лидокаином во время трансназальной бронхофиброскопии с использованием бронхофиброскопа ВГ—В₃R «Олимпас» (Япония) по методике В. А. Герасина [1]. После промывания бронхов и введения в VI справа 100 мл стерильного подогретого (37 °С) изотонического раствора хлорида натрия было получено 40 мл мутноватого розового смыва, что указывало на примесь крови. Смыв фильтровали через 4 слоя стерильной марли и помещали в силиконизированную посуду на холоде (+4 °С).

При цитологическом исследовании бронхоальвеолярного смыва (БАС), которое проводилось в лаборатории пульмонологии НИИ морфологии человека АМН СССР, выявлено значительное увеличение числа клеток в 1 мл смыва ($0,77 \cdot 10^6$), преобладание альвеолярных макрофагов (АМ), относительное содержание которых составляло 80,1 %. В цитоплазме почти всех АМ имелись полиморфные включения коричнево-бурого цвета; в 100 % АМ — положительная реакция Перлса на железо (рис. 2). Наряду с этим наблюдалось относительное увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов (4,7 %) и лимфоцитов (14,8 %). Встречались единичные тучные и эпителиоидные клетки, а также сравнительно большое число многоядерных АМ типа клеток инородного тела. Выявлено ауторозеткообразование: АМ с эритроцитами и адгезия единичных лимфоцитов к АМ. Слабо выраженные лимфоцитоз и нейтрофилия БАС указывали на малую активность воспалительного процесса.

Дифференциальную диагностику с учетом полученных дан-

ных следовало проводить между туберкулезом, саркоидозом и первичным гемосидерозом. При изучении жидкости БАЛ в ВНИИ туберкулеза МЗ СССР были обнаружены (единичные в препарате) БК методом люминисцентной микроскопии. Проведенная реакция Манту с 2 ТЕ также дала положительный результат (папула $1,2 \times 2$ см).

Фтизиатрами был поставлен диагноз инфильтративного туберкулеза легких в фазе распада (ВК+) и обсеменения (диссеминации).

Отмечавшиеся в начальном периоде заболевания параспецифические реакции (лихорадочный синдром, кожные проявления, анемия) можно было объяснить наличием туберкулезной интоксикации. Появление гемосидерофагов в БАС могло быть связано с внутриальвеолярными кровоизлияниями при туберкулезе легких. В связи с вышеизложенным больному был назначен курс противотуберкулезной терапии, включавшей рифампицин по 600 мг и изониазид по 0,3 г 2 раза в сутки. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение противотуберкулезного диспансера по месту жительства с рекомендацией повторной госпитализации в клинику после завершения курса специфической терапии. Необходимость повторной госпитализации объяснялась тем, что не исключалась возможность сочетания двух заболеваний: туберкулеза и ИГЛ.

Вторично большой госпитализирован в клинику 24.01.90 г. с жалобами на усиление кашля, кровохарканье (прожилки крови в мокроте), проходящие боли в суставах, учащение локальных отеков, слабость, субфебрильную температуру. Из анамнеза известно, что после выписки в течение нескольких месяцев лечился в противотуберкулезном стационаре, чувствовал себя хорошо, однако с конца 1989 г. стали появляться вышеперечисленные симптомы.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, прибавил в весе 7 кг. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Склеры субъиктеричны. Лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком; дыхание жесткое, в нижних отделах рассеянные сухие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 82 уд. в мин. АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см (опущена). Селезенка увеличена: размеры ее 16×7 см.

При лабораторно-инструментальном обследовании обращала на себя внимание анемия Hb 90 г/л, эр. $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, цветной показатель 0,81, анизоцитоз и анизохромия эритроцитов, снижение свороточного железа до 48 %, ОЖСС 390 %. Оставалась ускоренной СОЭ (30 мм/ч) при нормальном числе лейкоцитов ($7,6 \cdot 10^9$ /л) и неизменной лейкоцитарной формуле. Выявлена тромбоцитопения — $144 \cdot 10^9$ /л. В анализах мокроты лейкоциты до 60 в п/зр., гемосидерофаги, эритроциты. При повторных исследованиях мокроты БК не обнаружены.

При рентгенографическом исследовании в базальных и средних отделах обоих легких обнаружен диффузный интерстициальный мелкоочаговый фиброз, усилен перибронхиальный компонент, корни структурны (рис. 3).

Больному вновь была проведена бронхоскопия и выполнен БАЛ. При бронхоскопии в трахее обнаружены сгустки свернувшейся крови и кровянистый секрет при отсутствии контактной кровоточивости. Субсегментарный БАС был темно-красного цвета, что свидетельствовало о большом количестве примеси крови. В эндопульмональной цитогамме 99,6 % составляли макрофаги — моноциты, 0,4 % — лимфоциты, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты отсутствовали. В 99 % альвеолярных макрофагов положительная реакция Перлса на железо. Значительное абсолютное увеличение АМ с преобладанием гемосидерофагов в БАС в сочетании с клинической картиной делало несомненным диагноз идиопатического гемосидероза легких. В связи с верификацией диагноза ИГЛ пациенту назначили адекватную гормональную терапию: метипред по 16 мг в сутки под прикрытием туберкулостатических препаратов. За короткий срок лечения отмечена положительная динамика: практически перестал беспокоить кашель, исчезло кровохарканье, нормализовалась температура тела, СОЭ снизилась до 6 мм/ч, Hb повысился до 140 г/л, эритроциты — до $5 \cdot 10^{12}$ /л. Больной выписался домой в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать прием кортикостероидов в поддерживающей дозе.

Таким образом, особенностью данного наблюдения является сочетание идиопатического гемосидероза и туберкулеза легких, верифицированных с помощью комплексного анализа клинических данных и результатов цитологического исследования клеток субсегментарного бронхоальвеолярного смыва. Образование розеток АМ с эритроцитами в БАС может служить одним из диагностических признаков проявления внутрилегочных аутоиммунных реакций при идиопатическом гемосидерозе легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В. А., Журавлев А. В., Паламарчук Г. Ф., Новикова Л. Н. // Тер. арх.— 1985.— № 3.— С. 99—102.
2. Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н. В. Путьова.— М.: Медицина, 1984.— С. 172—179.

3. Илькович М. М., Васильчук И. В., Двораковская И. В., Левашев Ю. Н. // Пробл. туб.— 1981.— № 8.— С. 22—24.
4. Рехман Б. О., Андреев М. Д., Кованькова В. Я. // Клини. мед.— 1975.— № 4.— С. 118—122.
5. Стейндер Б. // Там же.— 1980.— № 10.— С. 91—94.
6. Carnelli J., Zurio M. G., Giretto P., Auriti L. // Minerva pediat.— 1980.— Vol. 32, N 14.— P. 863—874.
7. Spencer H. Pathology of the Lung.— 3-rd Ed.— New York, 1977.— Vol. 2.— P. 754—759.

Поступила 25.05.91

THE PROBLEMS WITH THE DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC HEMOSIDEROSIS ACCOMPANYING PULMONARY TUBERCULOSIS

S. I. Ovtcharenko, L. K. Romanova, N. V. Petuchova, T. B. Mladkovskaya, Yu. B. Tuzikova, V. V. Filippov

SUMMARY. The article demonstrates the problems with the diagnosis of idiopathic hemosiderosis accompanying pulmonary tuberculosis and the role of the studies of bronchial lavage in verifying the diagnosis.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616-003.826-055.5/7-06:616.24

П. А. Болотов, А. Е. Сиваков, В. Ю. Васильев, Г. В. Евгущенко

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ БОЛЕЗНИ НИМАНА—ПИКА

Центральный НИИ туберкулеза Минздрава РФ, Москва

Болезнь Нимана—Пика — наследственно обусловленное заболевание, сопровождающееся накоплением в ганглиозных клетках ЦНС, клетках макрофагально-гистиоцитарной системы и внутренних органах сфингомиелина и вторично холестерина [1, 5]. Эта болезнь является истинным тезауризмозом из группы липидозов, связана с недостаточностью сфингомиелиназы и лизосомальных гидролаз, наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3, 4]. Классификация болезни Нимана—Пика в свете последних биохимических и клинических представлений подвергается переработке. Выделяют четыре типа болезни [1, 5]. А-тип (классический) — при котором у детей 1-го года жизни откладываются продукты обмена сфингомиелиновых липидов во внутренних органах и развивается тяжелая дегенерация ЦНС. В-тип — протекающий с тяжелым поражением внутренних органов у детей грудного возраста. Характерны наличие «пенистых клеток» в костном мозге и выраженная недостаточность сфингомиелиназы. С-тип — также характерный для детского возраста, однако в этих случаях поражение внутренних органов не выражено, а степень изменений ЦНС варьирует. Особый интерес для клиники внутренних болезней представляет D-тип болезни Нимана—Пика, проявляющийся в разные периоды жизни, активность сфингомиелиназы в этих случаях остается в пределах нормальных значений или незначительно снижена. Накопление сфинголипидов может отмечаться изолированно в отдель-

ных органах и тканях, а неврологическая симптоматика часто отсутствует [1, 6].

Диагностика «взрослого» типа болезни Нимана—Пика возможна лишь на основании морфологических исследований биоптатов. Патогномичным симптомом болезни является наличие больших, нагруженных липидами пенистых гистиоцитов, характерных для всех сфингомиелиновых липидозов. Эти клетки при болезни Нимана—Пика имеют характерную морфологию, отличаются от клеток Гоше и напоминают пенистые клетки при G_{mi}-ганглиозидозе [3, 5].

Сообщений о преимущественно легочной локализации процесса в доступной литературе мы не встретили. Приводим наше наблюдение.

Больная А., 31 года, поступила в ЦНИИТ МЗ СССР 22.01.90 г. с жалобами на прогрессирующую одышку при физической нагрузке, сухой кашель, слабость. Считает себя больной с 1986 г., когда появился периодический кашель с небольшим количеством мокроты, медленно нарастающая инспираторная одышка. Лечилась амбулаторно и стационарно по поводу обструктивного бронхита. Диффузные изменения в легких были выявлены при контрольном обследовании в октябре 1989 г. Для уточнения диагноза госпитализирована в диагностическое отделение ЦНИИТ МЗ СССР.

Объективно: телосложение правильное, нормостеник. Кожные покровы розовые, чистые. Периферические лимфоузлы, селезенка пальпаторно не увеличены. Отеков нет. Дыхание через нос свободное. ЧД — 18 в мин. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук легочный. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости не увеличены. Тоны сердца ритмичны, правильного соотношения. ЧСС 84 в мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень

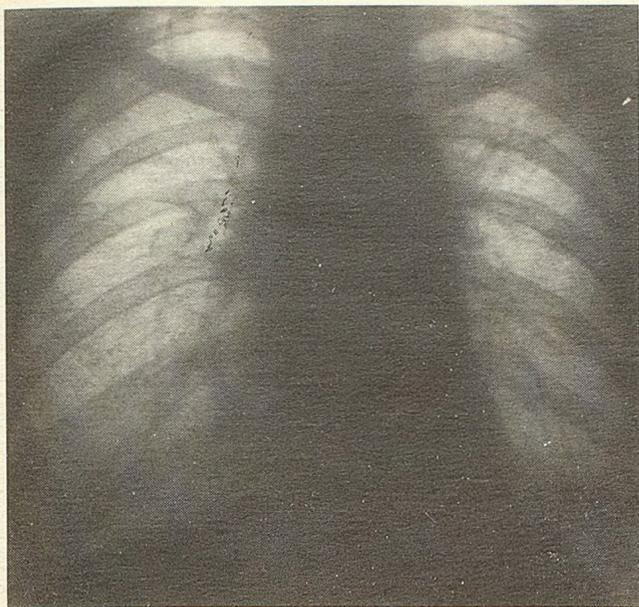


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной А.

у края реберной дуги. Нервно-психический статус без патологических изменений. Общий анализ крови: Нв 123 г/л, эр. $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, цв. пок. 0,9, л. $5,7 \cdot 10^9$ /л, п. 5 %, с. 51 %, э. 7 %, лимф. 32 %, мон. 5 %, СОЭ 13 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологических изменений; реакция Манту с 2 ТЕ — отрицательная. Анализ мокроты: атипические клетки, МБТ — не найдены. При рентгенологическом исследовании: отмечается диффузная деформация и усиление легочного рисунка преимущественно за счет интерстициального компонента. В субплевральных отделах обоих легких имеются рассеянные мелкоочаговые тени полиморфного характера. Корни легких подчеркнуты. Плевральные оболочки диффузно уплотнены, отмечается формирование плевропюльмональных и плевродиафрагмальных сращений. Срединная тень не изменена (рис. 1). Результаты исследования функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ — 1,8 л (50 %); ЖЕЛ — 1,7 л (47 %); ОФВ₁ — 1,7 л (56 %); т. Тиффно 96 %; ПСВ — 5,7 л/с (87 %); МСВ₇₅ — 5,3 л/с

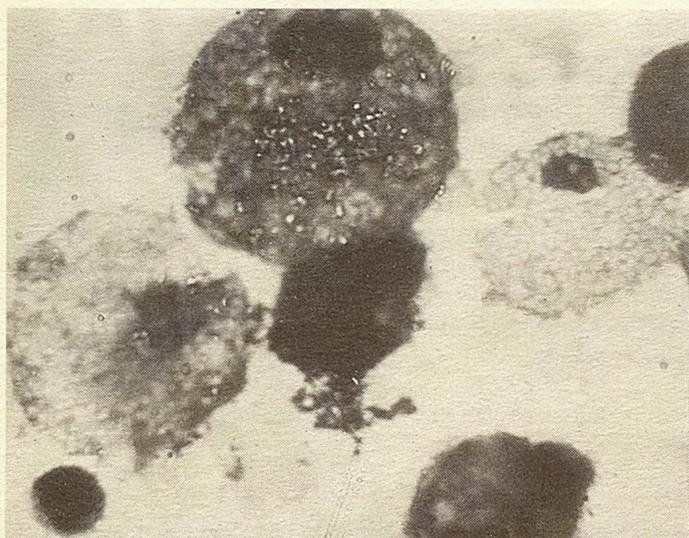


Рис. 2. Цитохимическое исследование осадка БАС больной А.

