

6.08.93

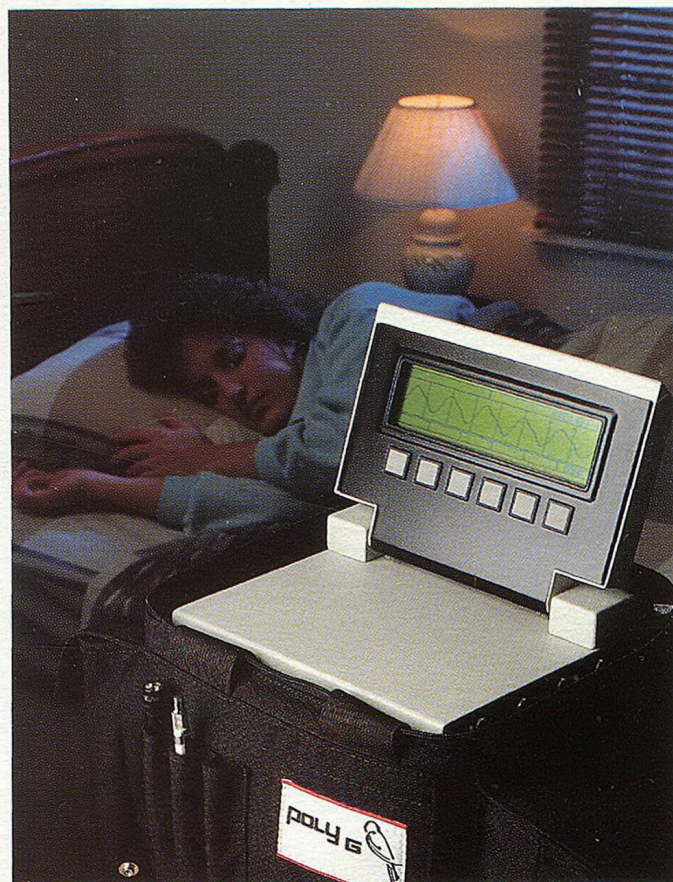
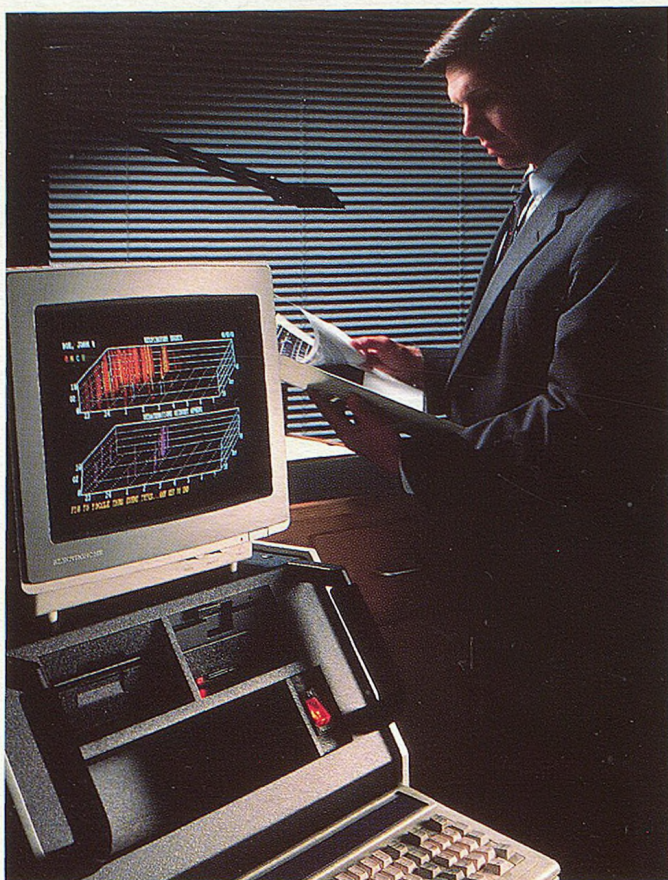
ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

4'92



3
1747984



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 записывающий прибор, служащий для

- ☐ Апноэ-диагностики
- ☐ Терапевтического контроля
- ☐ CPAP-наблюдения

За новорожденными, обслуживая пациентов отделения реанимации, а также обслуживаемых в лаборатории сна или на дому в случае тяжелого состояния. Прибор в состоянии выявлять и заносить в электронную память по 7 каналам существенные кардио-респираторные параметры в течение 22 ча-



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



4'92

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В. Н. (Рязань), 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), РОМАНОВ
А. К. (Москва), СЕДОВ К. Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л. Д. (Новосибирск),
СИМБИРЦЕВ С. А. (Санкт-Петербург), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНОВА Г. И.
(Владивосток), ТРУБНИКОВ Г. В. (Барнаул), ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула), ШНИПАС П. А.
(Каунас), ШУЛУТКО М. Л. (Екатеринбург), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

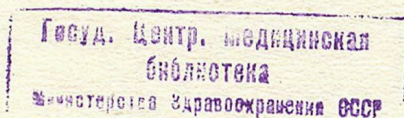
СПОНСОР ЖУРНАЛА — ФИРМА «ERICH JAEGER» (Германия)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