Альвеолярные макрофаги, нагруженные липидами, с цитоморфологией клеток Нимана — Пика. Окраска суданом III. $\times 860$.

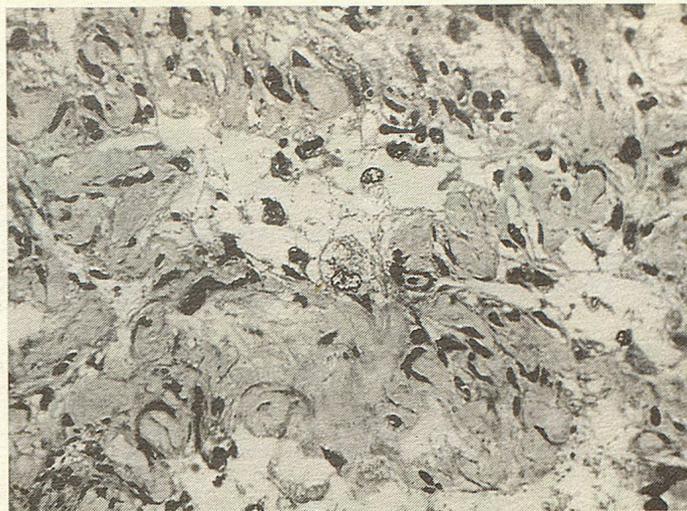


Рис. 3. Микрофото биоптата легкого больной А.

Клетки Нимана — Пика, липидный детрит в альвеолярном пространстве. Разрыхление межальвеолярных перегородок. Полутонкий срез. Окраска метиловым синим. $\times 200$.

(86 %); МСВ₅₀ — 3,5 л/с (71 %); МСВ₂₅ — 1,6 л/с (61 %). Общая плетизмография: R выд. 0,223 Кпа/л/с; R общ. 0,153 Кпа/л/с; ВГО 2,33 л (109 %); ОЕЛ — 3,77 л (69,6 %); ОО — 1,62 л (130,5 %); ОО/ОЕЛ — 181,2 %. Диффузионная способность легких: ДСО (метод уст. состояния) — 0,102 ммоль/с/Кпа (90,3 %); ТСО (метод одиночного вдоха) — 0,102 ммоль/с/Кпа (67 %); ДСО/ТСО 1,0. Газы артериальной крови: рО₂ — 88 мм рт. ст.; рСО₂ — 34 мм рт. ст. Выявлены значительные obstructивные изменения бронхов мелких градаций, умеренное снижение ЖЕЛ, ОЕЛ и удельной диффузионной способности легких. Биохимическое исследование крови патологических отклонений от нормальных значений не выявило. Общий белок 76,0 г/л; альбумины 38,5 г/л; глобулины 37,5 г/л; общий билирубин 9,5 ммоль/л; АсТ 0,16 ммоль/ч·л; АлТ 0,2 мм/ч·л; тимоловая проба 4,9 ед., церулоплазмин 2,7 ммоль/л; С-реактивный белок — отр. Общие липиды 5,4 г/л; бета-липопротеиды 3,6 г/л; холестерин 3,7 г/л. Иммунологическое исследование крови: количество и функциональная активность Т-лимфоцитов в пределах нормальных значений. РБТ с РРД — отсутствует. Количество В-лимфоцитов в норме. Отмечается небольшое увеличение концентрации IgG до 17 г/л; IgM до 1,55 г/л; снижение концентрации IgA до 1,45 г/л. Выявлено повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов до 2,0 мг/мл. При перфузионном сканировании легких с цитратом Ga-67 отмечено незначительное накопление изотопа в прикорневой зоне. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости увеличения печени и селезенки не выявлено.

Комплексное клиническое обследование не позволило уверенно диагностировать характер диффузного поражения легочной ткани. 6.02.90 г. была выполнена диагностическая фиброbronхоскопия под местной анестезией, дополненная бронхоальвеолярным лаважем и чрезбронхиальной биопсией правого легкого.

Результаты лабораторного исследования бронхоальвеолярного смыва (БАС): общее количество клеток $0,31 \cdot 10^6$ /мл, жизнеспособность альвеолярных макрофагов 98 %; эндопульмональная цитограмма: альвеолярные макрофаги — 33 %, лимфоциты — 67 %. В жидкости БАС при микроскопическом исследовании отмечается значительное количество миелиновых зерен, множество кристаллов холестерина. Подавляющее число макрофагов БАС представлено клетками, морфологически сходными с клетками Нимана — Пика (рис. 2). При цитохимическом исследовании более 60 % макрофагов дают положительную реакцию с суданом-4. Содержание свободного сфингомиелина в БАС — 0,07 мг/мл. При цитологическом исследовании

вании мазков отпечатков с биоптатов легкого в них определяется большое количество макрофагов, нагруженных липидами, клеток Нимана—Пика, свободный холестерин. Комплексное морфологическое исследование подтвердило диагноз болезни Нимана—Пика.

Исучен биоптат легкого с применением гистологических, гистохимических методов исследования. Остаток биоптата и осадок БАС изучены на полутонких срезах и методом прицельной электронной микроскопии.

Гистологически в исследованном материале межальвеолярные перегородки разрыхлены, пронизаны нежными волокнистыми структурами, окружающими сосудистые петли. Цитоплазма альвеолярных клеток вакуолизирована. Многие из них слущены в просвет альвеол. Последний заполнен бледно-эозинофильными массами, дающими слабopоложительную ШИК-реакцию и окраску с суданом III. Указанный жироподобный детрит содержит большое количество макрофагов (рис. 3). Последние содержат липидные включения, состоящие преимущественно из холестеринэстеров, и гранулы, окрашивающиеся суданом IV. Многие из них резко увеличены в объеме за счет липидных включений, ядро несколько отнесено к периферии (клетки Нимана—Пика). В детрите часто встречаются скопления эритроцитов, фибрин, кристаллы холестерина, окруженные ги-

гантскими клетками. В отдельных полях зрения выявляется периваскулярный фиброз, который носит очаговый характер со скоплениями лимфомакрофагальных элементов. Вокруг подобных очагов обнаруживаются грубые пучки коллагеновых волокон. Отдельные альвеолы расширены, местами альвеолярная поверхность покрыта жиробелковыми массами по типу «гиалиновых мембран» с выраженной клеточной реакцией. При трансмиссионной электронной микроскопии осадка БАС обнаружены клетки Нимана—Пика. Эти клетки имеют характерную ультраструктуру. В их цитоплазме преобладают осmioфильные пластинчатые тельца различного размера и мелковезикулярные включения диаметром 1—3 мкм с электронно-плотным материалом, большое количество вторичных лизосом (рис. 4).

Представленное наблюдение, исходя из существующих классификаций болезни Нимана—Пика, можно отнести к висцеральному, или D-типу [6]. Особенностью случая является первичное вовлечение в процесс легочной паренхимы. Генетический дефект сфинтомиелиназы и, возможно, других лизосомальных ферментов привел к разобщению нормального метаболического пути сфинголипидов в легких и отложению сфингомиелина, холестерина и холестеринэстеров в межальвеолярном интерстиции, перибронхиальной, периваскулярной соединительной ткани и в альвеолярном пространстве. Указанные патологические процессы нашли выражение в клинической картине заболевания, проявляясь медленно прогрессирующей респираторной недостаточностью, документированной с помощью функциональных тестов. Отмечено снижение емкостных и объемных показателей, удельной диффузионной способности, проходимости бронхов мелких градаций. Рентгенологическое исследование выявило равномерное диффузное поражение легочной паренхимы. Верификация прижизненного диагноза основывается на данных морфологических исследований биоптатов легкого и БАС. Основу гистологических изменений составляют отложение сфинголипидов и продуктов их распада в межклеточном пространстве легочного интерстиция, на альвеолярной поверхности и интрацеллюлярно, преимущественно в альвеолярных клетках II типа и альвеолярных макрофагах. Высокоинформативным диагностическим методом, указывающим на вовлечение в патологический процесс легких при болезни Нимана—Пика, является бронхоальвеолярный лаваж. Он позволяет атравматично получить содержимое дистальных респираторных путей и альвеол [2]. При лабораторном исследовании БАС обнаружены клетки-маркеры заболевания — так называемые клетки Нимана—Пика — альвеолярные макрофаги с характерными цитологическими признаками и специфической ультраструктурой.



Рис. 4. Трансмиссионная электронная микроскопия альвеолярного макрофага БАС больной А.

Гигантские осmioфильные пластинчатые тельца. Ядро с «изрезанными» контурами, маргинация хроматина. $\times 17\ 000$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по педиатрии: болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ / Под ред. Р. Е. Бермана, В. К. Вогана.: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1987.— С. 462—465.
2. Филиппов В. П. // Диагностический бронхоальвеолярный лаваж.— М., 1988.— С. 24—28.

3. Ben Rejeb A., Bouziani A., Ben Kirane M. et al. // Path. Res. Pract.— 1989.— Vol. 185, N 1.— P. 17.
4. Chamlian A., Benkoel L., Payan M. et al. // Ann. Path.— 1989.— Vol. 9, N 2.— P. 132—136.
5. Crocker A. C., Farber S. // Medicine. (Baltimore).— 1958.—

- Vol. 37.— P. 1.
6. Mc Farlane J., Murry L., Braddury K., Cowen P. N. // J. clin. Path.— 1988.— Vol. 41, N 6.— P. 619—622.

Поступила 25.10.91

Обзоры

© Н. И. ГОЛУБ, 1992

УДК 612.017.1.06:613.84

Н. И. Голуб

ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ИММУННУЮ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

НИИ физико-химической медицины МЗ РФ (дир.— академик АМН РФ Ю. М. Лопухин)

Курение табака является одной из наиболее распространенных вредных привычек, которая прочно укоренилась в образе жизни широких слоев населения. Получая удовольствие от курения, люди часто недооценивают или просто игнорируют вред курения. Правительства многих стран мало заинтересованы в сокращении продажи табака в связи с тем, что табачный бизнес приносит существенные доходы в государственный бюджет, да и сама антисигокингвая политика, как свидетельствуют многочисленные факты, не пользуется популярностью у населения [21]. Популяционные исследования, проведенные в СССР в середине 80-х годов, показали, что среди мужчин привычку к курению имеют 35—80 %. Доля курящих женщин составляет около 10 %. Наиболее широко распространено курение среди лиц молодого возраста, особенно среди подростков [21].

Изучение патологических изменений в организме, вызванных воздействием табака, начали проводить с 1950-х годов. В одной из ранних работ английскими авторами был сделан вывод о том, что курение является важным фактором возникновения и развития рака легкого. Сходные результаты были получены позднее в США, Канаде, Японии [5, 9]. В химическом составе табака содержится более 2400 компонентов, многие из которых обладают токсическим, мутагенным и канцерогенным действием, что доказано экспериментами на животных и клиническими наблюдениями [21].

Курение является одним из существенных факторов длительной утраты трудоспособности, предрасполагает к развитию различных опухолевых, сосудистых и респираторных заболеваний. Наиболее частым заболеванием курящих является хронический бронхит. В развитых странах хроническим бронхитом страдают до 10 % населения. Риск развития рака легкого у курящих в 40 раз выше, чем у никогда не куривших. Заядлый курильщик в среднем сокращает 7 лет своей жизни. Каждая выкуренная сигарета оценивается в 5,5 минуты жизни [5]. По данным, приведенным на 7-м Всемирном конгрессе по курению и здоровью в 1990 г., курение явилось причиной смерти около 3 млн. человек, а к 2020 г. предполагается рост смертности от курения до 10 млн. человек в год [6, 22].

Специальные исследования, проводимые в Англии и Уэльсе в 1945—1985 гг., показали, что смертность от рака легкого и хронических обструктивных заболеваний легких имеет связь с курением и тенденцию к ежегодному росту. Изучение влияния пассивного курения показало, что среди детей, матери которых курят, чаще встречается рак легкого, они во много

раз больше болеют пневмонией [23]. Ежедневное употребление даже небольшого количества табака, трех сигарет например, в течение 5 лет приводит к развитию клинически выраженных признаков эмфиземы легких [24].

Специфическое влияние курения на бронхолегочную систему обусловлено тем, что сигаретный дым непосредственно проходит через дыхательные пути, воздействуя на слизистую бронхов. Токсический эффект сигарет зависит от содержания смолы и никотина в сигаретном дыму. В выпускаемых в США сигаретах средние значения уровней смолы и никотина упали соответственно с 38 и 2,7 мг в 1956 г. до 13 и 1 мг в 1980 г. Около 90 % употребляемых в СССР сигарет относятся к категории сортов с высоким выходом смолы (20 мг/сиг.).

Часть компонентов табачного дыма удаляется посредством мукоцилиарного транспорта, часть задерживается в слизистой полости рта, глотки, бронхов. Все курящие кашляют. Риск развития кашля возрастает с ростом числа выкуриваемых сигарет, снижением возраста, в котором человек начал курить, и с увеличением глубины затяжки сигаретным дымом. Было также установлено, что отхождение мокроты по утрам чаще наблюдается у курящих сигареты без фильтра (37,2 %), чем у тех, кто пользуется сигаретами с фильтром (31,9 %).

Сигаретный дым влияет на различные звенья местной защиты легких: мукоцилиарный транспорт, антипротеазную защиту, клеточный и гуморальный иммунитет. Эффект сигаретного дыма на мукоцилиарный транспорт изучался в экспериментах на животных. Сигаретный дым вводился через верхние дыхательные пути, а затем изучались возникшие в них гистологические изменения. Они включали в себя дегенерацию слизистой различной степени, увеличение числа бокаловидных клеток, снижение числа реснитчатых клеток и появление участков сквамозной метаплазии [19]. Морфометрические изменения состояли в увеличении количества секрета в просвете бронха без гистологических данных эмфиземы и обструкции бронхиального дерева. Все эти данные сопоставимы с результатами, полученными позднее при обследовании курящих людей. У молодых курящих воспалительные изменения с дегенерацией слизистой и присутствием слизистых пробок в просвете мелких бронхов являются доказательством бронхолита [19].

Повреждения мукоцилиарного транспорта, вызванные длительным воздействием сигаретного дыма, патогенетически связаны с деструкцией реснитчатого эпителия. Не совсем ясно, является ли избыток слизи в просвете бронхов результатом гиперсекреции или недостаточности ее удаления. Прямое влия-

ние сигаретного дыма на биохимические и реологические свойства секрета не до конца изучено, но гистологические и реологические данные, полученные при изучении бронхиального секрета, подтверждают специфичность изменений у курящих [19].

In vitro воздействие сигаретного дыма вызывало замедление мерцания ресничек или снижение транспорта частиц. В жидкой среде сигаретный дым вызывал остановку движения простейших и мерцания ресничек в биоптатах слизистой бронха человека. Таким эффектом обладает не только дым сигарет, приготовленных из табака, но и дым сигарет, приготовленных из ливьев и травы.

Установлено, что реакция мукоцилиарного транспорта (МЦТ) при воздействии сигаретного дыма имеет двухфазный характер. В первую фазу отмечается стимуляция, во вторую — угнетение. Воздействие дыма 1 сигареты в течение 30 с приводило к значимому снижению скорости МЦТ в течение 15 мин. Возвращение к первоначальному уровню происходило в течение 45 мин. Твердая и газообразная фазы табачного дыма имеют различное влияние на мукоцилиарный клиренс. Удаление части твердой фазы при прохождении через фильтр снижало депрессивный эффект табачного дыма на МЦТ [19]. Изучение таких компонентов газообразной фазы, как цианистая кислота, аммиак, акролеин, формальдегид, двуокись азота, также показало угнетение МЦТ, но в сравнительно меньшей степени, чем при воздействии компонентов твердой фазы. В отношении влияния никотина на МЦТ обнаруживаются противоречивые результаты [19].

Депонирование компонентов твердой фазы в полости рта и глотки снижает повреждающее действие сигаретного дыма. Установлено, что этому процессу подвергаются от 86 до 99 % обеих фаз, за исключением окиси углерода. При задержке дыма в полости рта в течение 2 с абсорбируется 60 % водорастворимых и 20 % нерастворимых в воде компонентов газообразной фазы, 16 % твердой фазы задерживается в глотке [19].

Для косвенной оценки бронхиального клиренса в экспериментах часто пользуются назальным клиренсом. Однако обнаружено, что дым 30 сигарет не оказывал влияния на назальный клиренс, в то же время значительно угнетая бронхиальный клиренс [19]. Исследование МЦТ с использованием новых методов, при которых вводится радиоактивный аэрозоль, показало, что отчетливые повреждения МЦТ возникают уже в течение первого года курения, когда нет никаких клинических проявлений заболевания.

Клиренс в периферических и центральных отделах легких у курящих имеет свои особенности. Раньше возникают повреждения МЦТ в центральных отделах. Нарушение функции МЦТ сохраняется в течение многих лет после прекращения курения, хотя положительные сдвиги наблюдаются через 3 месяца [19].

У большинства курящих обнаруживается эмфизема легких. Опыты, доказывающие роль сигаретного дыма в возникновении эмфиземы, проводились на крысах. Предварительно им вводилась панкреатическая эластаза, затем в легкие вдвухался сигаретный дым с различным содержанием никотина. Через 7 дней проводилось морфологическое исследование. Признаки, патогномичные эмфиземе, были выражены в большей степени при более высоком содержании никотина [4, 10]. Существующие теории связывают развитие эмфиземы с нарушением антипротеазной защиты, в частности с абсолютной и функциональной недостаточностью α_1 -антитрипсина, который ингибирует эластазу нейтрофилов и другие протеазы.

В связи с тем, что в крови курящих наблюдается периферический лейкоцитоз [3], особенное внимание привлекает состояние макрофагов и полиморфноядерных, на которые сигаретный дым оказывает избирательное действие, нарушает метаболические процессы в них. Изобилие гиперактивных макрофагов и полиморфноядерных может быть важным патогенетическим моментом в развитии эмфиземы легких и карциномы бронхов [15].

Сигаретный дым повышает протеазную активность, одновременно ослабляя функциональную активность антипротеазных ферментов [12, 17]. Последующие исследования показали, что инактивация α_1 -антитрипсина связана с высвобождением продуктов перекисного окисления из активированных табачным

дымом легочных нейтрофилов, а также с непосредственным инактивированием α_1 -антитрипсина компонентами табачного дыма. Попытки восстановления антиоксидантной защиты такими средствами, как аскорбиновая кислота, глутатион, эрдо-стерон, показали их способность in vitro предохранять α_1 -антитрипсин от инактивации [12].

Отмечена связь между количеством полиморфноядерных и спирометрическими отклонениями даже при отсутствии других проявлений хронического бронхита курильщика [15]. В плазме курильщиков находят свободные пептидные фрагменты, образовавшиеся в результате разрушения легочной ткани, которое наблюдается при концентрации никотина в диапазоне от 25 до 444 нмоль/мл [19].

Одним из факторов местной защиты является лизоцим. Обнаружено, что его содержание возрастало в лаважной жидкости под влиянием сигаретного дыма.

Этиологическая связь обструктивных заболеваний легких с курением подтверждается многочисленными экспериментами и клиническими наблюдениями. Один из наиболее значимых спирометрических показателей — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) последовательно и неотвратно снижается на протяжении жизни как у курящих, так и у некурящих, но у курящих степень снижения этого показателя значительно больше — 19—36 %, против 14 % у некурящих. При отказе от курения величина ОФВ₁ у бывших курильщиков не восстанавливается до исходной, но степень последующего снижения приближается к естественной возрастной [25].

В патогенезе бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита имеет большое значение повышенная реактивность бронхов, которая отмечается у всех курящих. Имеются единичные данные о том, что повышенная реактивность бронхов имеет связь с дефицитом α_1 -антитрипсина [25]. Влияние курения на реактивность бронхов изучалось с помощью бронхиальной пробы с метахолином. Установлено, что реактивность бронхов курящих не лежит в астматическом диапазоне и не связана с атопическим состоянием, хотя данные есть о том, что определенные компоненты табака могут быть аллергенами. При параллельном изучении реактивности бронхов гистаминовым тестом и кожных проб с обычными аллергенами у курящих отмечались прямые корреляционные связи этих показателей [14].

Более поздними исследованиями установлено, что связь реактивности бронхов с курением меняется с возрастом: наиболее выражена реактивность бронхов и реакции кожной гиперчувствительности у молодых, после 55 лет эта связь не прослеживается. Сочетание повышенной реактивности бронхов и кожной гиперчувствительности у курящих молодого возраста позволяет считать курение predisposing фактором к возникновению бронхиальной астмы [13]. Известно, что реакции кожной гиперчувствительности обеспечиваются присутствием иммуноглобулина Е (IgE) в высоких титрах в плазме крови [2]. У курящих обнаружено несоответствие между повышенным содержанием IgE и реакцией кожной гиперчувствительности. В норме содержание IgE в плазме крови и кожная гиперчувствительность параллельно снижаются в процессе жизни, начиная с 15-летнего возраста. В весенний период у аллергизированных лиц отмечается возрастание кожной гиперчувствительности и концентрации IgE в крови. При исследовании курящих и лиц страдающих атопией, которое проводилось в весеннее время, было отмечено повышение IgE в сочетании с кожной гиперчувствительностью у лиц, страдающих атопией, и отсутствие весеннего подъема IgE у курящих. Поэтому было сделано предположение о различной структуре IgE при атопии и курении [21]. Уровень IgE у курящих имеет связь с полом. Курящие женщины имеют более выраженное повышение IgE [2]. Прекращение курения вызывает снижение IgE сразу же; IgE возрастает в геометрической прогрессии при возобновлении курения. Изучение влияния табачного дыма на иммуноглобулины А, М, G показало снижение содержания их в сыворотке крови [11]. Обсуждается вопрос о возникновении у курящих антител к некоторым компонентам табачного дыма, вероятно, относящихся к группе IgE [2].

Наряду с важным значением иммуноглобулинов, в патогенезе развития ХНЗЛ большую роль играют иммунные комплексы. Показано, что иммунные комплексы, образуемые при

воздействии табачного дыма, могут вести к супрессии иммунного ответа на Т- и В-зависимые антигены, повреждать цитотоксические лимфоциты и естественные киллеры, что также может вносить существенный вклад в нарушение иммунных реакций [7, 11].

Большой интерес представляют данные о влиянии сигаретного дыма на субпопуляции Т- и В-лимфоцитов. В крови курящих повышение числа лимфоцитов коррелирует с числом выкуриваемых сигарет. У мало курящих эта связь не прослеживается [26]. Отмечено селективное подавление сигаретным дымом В-клеточного ответа — дисбаланс в системе иммуноглобулинов (возрастание IgE и снижение иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке курящих). Субпопуляции Т-лимфоцитов также имеют свои особенности у курящих. Так, Т-хелперы имеют тенденцию к росту у молодых курящих, но у длительно курящих отмечается снижение количества этих клеток. Снижение этой субпопуляции приводит к угнетению процессов пролиферации и дифференциации В-клеток, что может быть причиной падения синтеза иммуноглобулинов.

Изучение Т-лимфоцитов с цитотоксической и супрессорной активностью показало возрастание их количества у длительно курящих. Высказывается предположение о том, что возрастание этой субпопуляции имеет связь с инфекционным процессом в бронхиальном дереве и, возможно, с неоплазией, что нередко наблюдается у курящих [27]. Эксперименты показали, что супрессорные клетки и их медиаторы могут нарушать иммунный ответ, с чем может быть связано усиление роста опухоли.

Известно, что при остром стрессе Т-супрессорная активность возрастает, особенно это отмечено при повышенном содержании катехоламинов и в меньшей степени кортикостероидов. Хроническая стимуляция этих медиаторов при курении может приводить к возрастанию Т-супрессорной активности. В пользу этого мнения говорит тот факт, что после прекращения курения происходит быстрое снижение до нормы числа Т-супрессоров [27]. Однако эти данные нуждаются в более детальном изучении.

Участие натуральных киллеров в противоопухолевом иммунитете доказано многими исследованиями. Экспериментами на животных подтверждено, что киллеры убивают циркулирующие опухолевые клетки, возможно предотвращая процесс метастазирования [8]. В крови курящих отмечается неспецифический лейкоцитоз с лимфоцитозом, в то же время количество киллеров в циркулирующем пуле лимфоцитов снижено по сравнению с некурящими. Количественное снижение сочетается со снижением активности натуральных киллеров [8]. Снижение количества киллеров на 25 % отмечалось даже у мало и эпизодически курящих. Этот показатель сохранялся сниженным после прекращения курения в течение многих лет, хотя выявлено некоторое повышение активности киллеров после прекращения курения [13]. Общее число лейкоцитов приходит к среднему показателю некурящих в течение года после прекращения курения.

Токсический эффект сигаретного дыма на натуральные киллеры очевиден, а длительное снижение количества киллеров в периферической крови позволяет предположить наличие в иммунной системе клеток-предшественников с определенными противоопухолевыми агентами, на активность которых влияет сигаретный дым, что впоследствии и отражается на количестве киллеров после прекращения курения. Единичные данные, свидетельствующие о том, что число киллеров приходит к норме минимум через 20 лет после прекращения курения, не совсем достоверны. Таким образом, обнаруженное снижение количества и активности киллеров при курении является одним из патогенетических моментов в возникновении у этой группы лиц карциномы бронха [18].

Сигаретный дым оказывает повреждающее действие на функциональную активность альвеолярных макрофагов, являющихся мощным фактором местной защиты легких [28]. Так, у курящих отмечено снижение выработки альвеолярными макрофагами лейкотриенов и простагландинов, что может способствовать развитию хронического воспалительного процесса в легких [29].

Приведенные выше данные свидетельствуют о глубоких нарушениях в местной защите легких, о наличии иммунодефи-

цитного состояния, причиной которого является токсическое воздействие табачного дыма.

Несмотря на очевидность вреда курения, решение бросить курить принимают немногие. Психологическая тяга к курению обусловлена в большей степени социальными причинами, общественное мнение в нашей стране терпимо относится к курению. Поэтому борьбу с курением и его последствиями необходимо вести с разных позиций: научно обоснованная санитарная пропаганда и доступность занятий спортом, создание новых сортов сигарет с меньшим выходом токсических веществ и диспансерное наблюдение за курящими. При разработке критериев для диспансеризации, кроме спирометрического и рентгенологического, в них необходимо включать и иммунологическое исследование. Представляется возможным разделение курящих по группам риска развития эмфиземы, бронхиальной астмы, обструктивного бронхита и рака легких. Возможно, что именно иммунологические параметры могут способствовать выявлению рака на ранних стадиях.

Санитарная пропаганда среди такого контингента должна быть в некоторой степени оригинальной. Существует мнение, что проведение спирометрии необходимо сделать доступным для самого курящего. Убедиться лично в систематическом ухудшении спирометрических показателей гораздо более психологически значимо для курящего, чем слышать это от врача.