105077, Г. МОСКВА, 11-Я ПАРКОВАЯ УЛИЦА, ДОМ 32/61,
НИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ МЗ РФ, РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ»

Т. 465-48-77

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ Т. Н. ВАСИЛЕЙСКАЯ



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

Художественный редактор П. П. Ефремов
Ю. И. Седулин

Сдано в набор 12.01.93. Подписано в печать 24.02.93. Формат 84×108¹/₁₆. Печать офсет. Усл. печ. л. 10,08.
Усл. кр.-отт. 16,80. Уч.-изд. л. 11,99. Тираж 2000 экз. Заказ 44

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

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Копьева Т. Н., Бармина Г. В., Свищев А. В. Морфология мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода) 6

Оригинальные исследования

- Дидковский Н. А., Дворецкий Л. И., Копьева Т. Н., Зайцева Т. И., Белова Г. В. Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода) 14
- Базилевский А. В., Рожков А. Н., Фаустова М. Е. Реологический контроль муколитической терапии у больных неспецифическими заболеваниями легких 17
- Грובה О. М., Копьева Т. Н., Дыханов И. И., Гудовский Л. М., Русаков М. А. Нейтрофилы очага хронического воспаления в легких: двигательная, фагоцитарная активность и уровень обмена окислительно-восстановительных ферментов 21
- Дюбанова Г. А., Сидорова Л. Д., Мовчан Е. А., Валентик М. Ф., Кудрявцева М. Б. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике поражения легких при системной склеродермии 24
- Романова Л. К., Москалева Е. Ю., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б., Ильин Г. П. Иммунорегуляторные и цитотоксические свойства бронхоальвеолярного смыва при обострении бронхиальной астмы 30
- Макарова О. В., Михайлова Л. П., Сладкопеевцев А. С., Зыкова И. Е., Турусина Т. А. Влияние нормобарической гипоксии на клеточный состав бронхоальвеолярного смыва и фагоцитарную способность нейтрофилов и макрофагов легких крыс Wistar 35
- Ерохин В. В., Лепеха Л. Н., Гедымин Л. Е., Николаева Г. М. Особенности макрофагальной реакции при некоторых гранулематозных заболеваниях легких 39
- Гиниатуллин Р. У., Коваленко В. Л., Милованов А. П. Патогенетические аспекты вирусных пневмоний у детей грудного возраста (иммуноморфологическое исследование) 47
- Нюпенко Е. В., Панченко М. П., Романов Ю. А., Гришин А. В., Кабаева Н. В., Антонов А. С., Ткачук В. А. АТФ-деградирующая активность мембран легочной ткани: исследование особенностей гидролиза, клеточной специфичности и локализации 53
- Воробьева М. Н., Трубников Г. В. Циркадианные изменения микрореологических свойств крови у больных хроническим бронхитом 60
- Макаревич А. Э., Гомолко Н. Н., Кисель С. С., Фокина А. Н. Роль нарушений гормонального гомеостаза в прогрессировании хронического бронхита 64

Лекции

- Дворецкий Л. И. Гематологические синдромы в пульмонологии 68

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Kopjeva T. N., Barmina G. V., Svischev A. V. Mucociliary transport system morphology in primary chronic nonobstructive bronchitis 6

Original studies

- Didkovsky N. A., Dvoretzky L. I., Kopjeva T. N., Zaitzeva T. I., Belova G. V. Peculiarities of mucociliary transport investigation in patients with chronic bronchopulmonary pathology (radionuclide method modification) 14
- Bazylevsky A. V., Rozhkov A. N., Faustova M. E. Rheological control of mucolytic therapy in patients with COPD 17
- Grobova O. M., Kopjeva T. N., Dykhanov I. I., Gudovsky L. M., Rusakov M. A. Neutrophils from chronic inflammatory zone: locomotory, phagocytic activity and the level of oxydative enzymes exchange 21
- Dubanova G. A., Sidorova L. D., Movchan E. A., Valentik M. F., Kudryavtzeva M. B. Broncho-alveolar lavage in diagnostics of lung injuries during systemic scleroderma 24
- Romanova L. K., Moskaleva E. Yu., Ovcharenko S. I., Mladkovskaya T. B., Iljin G. P. Immunoregulatory and cytotoxic properties of broncho-alveolar lavage during asthma exacerbations 30
- Makarova O. V., Mikhailova L. P., Sladkopevtzev A. S., Zyкова I. E., Turusina T. A. Influence of normobarometric hypoxia on the cell content of broncho-alveolar lavage and phagocytic capacity of neutrophils and macrophages from Wistar rats' lungs 35
- Erokhin V. V., Lepekha L. N., Gedymin L. E., Nikolaeva G. M. Specific features of macrophageal reaction in some granulomatous lung diseases 39
- Giniatullin R. U., Kovalenko V. L., Milovanov A. P. Pathogenetic aspects of viral pneumonias in infants (immunomorphological study) 47
- Nupenko E. V., Panchenko M. P., Romanov Yu. A., Grishin A. V., Kabaeva N. V., Antonov A. S., Tkachuk V. A. ATP-degrading activity membranes from lung tissue: peculiarities of hydrolysis cellular specificity and localization 53
- Vorobjeva M. N., Trubnikov G. V. Circadian changes of blood microrheological properties in chronic bronchitis patients 60
- Makarevitch A. E., Gomolko N. N., Kisel S. S., Fokina A. N. The role of hormonal disturbances in chronic bronchitis progression 64