Возможность проведения профилактического лечения курящих с целью снижения степени риска иммунодефицита и повышения антиоксидантной защиты в тканях легких обсуждается в литературе. Эти вопросы нуждаются в дополнительных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck G. I., Doyle C. A., Schachter E. N. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1981.— Vol. 123.— P. 149—155.
2. Burrows B., Halonen M., Barbee R. A. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1981.— Vol. 124.— P. 523—525.
3. Cone J., Lellonch I., Schwartz D. // Lancet.— 1971.— Vol. 2.— P. 632—634.
4. Diamond L., Kimmel E., Lai Yih-Zoong // Amer. Rev. resp. Dis.— 1988.— Vol. 138.— N 5.— P. 1201—1206.
5. Doll R., Hill A. B. // Brit. Med. J.— 1950.— Vol. 2.— P. 739—740.
6. Dunn J. E., Linden G., Brelow L. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1960.— Vol. 50.— P. 1475—1487.
7. Ferson M., Edwards A., Lind A. // Int. J. Cancer.— 1985.— Vol. 56.— P. 2789—2792.
8. Herberman R. B., Ortaldo J. R. // Science.— 1981.— Vol. 214.— P. 24—27.
9. Hirayama T. // Smoking and Health, Proc. of 3-rd World Conference on smoking and health.— 1977.— P. 65—72.
10. Jonoff A., Brook S. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1988.— Vol. 137.— N 1.— P. 1055.
11. Gerrald J. W., Heiner D. C. // Allergy.— 1980.— Vol. 44.— P. 261—262.
12. Lassani G., Fregnan G. B., Vandoni G. // Respiration.— 1989.— Vol. 55/2.— P. 113—119.
13. Phillips B., Marshall E., Brown S. // Cancer.— 1985.— Vol. 56.— P. 2789—2792.
14. O'Connor G., Sparrow D. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1989.— Vol. 140.— N 6.— P. 1520—1526.
15. Richards L. A., Theron A. J., Van der Merwe C. A. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1989.— Vol. 139.— N 1.— P. 181—189.
16. Stone P. J., Carole J. D., McJannan S. E. // Science.— 1983.— Vol. 221.— P. 1187—1189.
17. Sugiyama Y., Yoaumito H., Okabe T. // Respiration.— 1988.— Vol. 53/2.
18. Tollernd D. J., Clark J. W., Brown L. M. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1989.— Vol. 139.— N 1.— P. 194—198.
19. Wanner A. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1977.— Vol. 116.— N 1.— P. 84—90.
20. Warren C. P., Holford-Strevens W. V. // Allergy Clin. Immun.— 1982.— Vol. 69.— P. 370—375.
21. «Курение и здоровье», пер. с англ., М., 1989.
22. «Conferens reports», Thorax, 1990.— Vol. 45.— P. 560—562.
23. Lee P. N., Fray J. S., Foreeg B. A., 1990.— Vol. 45.—

24. Taylor D. R., Keid W. D., Pare P. D. // Thorax, 1988.— Vol. 43.— N 1.— P. 65—70.
25. Kabiraj M. U., Simonsson B. G., Groth S. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1982.— Vol. 126.— P. 864—869.
26. Hugnes D. A., Haslam P. L., Townsend R. G. // Clin. exp. Immunol.— 1985.— Vol. 61.— N 2.— P. 459—466.

27. Lawrence L., Miller G., Yolodostein L., Murphi M. // Chest.— 1982.— Vol. 82.— P. 526—529.
28. Sugiyama Y., Yzumi T., Ohishi N. et al. // Respiration.— 1989.— Vol. 56.— N 3—4.— P. 198—203.
29. Sugiyama Y., Yotsumoto H., Okabe T., Takaky F. // Respiration.— 1988.— Vol. 53.— N 3.— P. 153—158.

Некролог

ПАМЯТИ проф. О. М. ИВАНЮТЫ



Не дожив 10 дней до 63-летия, 24 января 1992 г. скоропостижно скончался видный пульмонолог и фтизиатр, один из организаторов борьбы с неспецифическими заболеваниями и туберкулезом органов дыхания на Украине доктор медицинских наук профессор Орест Максимович Иванюта.

Родился О. М. Иванюта 3 февраля 1929 г. в семье рабочего в подольском селе Мышковицы на Тернопольщине. В 1954 г. с отличием окончил лечебный факультет Ивано-Франковского медицинского института.

С 1954 по 1957 г. заведовал Гошанским районным отделом здравоохранения Ровенской области, а в последующие три года был заместителем главного врача по сельской сети этого же района, одновременно работая ординатором хирургического отделения.

В 1960 г. О. М. Иванюта начал научную и педа-

гогическую деятельность в Киевском медицинском институте аспирантом (1960—1962 гг.), ассистентом (1962—1965 гг.) на кафедре биохимии под руководством профессора Е. Ф. Шамрая и продолжил на кафедре туберкулеза (зав.— проф. Н. С. Пилипчук), пройдя путь от ассистента до профессора и декана.

Начиная с 1979 г. и до конца своей жизни О. М. Иванюта связан с Украинским НИИ фтизиатрии и пульмонологии, где был заместителем директора по научной части (1979—1985 гг.) и директором института (1985—1991 гг.), а также на общественных началах последовательно заведовал отделением терапии туберкулеза и неспецифических заболеваний легких (1979—1985 гг.) и отделением дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями легких (1985—1992 гг.). Здесь на протяжении почти 13 лет в полной мере проявились его организаторские способности, талант исследователя и педагога, опыт клинициста.

О. М. Иванюта — автор свыше 170 научных работ, в том числе 8 монографий и пособий, 12 изобретений и ряда методических рекомендаций, под его руководством были выполнены 7 докторских и 21 кандидатская диссертации, посвященные актуальным аспектам фтизиатрии и пульмонологии. Основным направлением научных работ О. М. Иванюты являлось теоретическое и практическое обоснование этиологической и патогенетической терапии воспалительно-деструктивных заболеваний бронхолегочной системы. Широкую известность у пульмонологов и фтизиатров получили его монографии «Туберкулемы легких, плевры и средостения» (1974 г.), «Внутривенная терапия больных туберкулезом и нагноительными заболеваниями легких» (1975 г.), «Лечение больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями органов дыхания» (1983 г.), «Клинико-морфологическая диагностика заболеваний органов дыхания» (1985 г.), «Пульмонология» (справочное пособие, 1985 г.), «Хронические заболева-

ния легких» (1986 г.), «Туберкулезный менингоэнцефалит» (1987 г.).

О. М. Иванюта на протяжении 37-летней врачебной, педагогической, административной и научной деятельности проводил большую общественную работу: избирался депутатом Гошанского районного Совета народных депутатов, заместителем председателя правления Всесоюзного общества фтизиатров, председателем правления общества фтизиатров Украины и назначался председателем квалификационного ученого совета по фтизиатрии и пульмонологии, председателем проблемной комиссии «Фтизиатрия и пульмонология» и главным фтизиатром Минздрава Украины, ответственным редактором Республиканского межведомственного сборника «Туберкулез», членом ред-

коллегии сборника «Пульмонология» и редакционных советов журналов «Проблемы туберкулеза» и «Пульмонология».

О. М. Иванюта награжден Почетной грамотой Президиума Верховного Совета Украины, нагрудными знаками «Отличнику здравоохранения», «Изобретатель СССР». Ушел из жизни известный ученый, педагог, клиницист, человек неиссякаемой энергии и оптимизма, огромной работоспособности, талантливый врач. Коллеги, ученики, друзья навсегда сохранят в своих сердцах память об Оресте Максимовиче Иванюте.

*Правление научного общества фтизиатров Украины,
Украинский НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского*

Хроника. Информация

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ ОТ 21 ЯНВАРЯ 1992 г.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

Новый метод диагностики аспириновой бронхиальной астмы *in vitro*.

Профессор Н. А. Дидковский, к. б. н. Н. В. Решетова, к. м. н. В. К. Трескунов, к. м. н. Т. В. Захаржевская. Аспириновая астма — заболевание, связанное с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих способностью ингибировать циклооксигеназную активность. Объективизация диагноза аспириновой астмы в настоящее время основывается на проведении провокационного теста *in vivo* с аспирином. Падение показателей бронхиальной проходимости после приема аспирина более 10—15 % является диагностическим критерием данного заболевания. Однако, несмотря на соблюдение всех мер предосторожности, у пациентов с очень высокой чувствительностью к аспирину (коэффициент чувствительности $>2,0$) проведение теста *in vivo* представляет определенную опасность. Указанного недостатка лишен хемилюминесцентный метод диагностики непереносимости аспирина (анальгина) *in vitro*, разработанный в лаборатории клинической иммунологии НИИ физико-химической медицины МЗ Российской Федерации (на базе 7 гор. клин. больницы).

В докладе представлены данные сопоставления результатов, полученных у одной и той же категории пациентов с применением обоих методов. Во всех 48 случаях получено совпадение результатов. Предложенный метод позволяет также диагностировать непереносимость НПВП, проявляющуюся кожными изменениями (крапивница, отек Квинке и др.).

В заключительном слове проф. Л. М. Клячкин отметил, что хемилюминесцентный метод диагностики непереносимости НПВП представляется важным в практическом отношении не только для больных с очень высоким коэффициентом чувствительности к аспирину, но и позволит выявить значительное число больных бронхиальной астмой с низким коэффициентом чувствительности. Эти больные нередко не подозревают о наличии у них непереносимости НПВП. Важность

предложенного безопасного для больных теста обусловлена также тем, что в их лечении может быть использован достаточно эффективный метод десенсилизации аспирином.

ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВРАЧЕЙ ПО ПУЛЬМОНОЛОГИИ.

Вы можете пройти:

на курсе «Пульмонология» ФУВ при клинике акад. А. Г. Чучалина (Российский государственный медицинский университет).

Продолжительность обучения 1,5 месяца.

Для лиц, направленных государственными учреждениями практического здравоохранения России, обучение бесплатное.

Сроки проведения циклов: 24.02.92 — 04.04.92
06.04.92 — 16.05.92
07.09.92 — 17.10.92
26.10.92 — 05.12.92

Заявки на имя ректора Российского государственного медицинского университета член-корр. В. Н. Ярыгина принимаются по адресу: 105077, г. Москва, 11-я Парковая улица, д. 32/61, курс «Пульмонология», доц. Ю. К. Новикову. Тел. 465-48-56, 465-83-93.

в легочном колледже Легочного фонда (президент — акад. А. Г. Чучалин) по циклам:

Лучевые методы диагностики	5 дней,	2 275 руб.
Бронхология для терапевтов	45 дней	13 680 руб.
Бронхология для бронхологов	10 дней	3 040 руб.
Иммунология в пульмонологии	5 дней	2 275 руб.
Функциональные методы	20 дней	6 080 руб.
Микробиологические методы	5 дней	2 275 руб.
Психологические методы	5 дней	2 275 руб.
Антибактериальная терапия	5 дней	2 275 руб.

Патогенетическая терапия	5 дней	2 275 руб.
Экстракорпоральные методы лечения	10 дней	3 040 руб.
Интенсивная терапия	10 дней	3 040 руб.
Морфологические методы	5 дней	2 275 руб.
Рефлексотерапия в пульмонологии	20 дней	6 080 руб.
Физиотерапия в пульмонологии	10 дней	3 040 руб.

Пульмонология — по индивидуальным заявкам (на рабочем месте, выездные циклы: лекции, семинары, практикумы).

По окончании цикла выдается сертификат. Вопрос проживания решается индивидуально.

Заявки принимаются по адресу: 105077, г. Москва, 11-я Парковая ул., д. 32/61, курс «Пульмонология», доц. Ю. К. Новикову. Тел. 465-48-56, 465-83-93.

* * *

По инициативе дирекции института пульмонологии — акад. А. Г. Чучалина и проф. О. В. Александрова с февраля 1991 г. возобновились заседания семинара по функциональной диагностике и клинической физиологии дыхания, ранее руководимого засл. деят. науки проф. Л. Л. Шиком. Было проведено восемь заседаний. Семинар ставит своей целью знакомить слушателей с оригинальными работами в области функциональной диагностики, разработками отечественных приборов, а также с вопросами, имеющими значение для фундаментальных проблем физиологии дыхания. Все заседания проходили при активном участии слушателей в дискуссиях по заслушанным докладам.

14.02.91 г. Доклад акад. А. Г. Чучалина «Механизмы возникновения и клиническое значение одышки». Автор привел схему регуляции дыхания. Подчеркнуто, что важная роль в возникновении ощущения одышки принадлежит рецепторам бронхолегочного аппарата и дыхательных мышц. Инструментальные методы определения степени одышки до сих пор не разработаны. Анализ этого симптома является одним из принципиальных, но нерешенных вопросов в функциональной диагностике дыхания. Ее значение как симптома дыхательной недостаточности несомненно, и она должна учитываться наряду с инструментально измеряемыми показателями нарушения вентиляции. Доклад вызвал активное обсуждение, было задано много вопросов.

14.03.92 г. Доклад д. м. н. В. Н. Абросимова (Рязанский мед. институт) «Гипервентиляционный синдром». Автор обратил внимание на распространенность этого синдрома при целом ряде терапевтических заболеваний и его связь с состоянием центрального звена регуляции дыхания. В содокладе «Неврологический подход к гипервентиляционному синдрому» д. м. н. И. В. Молдаванду и к. м. н. А. Г. Чабан (Центр вегетативной патологии) сообщили об особенностях этого синдрома при отсутствии соматических заболеваний. Слушатели отметили важность затронутого вопроса в функциональной диагностике дыхания; большое значение в определении гипервентиляционного синдрома имеет определение минутного объема вентиляции и капнографии: снижение F_{ETCO_2} указывает на наличие и тяжесть синдрома. Критические высказывания касались вопроса компенсаторного усиления вентиляции при повышенном тканевом газообмене (необходимость определения КИО₂), а также усиления общей вентиляции при обструктивном синдроме для поддержания нормального газового состава артериальной крови.

11.04.91 г. В сообщении к. м. н. И. Н. Макаровой и Е. Л. Вороновой «Регуляция дыхания у больных ХОЗЛ с помощью аппарата «Аккорд» (Медико-инженерный центр) отмечено, что применение сопротивления на выходе в ряде случаев вызывало гипервентиляцию.

В докладе «Компьютерная интерпретация исследования функции внешнего дыхания» докладчики к. м. н. С. С. Кольцун (МОНИКИ) и к. т. н. Т. В. Соломенцева (ВНИИМП) представили результаты обработки большой базы данных, на основе которых разработаны синдромологическая классифика-

ция нарушений бронхиальной проходимости и эластических свойств аппарата вентиляции, а также решающие правила оценки степени и характера функциональных нарушений.

16.05.91 г. Аспирант О. Ф. Колодкина (каф. внутр. болезней МБФ II ММИ — рук. проф. О. В. Александров) сделала доклад на тему «Гуморальные факторы регуляции дыхания в генезе ночного апноэ у больных хроническим бронхитом». Ночные остановки дыхания более 10 с и числом более 30 в час считаются патологическими и называются синдромом апноэ во сне (САС). Они сопровождаются снижением SaO_2 и повышением CO_2 в крови. У больных с САС и без этого синдрома исследовали вентиляторные ответы на увеличение CO_2 и на снижение O_2 во вдыхаемом воздухе. Найдено, что по мере нарастания легочной недостаточности вентиляторные ответы на гуморальные раздражители снижаются, но при сочетании хронического бронхита с САС это снижение выражено более резко.

13.06.91 г. Доклад проф. Г. А. Любимова (Ин-т механики МГУ) «Моделирование форсированного выдоха». С помощью математической модели, основанной на представлении о легких как о пористом теле, доказываемая, что при форсированном выдохе на зависимость скорости потока от объема выдоха влияют ряд факторов: податливость трахеи, упругость паренхимы легких, сопротивление дыхательных путей. Упрощенное представление о том, что значительное снижение скорости последней четверти форсированного выдоха отражает обструкцию мелких дыхательных путей, может оказаться неверным.

10.10.91 г. С интересным новым методом «Дистанционная электрометрия функционирования дыхательной мускулатуры у больных с обструктивными заболеваниями легких» познакомили слушателей д. м. н. Дубинина и к. м. н. В. С. Соколова (Ин-т туберкулеза МЗ РСФСР).

14.11.91 г. Доклад к. ф.-м. н. А. И. Дьяченко (Ин-т МБП) «Метод вынужденных колебаний и его использование». В основе метода лежит подача в дыхательные пути потока воздуха с искусственно накладываемыми форсированными осцилляциями от 6 до 20 Гц. Механические свойства аппарата дыхания влияют на регистрируемые при этом скорость потока и давление и характеризуются величиной импеданса. Информация о механических свойствах аппарата дыхания может быть получена при спокойном дыхании. В исследованиях на здоровых людях автор получил различия импеданса при переходе из положения лежа в положение сидя. Ставится вопрос о необходимости отечественной разработки такого прибора.

12.12.91 г. Доклад проф. Г. А. Любимова «Упругие свойства легких». Экспериментально показано, что измеряемый показатель $C_{\text{стат}}$ соответствует физической величине растяжимости легких только в тех методиках, в которых альвеолярное давление равно нулю.

А. А. Бичев (Ин-т пульмонологии) предложил измерять так называемую динамическую растяжимость по углу наклона петли объем — давление в камере плетизмографа, который оказался высоко коррелированным с C_L , измеренным с помощью инвазивного метода пищевого зондирования.

Руководители семинара:
д. б. н. Р. С. Виноцкая и к. м. н.
Т. Л. Пашкова

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Всероссийское научное общество пульмологов и фирма ERICH JEAGER (Германия) организует курс по обучению функциональным методам исследования легких. Программа обучения следующая:

1. Физиология и патофизиология дыхания — 2 дня.
2. Функциональные методы исследования легких — 3 дня.
3. Изучение портативного спирометра FLOWSCREEN фирмы ERICH JEAGER, обучение работе с прибором по каждой методике исследования — 2 дня.
4. Практическая работа по обследованию больных с помощью FLOWSCREEN* и клиническая интерпретация полученных результатов — 2 дня.

Срок обучения — 10 дней. По окончании курса слушателям выдается сертификат международного образца.

В первом разделе обучения Вы подробно изучите основные физиологические характеристики бронхолегочного аппарата: объемные, механические, вентиляционные, вентиляционно-перфузионные и их изменения в процессе развития различных клиничко-функциональных синдромов.

Второй раздел обучения посвящен функциональным методам исследования легких, методикам проведения тестовых исследований.

Портативный спирометр FLOWSCREEN, который предлагается для изучения, является классическим представителем целого ряда современных спирометров, выпускаемых различными фирмами. Изучив детально работу с предлагаемым спирометром, Вы легко сможете перейти на работу с другими спирометрами, а также получите хорошие базовые знания для овладения аппаратурой более высокого порядка, системами типа MASTERLAB.

Практическая работа с прибором в течение двух дней даст Вам возможность самостоятельно провести обследование больных с различными клиничко-функциональными синдромами, даст Вам навыки для дальнейшей самостоятельной работы и совершенствования.

В процессе обучения Вы также познакомитесь с лабораторией анализа газового состава крови и электролитного баланса.

Во время лекций и практических занятий Вам будут демонстрироваться учебные видеофильмы. Вы будете работать с обучающими компьютерными программами.

Занятия проводят высококвалифицированные специалисты — сотрудники НИИ пульмонологии (директор — академик А. Г. Чучалин) и сотрудники фирмы ERICH JEAGER (Германия).

Обучение платное. Возможно бронирование гостиницы.

По вопросам зачисления на курс обращайтесь по телефону НИИ пульмонологии: (095) 465-83-55.

Или присылайте заявки по адресу: 105077, Москва, 11-я Парковая улица, д. 32/61, ГKB № 57.

Всероссийское научное общество пульмологов.

* * *

В Москве с 12 по 16 апреля 1992 г. состоится I Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство».

Телефоны оргкомитета: (095) — 332-33-03
факс: 331-01-01

* * *

В Тбилиси (Грузия) с 20 по 23 сентября 1992 г. состоится ежегодная международная встреча «Interasma'92», проводимая по инициативе Международной Ассоциации Астмологии Грузинским алергологическим обществом.

Секретариат конгресса:

Кафедра алергологии медицинского института, просп. Важа Пшавела, 33.

380077 Тбилиси, Грузинская Республика.

Телефоны: (8832) — 39-00-00

(8832) — 39-58-59

(8832) — 39-56-81

Телекс: 21 22 23 LAZER SU

21 22 80 AIETI SU

* * *

В Алма-Ате (Казахстан) с 28 сентября по 1 октября 1992 г. состоится Международный симпозиум по алергологии и клинической иммунологии.

Адрес оргкомитета: Казахстан, 480002, г. Алма-Ата, ул. Пастера, 34, НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней.

Тел. 30-09-32 Проф. Р. К. Ермаковой

* * *

С 1 по 5 декабря планируется проведение 3 Национального конгресса по болезням органов дыхания в г. Санкт-Петербурге. Конгресс посвящается 25-летию Института пульмонологии г. Санкт-Петербурга. Во время работы конгресса будет организована международная выставка фармакологических препаратов и медицинского оборудования. По вопросам участия в конгрессе обращайтесь по адресу: 197089 г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12, НИИ пульмонологии. По вопросам участия в выставке — по адресу: 105077, Москва, 11-я Парковая улица, 32/61, Всероссийское научное общество пульмологов.

Ю. Н. Левашев

ИНФОРМАЦИЯ О РАБОТЕ И ИНТЕРНАЦИОНАЛЬНОГО СЕМИНАРА ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

Отдел хирургии и трансплантации легких ВНИИ пульмонологии МЗ РФ

В Цюрихе 27—28 июня 1991 года проходил семинар по проблеме трансплантации легких (ТЛ), в работе которого, наряду с местными специалистами, приняли участие американские, канадские, английские, немецкие и французские хирурги. Присутствовало более 300 участников из разных стран мира. Было сделано около 40 докладов, продемонстрировано несколько кинофильмов и интересных случаев из практики. Программа была очень насыщенной и разнообразной, т. к. были затронуты все разделы ТЛ: показания к различного вида операциям, подбор доноров и реципиентов, варианты консервации органов, техника односторонней и двусторонней ТЛ, послеоперационные осложнения, профилактика и борьба с ними, непосредственные и отдаленные резуль-

таты лечения в зависимости от вида трансплантации и форм заболевания. Для простоты изложения представленные сообщения будут систематизированы именно в таком порядке.

В программном докладе председатель оргкомитета J. D. Cooper (St. Louis, Missouri) представил данные добровольного международного регистра ТЛ до апреля 1991 года. В период 1963—1973 гг. в различных медицинских центрах мира было выполнено по крайней мере 36 ТЛ. Только 3 пациента прожили более 1 месяца и 1 — около 10 месяцев. В следующие 10 лет предпринималось еще несколько безуспешных попыток ТЛ и, только начиная с 80-х годов, т. е. после первой успешной ТЛ у пациента с легочным фиброзом (J. D. Cooper, Toronto), число их стало расти из года в год: 1983 г. — 1,

1984 г.— 1, 1985 г.— 5, 1986 г.— 4, 1987 г.— 34, 1988 г.— 71, 1989 г.— 146, 1990 г.— 292 и за 3 месяца 1991 г.— 64 ТЛ. В Америке выполнено 335 ТЛ, во Франции — 105, в Канаде — 79, в Англии — 38, в других странах — 80. Односторонние ТЛ (ОТЛ) произведены у 428 больных, билатеральные (БТЛ) — у 99 и en block (когда также анастомозируются трахеи донора и реципиента) — у 105. О характере 5 ТЛ не известно. В 201 случае легкое пересаживалось слева, в 148 — справа, в 79 — точно не сообщалось. О трансплантации легких в комплексе с сердцем на этом семинаре речь не шла, т. к. это, как правило, удел кардиохирургов, а отдаленные результаты их наблюдаются уже несколько десятилетий.

Е. Р. Trulock (St. Louis), систематизируя результаты отбора реципиентов трансплантационной группой Вашингтонского университета, считает, что в настоящее время ТЛ осуществляется у лиц с заболеваниями легочной паранхимы, дыхательных путей и легочных сосудов, при этом следует различать обструктивные и рестриктивные поражения легких и в то же время выделять группы, требующие специального подхода, а именно: больных с эмфиземой легких, инфекционными процессами (муковисцидоз, бронхоэктазии) и легочной гипертензией. Тем не менее рекомендации по отбору реципиентов имеют много общего: неблагоприятный (ограниченный до 1—2 лет) прогноз жизни, неэффективная консервативная терапия, существенное ограничение жизненной активности, адекватная сердечная функция без значительного поражения коронарных сосудов и, наконец, удовлетворительное психосоциальное и эмоциональное состояние. Очевидно, что не все пациенты с хроническими заболеваниями легких в терминальной стадии, а тем более лица, требующие вспомогательной вентиляции, могут рассматриваться как кандидаты для ТЛ. В то же время клинические симптомы ухудшения состояния, нарушение функции легких (снижение ЖЕЛ < 50 % от должной), нарастание зависимости от кислорода, частые обострения и госпитализации на фоне интенсивной терапии являются достоверными показателями прогрессирования болезни.

ТЛ в Центре трансплантации Вашингтонского университета начаты в июне 1988 г. и до 31 января 1991 г. их было выполнено 69 у 66 реципиентов. В течение 1 года около 20 % обратившихся за помощью подверглись обследованию по специальной программе. Из них только половина была отобрана для ТЛ. С накоплением опыта и знаний, расширением показаний и усовершенствованием хирургической техники круг потенциальных реципиентов расширился.

В. Andreassian et al. (Hopital Beaujon, France) поделились опытом ТЛ, выполненных у 33 пациентов, из них у 19 — с эмфиземой легких, у 9 — с легочным фиброзом различного генеза, у 3 — с легочной гипертензией и у 2 — с бронхоэктазиями. При наличии инфекции осуществлялись БТЛ, без нее — ОТЛ.

J. P. Duchatelle et al., также анализируя материал Hopital Beaujon, Clichy (France), подчеркнули, что если в 1983 г. до 1988 г. ОТЛ осуществлялась только при фиброзирующих заболеваниях легких, то к настоящему времени 60 % (19 из 32) ТЛ в центре выполнено по поводу ХНЗЛ и 60 % (15 из 25) ОТЛ — при эмфиземе легких. При этом у 8 пациентов была выявлена α_1 -антитриптическая недостаточность.

Успехи, достигнутые при ОТЛ у пациентов других групп, позволили М. К. Rasque (St. Louis) выполнить подобные операции у 9 больных с терминальной легочной гипертензией различного генеза.

На особых проблемах, встречающихся при ТЛ у больных с муковисцидозом (МВ), остановились R. Giudicelli (Marseille) и D. Mudler et al. (Montreal). Они представили совместный материал: с 1988 г. по 1991 г. в лист ожидания были включены 98 пациентов в возрасте 6—42 лет. Из них 30 больным выполнена БТЛ, 31 пациент погиб в ожидании донора. Наряду с общепринятыми критериями для отбора реципиентов, в этой группе обязательно учитывается зависимость больного от антибиотиков, интервалы ремиссии между курсами лечения и снижение веса тела.

Th. L. Spray (St. Louis) подчеркнул, что лишь у небольшого числа детей с МВ возникает необходимость в ТЛ до 16 лет. За 1 год оперировано 8 детей, которым выполнено 5 ОТЛ

и 3 БТЛ по поводу врожденных заболеваний легких или легочного фиброза.

L. R. Kaiser, J. Dark (St. Louis) и T. M. Egan (Chape, HiU, USA), а также H. J. Schäfers (Hannover) осветили вопросы техники забора легких и их консервации, а также критерии отбора доноров. Последний опыт свидетельствует о том, что только 15—20 % потенциальных доноров пригодны для забора органов и только часть из них — для мультиорганного забора. При этом считается, что среднее артериальное давление должно быть не ниже 60 мм рт. ст., а $pO_2 > 300$ мм рт. ст. при дыхании 100 % кислородом в течение 5 мин.

Дискуссионным остается вопрос: при каких заболеваниях целесообразно осуществлять ОТЛ, а в каких случаях — БТЛ. Как было отмечено, Е. Р. Trulock этому вопросу уделил особое внимание. Он считает, что БТЛ показана при заболеваниях, осложненных хронической инфекцией, таких как бронхоэктазии, МВ и др. ОТЛ в этих ситуациях не показана, т. к. существует опасность инфицирования трансплантата из оставшегося легкого. В связи с безуспешностью первых ОТЛ при эмфиземе и других обструктивных заболеваниях легких БТЛ первоначально рассматривалась как операция выбора. Однако современный опыт ОТЛ у таких пациентов обнадеживает. Следовательно, можно считать, что в каждом случае вопрос о выборе оперативного вмешательства как у больных с обструктивными заболеваниями легких, так и у лиц с хронической инфекцией должен решаться индивидуально. ОТЛ — более простая операция и, вероятно, предпочтительнее у лиц старшего возраста, а также и при наличии факторов операционного риска, при операциях на органах грудной клетки в анамнезе и сопутствующей патологии. Если вначале ОТЛ осуществлялась главным образом у лиц с терминальной стадией фиброза легких, то в последние годы она выполняется и при обструктивных заболеваниях, двусторонних бронхоэктазиях и легочной гипертензии. В таких случаях ТЛ планируется на стороне наибольшего поражения и с меньшей функциональной способностью легкого. Если планируется БТЛ, сторона с худшей функцией должна быть оперирована в первую очередь, что нередко позволяет избежать подключения аппарата искусственного кровообращения.

М. F. Hodson (London), напротив, считает, что ОТЛ у пациентов с МВ неприемлемы в связи с опасностью инфицирования. При БТЛ возникает проблема с анастомозами. По этой причине операцией выбора является трансплантация комплекса «сердце — легкие» с последующим использованием сердца реципиента по принципу «domino».

М. К. Rasque полагает, что ОТЛ вполне оправдана у лиц с терминальной легочной гипертензией, но подключение аппарата искусственного кровообращения в таких случаях является обязательным. Этот прием позволил у 4 из 9 пациентов устранить одновременно и пороки сердца. Кроме того, противоположное донорское легкое было использовано во всех случаях, а сердце — у 7 больных. Таким образом, всего была выполнена 21 трансплантация 21 пациенту от 8 доноров.

Проблеме ОТЛ посвятил доклад G. A. Patterson (Toronto), уделив особое внимание выбору стороны и техники оперативного вмешательства. Обычно пересадка осуществляется на стороне наименьшей функции легкого. При отсутствии различий предпочтение отдается правосторонней пересадке, что позволяет трансплантировать легкое больших размеров, а при искусственном кровообращении — канюлировать сосуды. В первую очередь это касается больных с эмфиземой легких и патологией сосудов.

J. D. Coorer, напротив, уточнил показания к БТЛ у больных с МВ и другими инфекционными заболеваниями легких. У молодых лиц с эмфиземой легких этим операциям следует отдавать предпочтение. Технике ТЛ был посвящен кинофильм.

Th. L. Spray поддержал J. D. Coorer, подчеркнув, что ОТЛ и БТЛ не являются конкурирующими операциями, во всех случаях следует подходить строго индивидуально. Он отметил, что у некоторых детей даже после ОТЛ существенно улучшается желудочковая функция сердца. Такого же мнения придерживаются J. D. Duchatelle et al., изучив непосредственные и отдаленные результаты ОТЛ при эмфиземе и других заболеваниях легких. Автором выполнены ТЛ у 60 больных в возрасте 9—61 года (в среднем 39 лет), из них трансплантация

комплекса «сердце — легкие» — в 39 случаях, БТЛ — в 14 и ОТЛ — в 7.

Оригинальную модификацию бронхиальной реваскуляризации при БТЛ *en block* представил L. Cournaud (France, Bordeaux). Суть ее заключается в том, что у 10 пациентов выполнена БТЛ с наложением анастомоза между участком аорты донора и переднебоковой поверхностью нисходящей аорты реципиента с помощью большой подкожной вены реципиента. С точки зрения автора, эта операция безопасна и в то же время улучшает бронхиальную васкуляризацию трансплантатов.

На вопросах анестезиологического пособия при ТЛ остановились L. Raffin et al. (France, Suresnes), считая, что проблемы, возникающие при БТЛ, аналогичны таковым при ОТЛ. В большинстве случаев их можно выполнить без искусственного кровообращения: вторая трансплантация осуществляется на фоне поддержания газового состава крови за счет первого трансплантата. До начала второй ТЛ следует тщательно оценить функцию первого трансплантата.

Ю. Н. Левашев и др. (Санкт-Петербург), проведя 70 экспериментов на собаках, обосновали оптимальную реваскуляризацию бронхиальных и трахеальных анастомозов после свободной аллотрансплантации трахеи или изолированного легкого с использованием лоскута большого сальника. Учитывая результаты экспериментальных исследований, впервые была осуществлена в клинике успешная аллотрансплантация грудного отдела трахеи с оментопластикой и ОТЛ (впервые в нашей стране).

Вопросам иммуносупрессивной терапии были посвящены сообщения Е. Р. Trulock, J. D. Cooreg, Ю. Н. Левашева и др. Все авторы приходят к убеждению, что после ТЛ оптимальной является триплексная иммунотерапия: циклоспорином, азатиоприном и АТГ. Отероидные гормоны целесообразно подключать лишь через 2—3 недели после операции. Неблагоприятное их влияние на заживление бронхиального анастомоза доказано в экспериментах на собаках. Клинических данных по этому вопросу не опубликовано, а предварительные сообщения об осложнениях со стороны дыхательных путей весьма противоречивы. Тем не менее в большинстве случаев изложенная тактика себя оправдывает, однако у ряда пациентов она не предупреждает развития реакции отторжения. Эта проблема также глубоко проанализирована в докладах Е. Р. Trulock и J. D. Cooreg. Диагноз острого отторжения в послеоперационном периоде ставится на основании следующих критериев: повышения температуры тела, снижения давления газов крови более чем на 10 мм рт. ст. ниже нормы, появления инфильтративных изменений в корне или в трансплантированном легком, снижения ЖЕЛ. Положительный ответ на введение метипреда свидетельствует в пользу острого отторжения при дифференциальной диагностике его с присоединившейся инфекцией. Выполнение трансбронхиальных биопсий в таких случаях имеет решающее значение в 85%. В последние годы для этих же целей используется бронхиальный лаваж. Острое отторжение лечится метилпреднизолоном в высоких дозах — этого лечения обычно бывает достаточно. Эпизоды отторжения, развившиеся позже, могут быть устранены назначением еще больших доз преднизолона с последующим уменьшением. Хотя применение стероидов и является методом выбора, альтернативой считается назначение антилимфоцитарных глобулинов и ОКТЗ (моноклональные антитела).

Изучению острых и хронических изменений при ТЛ у крыс было посвящено сообщение J. Prep (Netherlands). Эксперименты показали важное значение лимфоидной ткани пересаженного легкого в развитии реакции отторжения. Кроме того, выявлено, что иммунный ответ трансплантата значительно снижается и это делает его более ранимым.

Другим важным фактором, которому было уделено особое внимание в вышеназванных докладах, потенциально влияющим на состояние трансплантата и выживаемость пациента, является цитомегаловирусная инфекция (CMV). Установлено, что при трансплантации различных органов частота CMV-инфекции у реципиентов, обследованных серологически, колеблется в пределах 75—100%. В 30—50% из них развиваются CMV-заболевания: пневмониты, колиты, гепатиты и пр. 46 пациентов, перенесших ТЛ в Вашингтонском университе-

те в последние 2 года, были всесторонне обследованы на CMV в сроки до 584 дней. Результаты этих исследований пока только систематизируются. Для пациентов с CMV-несовместимостью (донор позитивный, реципиент негативный) авторы пытались использовать различные режимы профилактики, но без особого успеха. В эту схему они включали 800 мг ацикловира (4 раза в день), гипериммунный глобулин (1 раз в неделю) и ганцикловир в течение первых трех недель. Высказано предположение, что профилактика ганцикловиром между 3 и 6-й неделями, вероятно, будет более эффективной, т. к. именно в это время чаще проявляются первые симптомы CMV-пневмонита. При прогрессировании этого процесса препарат применяется по 5 мг/кг через каждые 12 часов.

Не менее грозным осложнением в раннем послеоперационном периоде является несостоятельность бронхиального анастомоза, которая после ОТЛ встречается в 19% случаев, после БТЛ — в 31% (L. R. Kaiser). В 80% эти дефекты протекают, как правило, бессимптомно и случайно выявляются при бронхоскопии, заживая без каких-либо дополнительных мероприятий. В остальных наблюдениях они требуют или повторных хирургических вмешательств, или постановки силиконового стента.

Специально этому вопросу посвятил свое сообщение Н. J. Schäfers (Germany, Hannover). На ранних этапах развития ТЛ осложнения со стороны дыхательных путей были основной причиной летальных исходов. После того, как начали использовать оментопексию и исключили в раннем послеоперационном периоде применение стероидов, удалось выполнить первые успешные ТЛ. Тем не менее, несмотря на это, бронхиальные осложнения встречаются нередко и являются одной из причин фатальных исходов. Объясняется это тем, что после прекращения физиологического бронхиального кровотока донорский бронх находится в состоянии ишемии в среднем в течение 3—4 нед. Если коллатеральный кровоток оказывается неадекватным (в 10—20%), возникает существенная ишемизация и как следствие — некроз хряща с утратой слизистого и подслизистого слоя. У лиц, переживших острый период, впоследствии обычно развивается бронхосмаляция или рубцовый стеноз. Паллиативно он может быть устранен только установкой эндобронхиального силиконового стента, размер и оптимальное расположение которого является важным условием для результатов лечения.

Непосредственные результаты, по данным разных авторов, выглядели по-разному — во многом они зависели от состава оперированных больных и возникших осложнений. Так, из 66 пациентов, оперированных в Вашингтонском центре, 3 перенесли повторные трансплантации вследствие ранней дисфункции трансплантата (2) и реакции отторжения (1).

Большинство осложнений со стороны сердца и дыхательных путей развились в первые 50 дней после операции. Значительных отличий в функциональных нарушениях и отклонениях газового состава крови у пациентов после ОТЛ и БТЛ не отмечено (среднее значение pO_2 непосредственно после операции было в пределах 55 мм рт. ст.).

Характерно, что функция легких существенно улучшилась в обеих группах. Незначительные обструктивные нарушения сохранялись после ОТЛ, после БТЛ ОФV₁ был значительно лучше.

У всех больных с МВ при исследовании мокроты была выявлена синегнойная палочка, однако форм, резистентных к антибиотикам, не было.

У 6 больных с первичной легочной гипертензией и 2 с синдромом Эйзенменгера сразу же после ОТЛ отмечена нормализация давления в легочной артерии и сердечного индекса. Все они живы в сроки до 15 месяцев. Улучшение этих показателей М. К. Rasque связывает как с применением системной гипотензивной терапии и электростимуляции, так и с положительным эффектом ТЛ вследствие снижения легочного сосудистого сопротивления. По-видимому, по этой причине все 8 из 9 выживших пациентов с первичной легочной гипертензией после ОТЛ чувствуют себя хорошо в течение одного года и имеют нормальную толерантность к физической нагрузке. В целом после ТЛ *en block* у больных с высоким риском выживаемость составила только 25% (2 из 8 реципиентов), а после ОТЛ и БТЛ — 94% (30 из 32) и 88% (23 из

26) соответственно. Длительная выживаемость после ОТЛ составила 90 %, самый большой срок в этой группе — 2 года. После БТЛ она была около 82 %, наибольший срок — 16 месяцев. Таким образом, из 66 реципиентов, которым было выполнено 69 ТЛ, в течение 1 года прожили 79 %, из них после ОТЛ и БТЛ — 86 %.

По данным L. R. Kaisera, из 32 больных, которым выполнены различного вида ТЛ, погибли 4 человека: после ОТЛ — 1, после БТЛ — 3. По одному пациенту в каждой группе перенесли ретрансплантацию из-за дисфункции трансплантата. Несмотря на то, что в группе с БТЛ было больше осложнений, чем в группе с ОТЛ, реципиентам после ОТЛ, тем не менее, потребовался больший период времени (в среднем около 10 дней), чем после БТЛ (6,5 дней), для достижения рО₂ свыше 60 мм рт. ст. В связи с изложенным был поставлен вопрос: должны ли пациенты с эмфиземой «получать» одно или два легких, учитывая, что БТЛ сопровождается большим числом осложнений, небольшими функциональными преимуществами и утилизацией обоих донорских легких. По-видимому, окончательный ответ будет получен после анализа отдаленных результатов.

Аналогичные данные привел J. P. Duchatelle в группе больных с эмфиземой легких, перенесших ОТЛ. Больничная выживаемость составила 80 % (12 из 15). Все выжившие пациенты, за исключением одного, перестали быть кислородозависимыми и имели хорошие функциональные результаты. Трех из них через 7, 8 и 31 месяц выполнена ретрансплантация легкого, имелся один поздний летальный исход. Через 6 месяцев после первой ТЛ выживаемость составила 80 %, через 1 год — 71 %. Радиоизотопное исследование в отдаленные сроки показало перфузию трансплантата в пределах 55–80 %, вентиляцию — около 75 %.

J. Dark в серии из 25 ОТЛ констатировал 10 летальных исходов: 6 больных умерли в раннем послеоперационном периоде, 4 — в отдаленные сроки, из них 2 — от сепсиса через 2 и 5 месяцев и 2 — вследствие облитерирующего бронхита через 6 и 9 месяцев.

По данным Марсельской и Монреальской группы, больничная летальность через 2 месяца после БТЛ у больных с МВ составила около 37 % (11 из 30 больных): погибли 2 из 12 детей (причины смерти — гипоксия головного мозга и реакция отторжения) и 9 из 18 взрослых. В двух случаях выполнена ретрансплантация: в одном — ОТЛ, в другом — трансплантация комплекса «сердце — легкие». Первый пациент погиб через 24 часа, второй жив в течение 2 месяцев.

P. Dortevelle (Le Plessis, France) представил пятилетний опыт ТЛ центра Марии Ланнелонг: после 39 трансплантаций комплекса «сердце — легкие» умер один больной вследствие несостоятельности трахеального анастомоза, в трех случаях в отдаленные сроки установлены стенты по поводу стеноза. Первый пациент после БТЛ en block умер из-за некроза бифуркации трахеи, у 13 других больных с анастомозами на уровне главных бронхов заживление протекало нормально. В двух случаях в последующем развились стенозы левого главного и промежуточного бронхов. Они были легко

устранены после установки стента. В трех из 7 наблюдений после ОТЛ возникшие бронхиальные осложнения также потребовали эндопротезирования. Уровень выживаемости через 1 год в целом составил 67 %, через 4 года — 48 %, без существенных различий в указанных группах.

По мнению W. Klepetro (Austrie), трахеобронхиальные осложнения после ТЛ в основном возникают или из-за нарушения кровоснабжения донорского бронха, или из-за несовершенной техники наложения анастомоза. По этой причине, вероятно, в 7 из 25 случаев ТЛ возникли стенозы, что составило 24 %. Средний промежуток времени от момента операции до развития значительного стеноза составил 60 дней (от 28 до 110 дней). Силиконовый стент диаметром от 6 до 8 мм был установлен у 6 больных, у 3 из них он имел Y-образную форму и переходил на шпору верхнедолевого бронха. У всех пациентов, кроме одного, функция легкого существенно улучшилась. У двух больных стент был удален спустя 58 и 105 дней. У одного пациента выявлен длинный стенозированный бронх реципиента — ему произведена резекция участка бронха. Одному больному через 266 дней после БТЛ по поводу стеноза в области анастомоза выполнена лазерная фотокоагуляция, осложнившаяся профузным кровотечением из легочной артерии, в результате чего больной погиб. В одном наблюдении на 14-й день после БТЛ развилась тяжелая ишемия бронха, однако после 6-недельной ИВЛ и использования Y-образного стента состояние больного улучшилось, и через 5 месяцев он подвергся билатеральной ретрансплантации легких. Чувствует себя хорошо.

На основании периодических эндоскопических обследований после ТЛ у 42 больных L. Cougaud (Bordeaux, France) установил четыре типа заживления трахеобронхиального анастомоза, которые, по его мнению, в меньшей степени зависят от иммуносупрессивной терапии и в большей — от ишемизации, что оправдывает попытки реваскуляризации бронхиального анастомоза. Как было отмечено выше, для этих целей в 10 случаях БТЛ автор с успехом использовал большую подкожную вену, анастомозирующую аорту реципиента с участком артерии донора, включающим устья бронхиальных артерий.

Итоги подвел J. D. Соорег и привел следующие цифры интернационального трансплантационного регистра: если годовая выживаемость после ТЛ в период с 1983 по 1989 г. (115 реципиентов) составляла 50 %, то с 1989 по 1991 г. (471 больной) — уже 69 %. После ОТЛ (390 больных) она была 66 %, после БТЛ (88) — 63 %, после БТЛ et block (104) — 58 %. J. D. Соорег считает, что в течение последних лет значительно увеличилось число ТЛ, а непосредственные и отдаленные результаты существенно улучшились. Если в первое время основным показанием к ТЛ был легочный фиброз, то в последние годы круг нозологических заболеваний существенно расширился: эмфизема, бронхоэктазии, муковисцидоз и др. С накоплением опыта и глубоким анализом материала можно оптимистично смотреть на эту проблему.

Поступила 26.01.92

Новое о лекарственных препаратах

Российский центр фармацевтической и медико-технической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации «ФАРМЕДИНФО» (организованный на базе Всесоюзного центра научно-фармацевтической информации В/О «Союзфармация») предлагает Вашему вниманию ряд важнейших отечественных препаратов, освоенных промышленностью в 1989—1991 гг.

Представленные лекарственные средства хорошо зареко-

мендовали себя в ходе клинических испытаний и могут быть использованы для специфического и комплексного лечения как взрослых, так и детей.

В условиях кризиса лекарственного обеспечения освоение новых препаратов и их внедрение расширяет возможности врачей при лечении тяжелых заболеваний. Однако при назначении лекарств необходимо следить за информацией о их поступлении в аптечную сеть.

Наименование препарата и форма выпуска	Синонимы лекарственных средств, зарегистрированных в СССР	Фармакологическое действие	Применение
1	2	3	4
<p>ТРОВЕНТОЛ, аэрозольные алюминиевые баллоны по 21,0 г, снабженные дозирующим клапаном (1 доза — 80 мкг). ТЕОПЭК, таблетки 0,3 г, в упаковке 50 штук</p>	<p>Тривентол (Финляндия) Ретафил (Финляндия), Теобиолонг (СССР), Теофиллин (СССР)</p>	<p>Антихолинергическое средство, оказывающее сильное и длительное действие на холинорецепторы бронхиальной мускулатуры. Пролонгированная форма теофиллина. Расслабляет мускулатуру бронхов и способствует снятию бронхоспазмов.</p>	<p>Бронхорасширяющий эффект наступает через 15—20 минут после ингаляции и сохраняется в течение 4—5 часов. Взрослым и детям в качестве бронхолитического средства при всех формах бронхиальной обструкции: бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, обструктивной эмфиземе легких и др.</p>
<p>ТИМОПТИН, флаконы по 100 мкг в комплекте с ампулой 1 мл изотонического раствора натрия хлорида для инъекций.</p>		<p>Иммуностимулирующее средство, содержащее комплекс полипептидов, включая получаемый из тимуса тимозин.</p>	<p>Взрослым при недостаточности функции вилочковой железы, тяжелых инфекциях и других иммунодефицитных состояниях.</p>
<p>ТИМОГЕН, стерильный раствор в ампулах, флаконах и тубик-капельницах по 1,0 мл (содержание препарата 100 мкг); стерильный лиофилизированный порошок во флаконах и ампулах по 100 мкг</p>		<p>Синтетический дипептид, аналогичный дипептиду, выделенному из тимуса. Иммуномодулятор.</p>	<p>Взрослым и детям при заболеваниях, сопровождающихся угнетением иммунитета.</p>
<p>РЕДЕРГИН, таблетки по 0,0015 г, в упаковке 20 штук.</p>	<p>Редергин (СФРЮ)</p>	<p>Оказывает альфа-адреноблолирующее действие, снижает сопротивление церебральных и периферических сосудов, увеличивает мозговой кровоток, предотвращает повышение артериального давления.</p>	<p>Взрослым в качестве вазодилатора при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, периферической ангиопатии и других состояниях, связанных с нарушением церебрального и периферического кровообращения.</p>
<p>ФУРОСЕМИД, 1% раствор в ампулах по 2 мл, таблетки по 40 мг.</p>	<p>Лазикс (Индия, СФРЮ, ФРГ), Фрузикс (Индия), Фурантрил (Болгария), Фуросемид (ПР, Болгария, Финляндия)</p>	<p>Сильное диуретическое (салуретическое) средство.</p>	<p>При застойных явлениях в малом и большом круге кровообращения, связанных с сердечной недостаточностью, отеке мозга и легких, циррозе печени с явлениями портальной гипертензии, хронической и острой почечной недостаточности.</p>
<p>ПИРАЦЕТАМ, гранулы по 56,0 г для приготовления сиропа для детей, во флаконах со стаканчиками.</p>	<p>Ноотропил (Бельгия, ПР), Пирамен (Болгария)</p>	<p>Ноотропное средство, оказывает положительное влияние на обменные процессы мозга.</p>	<p>В детской психиатрии и неврологии при сосудистых заболеваниях головного мозга с явлениями хронической церебрально-сосудистой недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения, у больных с невротическими и астенодинамическими депрессивными состояниями различного генеза, а также при терапии апатических дефектных состояний при шизофрении.</p>
<p>ЦИТРАГЛЮКОСОЛАН, порошок в пакетах по 2,39; 11,95 и 29,9 г.</p>		<p>Восстанавливает нарушенное при обезвоживании организма водно-электролитное равновесие и корректирует ацидоз.</p>	<p>В педиатрии при комплексной терапии для восстановления водно-электролитного обмена, коррекции ацидоза в случае острой диареи (включая холеру) и при тепловых поражениях.</p>

АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Редакция журнала «Пульмонология» призывает авторов к активному сотрудничеству.

Мы просим внимательно изучить все нижеследующие типовые положения. Тщательное их соблюдение значительно сократит правку авторского текста во всех его элементах, облегчит Вашу и нашу работу, ускорит публикацию Ваших материалов.

ТЕКСТ СТАТЬИ

Статья должна быть напечатана на одной стороне листа через 2 интервала, не более 30 строк на страницу.

Размеры полей: верхнее — 20 мм, правое — 10 мм, левое и нижнее — не менее 20 мм каждое.

В редакцию представляют два экземпляра рукописи, в том числе обязательно первый машинописный или набранный на компьютере экземпляр.

На первой странице вначале пишутся инициалы и фамилия автора, название статьи. Для четкого восприятия информации, а также для облегчения обработки настоятельно рекомендуем выбирать краткое название, отражающее сущность данного исследования. Далее с новой строки указывается полное название учреждения, из которого вышла работа (фамилию руководителя этого учреждения, кафедры и т. д. приводить в выходных данных не следует). В конце статьи обязательно должны быть фамилия, имя, отчество (полностью) автора, его точный адрес с шестизначным почтовым индексом, телефон, собственноручная подпись. Коллективная статья должна иметь подписи всех авторов.

Статья должна иметь визу руководителя, официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и экспертное заключение.

Объем статей, описывающих оригинальные исследования, не должен превышать 10 страниц машинописи, казуистические сообщения должны быть в пределах 4 страниц, рецензия — 5 страниц, обзор литературы — 12 страниц.

В рецензиях необходимо раскрыть сущность книги с указанием достоинств и недостатков, они не должны носить характера аннотации.

В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных языков.

Статьи должны быть написаны грамотно, текст и остальной материал — тщательно выверены, цитаты визируются автором на полях рукописи. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы — синим, греческие — красным, русские — зеленым, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О — буква и 0 — цифра).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

В список литературы включают работы отечественных и иностранных авторов за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации.

В оригинальных статьях цитируется не более 15, в обзорах — не более 60 источников.

В список литературы не включают неопубликованные работы.

Список литературы должен быть напечатан через два интервала на отдельном листе.

Библиографические ссылки должны быть пронумерованы и в тексте статьи даны в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком литературы.

Не цитируемые в тексте статьи источники в список литературы не включаются.

Библиографическое описание литературных источников к статье дается в строгом соответствии с ГОСТом 7.1—84 «Библиографическое описание документа». — М., 1984.

Сокращения отдельных слов и словосочетаний приводят в соответствии с ГОСТами 7.11—78 «Сокращения слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12—77 «Сокращения русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати» (при условии «Сокращается в заголовке описания»).

Статья со списком литературы, оформленным не по ГОСТу, к рассмотрению не принимается и отправляется автору на доработку.

Списки литературы составляют строго в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных).

Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают по алфавиту среди работ иностранных авторов.

Работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке и кириллицей, помещают по алфавиту среди работ отечественных авторов.

Ссылки на несколько работ одного автора (независимо один он или в коллективе с другими авторами) указывают в порядке возрастания годов публикаций.

В статье, написанной коллективом, состоящим из двух — четырех авторов, указывают всех четырех авторов и помещают в алфавит по фамилии первого автора.

Статья, написанная коллективом авторов более четырех человек, помещается в списке литературы по фамилии первого автора с указанием еще двух авторов, а далее «и др.»

Пример: Покровский А. А., Левачев М. М., Львович Н. А. и др. Диета при диатезе у детей // *Вопр. питания.* — 1977. — № 3. — С. 12—17.

В монографиях, имеющих от одного до четырех авторов, указывают всех авторов. В библиографическом списке помещают в алфавите по фамилии первого автора.

Монографии, написанные коллективом авторов более четырех человек, помещают по алфавиту в списке литературы по первому слову заглавия книги. После заглавия через косую черту указывают фамилии трех авторов и далее «и др.», причем инициалы ставят после фамилии.

Пример: История Москвы / Зимин А. А., Преображенский А. А., Кирьянов Ю. И. и др. — М.: Наука, 1976. — 160 с.

В монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после заглавия книги через двоеточие

указывают, с какого языка сделан перевод.

Пример: Маурер Г. Диск-электрофорез: Пер. с нем.— М.: Медицина, 1971.— 132 с.

Редакторов книг (отечественных и иностранных) указывают после заглавия книги через косую черту после слов «Под ред.», «Ed», «Hrsg» (для изданий на немецком языке). Инициалы ставят перед фамилией редактора.

Пример: Маурер Г. Диск-электрофорез: Пер. с нем.— М.: Медицина, 1971.— 132 с.

В книгах при наличии двух мест издания приводят оба, отделяя друг от друга точкой с запятой.

Пример: М.; Л.,

В книгах (отечественных и иностранных) указывают номер повторного издания. Его ставят после названия книги через тире.

Пример: Машковский М. Д. Лекарственные средства.— 10-е изд.— Т. 1—2.— М., 1986.— 430 с.

При описании статей из журналов и продолжающихся изданий указывают в следующем порядке такие выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). Отделяют их друг от друга точкой и тире. Номер от тома отделяют запятой. Название статьи отделяется от источника двумя косыми чертами.

Пример: Астахов А. И. Диагностика и лечение бронхиальной астмы. // Здравоохр. Белоруссии.— 1974.— № 8.— С. 25—27.

Петров Ю. И. Закон Брэгга. // Докл. АН СССР.— 1989.— Т. 247, № 3.— С. 105—108.

Hewitt O. D. Tracheal Stenosis // Amer. J. Med.— 1985.— Vol. 102, N 1.— P. 5—9.

Для отечественных журналов и продолжающихся изданий том обозначают заглавной буквой Т, страницу — заглавной буквой С.

Для иностранных журналов и продолжающихся изданий том обозначают сокращением «Vol.» или «Vd.» (для изданий на немецком языке), страницы — заглавной буквой Р. или S. (для изданий на немецком языке).

Примеры: Королев И. М. Фотохромные материалы. // Докл. АН СССР.— 1980.— Т. 250, № 1.— С. 15—21.

Cameron I. S. Pefloxacin // Amer. J. Nephrol.— 1986.— Vol. 6, N 3.— P. 193—195.

Hirsch A. E. Regulatory Peptides // Biol. Zbl.— 1968.— Bd. 87, N 1.— S. 5—9.

При описании монографий указывают в следующей последовательности такие выходные данные: фамилия, инициалы, название монографии (полностью раскрывая все слова), номер повторного издания, место издания, издательство, год издания, общее количество страниц.

После названия монографии все выходные данные разделяют друг от друга точкой и тире. Место издания, двоеточие, издательство, запятая, год издания.

Примеры: Ноздрихина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека.— М.: Медицина, 1977.— 180 с.

Машковский М. Д. Лекарственные средства.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1986.— Т. 1.— 248 с.

Dubois E. L. Lupus Erythematosus.— 2-nd Ed.— Los Angeles: Academie Press, 1974.— 210 p.

При описании статей из сборников указывают в следующей последовательности такие выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, через две косые черты название сборника, точка, тире, место издания, двоеточие, издательство, запятая, год издания, точка, тире, страницы (от и до).

Примеры: Астахов А. И., Скепьян Н. А. Бронхиты у

ткачих. // Гигиена труда и охрана здоровья населения.— Минск: Полымя, 1974.— С. 101—103.

Kirch M. New Aspects of Pathogenesis // Hypertension: Mechanisms and Management.— New York: Raven Press, 1973.— P. 525—540.

При описании автореферата указывают в следующей последовательности такие выходные данные: фамилия, инициалы, полное название автореферата (без сокращения слов), после которого ставят двоеточие и с заглавной буквы указывают на соискание какой степени защищена диссертация и в какой области науки, точка, тире, место издания, запятая, год издания.

Пример: Сухарев А. Г. Гигиенические принципы нормирования двигательной активности школьников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1972.

При описании авторских свидетельств и патентов указывают следующие данные: сокращенное указание авторского свидетельства или патента (А. с. или Пат.), номер, страна, название, через косую черту фамилия автора, инициалы, через две косые черты источник опубликования.

Примеры: А. С. 1007970 СССР. Устройство для захвата неориентированных деталей типа валов / Ваулин В. С., Кемайкин В. Г. // Открытия.— 1983.— № 12.— С. 15.

Pat. 4050242 США. Multiple bypass / Dusa D. I. // Chem. Abstr.— 1983.— Vol. 105, N 6.— N 21235 m.

Pat. 4050242 USA. Multiple bypass / Dusa D. I. // Chem. Abstr.— 1983.— Vol. 105, N 6.— N 21235 m.

ТАБЛИЦЫ

Таблицы должны быть напечатаны на машинке; фотографии таблиц не принимаются. Все таблицы нумеруют арабскими цифрами и снабжают заголовками. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Воспроизведение одного и того же материала в виде таблиц и рисунков не допускается. Предельное число знаков в строке таблицы — 42, включая ее головку, считая за 1 знак каждый символ, пробел, линейку. Соблюдением количества знаков до 42 Вы обеспечите оптимальную емкость строки таблицы и авторское расположение материала в таблице без дополнительной правки. Именно такой она и будет на ширину 1 колонки журнала. Таблицу с большим числом знаков в строке автору следует перестроить. В исключительных случаях допустимо расположение особо емких таблиц с числом знаков в строке до $42 \times 2 = 84$. Такая таблица с авторским расположением материала разместится в журнале на ширину двух колонок, однако подобное расположение значительно затруднит обработку и выпуск журнала.

Материал в однотипных таблицах должен размещаться однотипно.

На левом поле статьи после концов абзацев со ссылками на таблицы, иллюстрации помещают в рамках выноски на эти элементы: Например:

Таблица 2

Рис. 5

Таблицы должны быть представлены в 2 экз. на русском языке и в 1 экз.— на английском.

ХИМИЧЕСКИЕ ФОРМУЛЫ

Все химические формулы и схемы из них вписывают от руки пастой черного цвета.

Химические формулы публикации (кроме простейших, типа HCl , H_2SO_4) и схемы реакций нумеруют арабскими цифрами в скобках и помещают после конца абзаца со ссылкой на них. Порядковые номера одиночных формул помещают под формулой, номера схем — в правом краю формата.

ИЛЛЮСТРАЦИИ

Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы графики, схемы), обязательно в двух экземплярах должен быть минимальным, фотографии, представляемые на глянцевой бумаге, размером 9×12 см должны быть контрастными, рисунки — четкими, чертежи и диаграммы — выполнены тушью на кальке или ватмане. Фотокопии с рентгенограмм даются в позитивном изображении (на рентгенограммах изображение кости или металла должно быть черным). В случае необходимости каких-либо обозначений они должны быть сделаны на втором экземпляре фотографии или на подклеенной к ней кальке. На каждом рисунке на обороте ставятся его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх и низ рисунка (простым мягким карандашом без нажима). Латинский шрифт выполняется печатными буквами.

И вновь призываем авторов сознательно планировать размер и расположение иллюстраций в журнале. Оптимально восприятие иллюстраций с изображением, параллельным строкам текста статьи.

Внимание! Иллюстрации с размером по ширине до 42 знаков мелкого текста (кегля 8, как в таблицах) могут быть размещены на ширину одной колонки. В редких случаях допустимы иллюстрации с итоговим изображением в журнале на ширину двух колонок (до 84 знаков).

Однотипные иллюстрации должны быть однотипными по размеру, масштабу, характеру представления информации (например, кривые с экспериментальными точками или все без точек).

На фотографических отпечатках не должно быть пятен, загибов, следов продавливания, изломов, царапин и других механических повреждений.

Подписи к рисункам приводятся на отдельном листе (2 экземпляра) с указанием названия статьи и фамилии автора. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все имеющиеся на нем цифровые или буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, увеличение.

РЕЗЮМЕ

Статья обязательно должна иметь краткое резюме на английском языке (не более $1/2$ страницы, машинописи) с указанием в начале названия статьи, инициалов и фамилии автора. Резюме должно отражать в сжатой форме материал и метод исследования, содержание работы, ее выводы. На основании резюме зарубежный читатель должен составить представление о предмете статьи, о том новом, что содержится в ней. Все сокращения должны быть развернуты.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР.

Если статья возвращается автору для доработки, исправлений или сокращений, то вместе с новым текстом автор статьи должен вернуть в редакцию и первоначальный текст.

Если переработанная статья возвращается в редакцию позже установленного срока, дата поступления статьи изменяется: устанавливается дата поступления переработанного текста.

Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции, не допускается.

Статьи, оформление которых не соответствует указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлекцией.

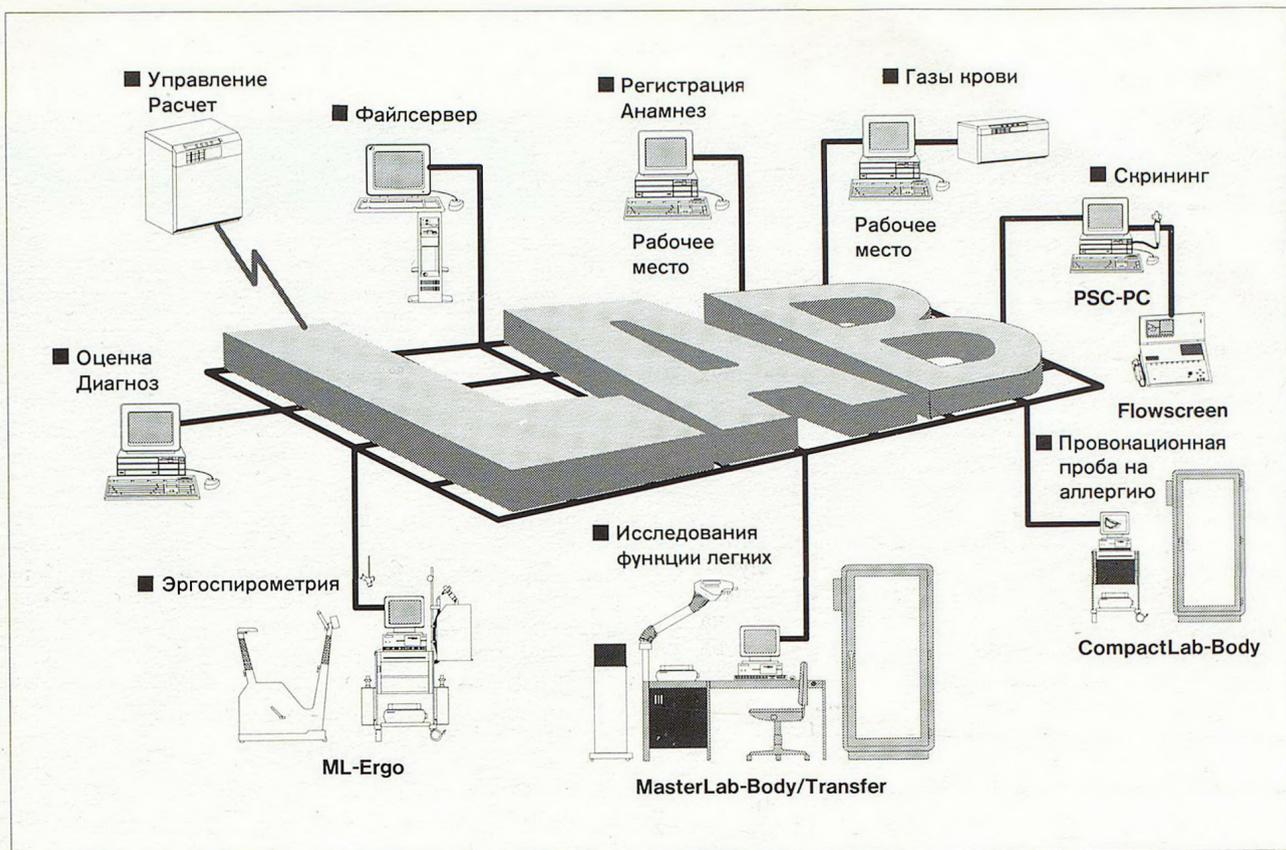
Статьи направлять по адресу: 105077, г. Москва, 11-я Парковая ул., д. 32/61, НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала «Пульмонология».

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

Художественный редактор *П. П. Ефремов*.
Ю. И. Седулин.
Корректор *И. В. Яшина*.

Сдано в набор 12.03.92. Подписано в печать 27.04.92. Формат $84 \times 108^{1/16}$. Печать офсет. Усл. печ. л. 10,08. Усл. кр. отт. 10,71. Уч. изд. л. 11,68. Тираж 2000. Заказ 321. Цена 5 р.

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



Больше времени для всего самого существенного остается благодаря системе лабораторного управления данными фирмы EGEP

Система лабораторного управления данными фирмы EGEP обеспечит Вас, как врача-диагноста, тремя существенными преимуществами:

Во-первых:

Она свяжет воедино все отличающиеся друг от друга измерительные и компьютерные системы Вашего амбулаторного или стационарного лечебного учреждения.

Во-вторых:

Она организует общий поток информации и обмена данными в лаборатории диагностики функции легких при:

- Регистрации пациентов и анамнезе
- Анализе газового содержания крови
- Спирометрии
- Бодиплетизмографии
- Диффузии
- Эргоспирометрии
- Диагностике
- Управленческой работе и калькулированию.

В-третьих:

Она обеспечит избирательность и лаконичность подачи информации, необходимой для диагностирования, предоставит ее к Вашим услугам в оптимально-приемлемой форме. Это даст Вам большую экономию времени, которого так не хватает.

Ядром системы является в высшей степени эффективный массив данных. Он вводит в электронный массив тексты, измеренные величины, кривые и графики, которые при первой же необходимости в Вашем распоряжении. Система управления лабораторными данными фирмы EGEP совместима также со всевозможными лабораторными измерительными комплексами и компьютерными системами других фирм.

В случае интереса в более исчерпывающей информации о достоинствах нашей системы лабораторного управления данными, обращайтесь по адресу фирмы.



Измерение сопротивления дыхательного потока с помощью аппарата Flowscreen фирмы „ЕГЕР“

Бронхо-респираторные заболевания относятся наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями к наиболее часто встречающимся сегодня среди взрослого населения недугам. Из-за неуклонно возрастающего загрязнения воздушной среды вредными веществами и аллергенами субстанциями все больше подвержены этого рода заболеваниям также дети и юношеская часть населения. С учетом этих процессов разработаны специальные кардио-респираторные системы диагностирования, ведущим поставщиком которых является наша фирма. **FLOWSCREEN** определяет спирометрические данные, величины потока-объема и максимально-возможной вентиляции.



Измерение сопротивления дыхания с помощью приспособления Росс.

Таким образом анализируются простейшими способами, быстро и надежно те или иные функциональные отклонения в области органов дыхания. В своих исследованиях Вы имеете возможность опираться согласно Вашим целям на эффективную программу интерпретации. Особенно важным является сегодня с точки зрения специалистов определение сопротивления воздушного потока (Росс) в опоре на тест „бронхоспазмолит“ (аппаратура для этого предлагается дополнительно, по опциону, на выбор покупателей). Процедура обследования не требует каких-либо особых усилий со стороны пациента, что особенно важно при определении состояния здоровья детей и престарелых людей.