Lectures

- Dvoretzky L. I. Hematological syndromes in pulmonology 68

Заметки из практики

- Мухарлямов Ф. Ю., Копылев И. Д., Гейне Д. В., Черняев А. Л. Лейомиоматоз легких. Клинико-морфологическое наблюдение 76
- Ивашкин В. Т., Алексеев В. Г., Козловский И. А., Синопальников А. И., Абросимов А. В., Молодчина А. И. Поражения бронхолегочной системы при отравлениях бензином 80
- Михалева Л. М., Воронина Л. М. Аспергиллезно-стафилококковая пневмония у больного хроническим лимфолейкозом

Обзоры

- Бичев А. А., Чучалин А. Г. Механизмы утомления респираторной мускулатуры 82

Рецензии

- На книгу Топурия З. М., Милованова А. П., Алексеевских Ю. Г. «Морфология аэрогематического барьера» 89

Хроника. Информация

- Протокол заседания пульмонологической секции МГНОТ от 17 ноября 1992 года 91

Новое о лекарственных препаратах

О проведении подписки на 1993 год

Practical notes

- Mukharlyamov F. Yu., Kopylev I. D., Geine D. V., Chernyaev A. L. Lung Leiomyomatosis. Clinico-morphological study
- Ivashkin V. T., Alekseev V. G., Kozlovsky I. A., Synopalnikov A. I., Abrosimov A. V., Molodchina A. I. Broncho-pulmonary system injuries during intoxication with benzine
- Mikhaleva L. M., Voronina L. M. Pneumonia of mixed aspergillus and staphylococcal etiology in patient with chronic lympholeukosis

Review of Literature

- Bichev A. A., Chuchalin A. G. Mechanisms of respiratory muscle fatigue

Book Review

- Review of the book by Topuria Z. M., Milovanov A. P., Alekseevskyh Yu. G. Morphology of aerohematic barrier

Current events. Information

- Proceedings of Pulmonological Section of Moscow Scientific Society of Internists from 17.11.1992.

New data on pharmacological products

On subscription campaign for 1993

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 рассвет 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 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

Уважаемые читатели!

Несмотря на разработку новых лекарственных препаратов и немедикаментозных методов лечения, в последние годы наблюдается неуклонный рост частоты заболеваний бронхолегочной системы. Этим объясняется актуальность дальнейшего исследования основных структурных элементов защитных систем легкого и их состояния в условиях патологии.

Широкое внедрение в 80—90-х годах в клиническую практику фибробронхоскопии, сочетающейся с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), биоптатов бронхов и легких, позволило уточнить известные и обнаружить новые звенья патогенеза основных заболеваний органов дыхания человека. В настоящее время признается, что сочетание цитологических, цитобактериоскопических, биохимических, биофизических и бактериологических методов изучения БАЛ даст возможность решить многочисленные вопросы диагностики и патогенеза заболеваний легких. В настоящее время с помощью цитологического исследования БАЛ осуществляется диагностика онкологических и профессиональных заболеваний легких, определяется степень активности воспалительного процесса в легких и структурно-функциональные характеристики эффекторных клеток местной иммунной системы, проводится контроль эффективности терапии. Важное значение для диагностики в последнее время придается сопоставлению результатов цитологического исследования БАЛ и морфологических изменений легких, выявляемых при проведении трансбронхиальной или трансторакальной биопсии. Вместе с тем многие вопросы забора БАЛ, трактовки результатов исследования, диагностической значимости БАЛ продолжают широко обсуждаться, что нашло отражение в работе симпозиумов и семинаров с успехом проходившего с 1 по 5 декабря 1992 года в г. Санкт-Петербурге 3-го Национального Конгресса по патологии органов дыхания.

Значительных успехов достигла иммуноморфология в изучении патогенеза бронхиальной астмы. Обнаружение антител к IgE и рецепторов к этому комплексу на тучных клетках, всестороннее изучение взаимоотношений эффекторных клеток воспаления и их медиаторов, открытие автономной неадренергической, нехолинергической нервной системы, новые знания о роли эпителиальных клеток и структурно-функциональных особенностях аэрогематического барьера позволили сформировать новые представления о патогенезе и патогенетической терапии этого заболевания.

Актуальными для клинических морфологов остаются критерии диагностики гранулематозных и коллагеновых заболеваний, оценки состояния мукоцилиарной транспортной системы при острых и хронических воспалительных заболеваниях легких, патогенетические аспекты вирусных пневмоний у детей.

Публикация статей по актуальным вопросам морфологии является первой попыткой редакции журнала выявить основные научные коллективы морфологов России, работающих в этой области пульмонологии и представить их достижения.

Т. Н. Копьева, Г. В. Бармина, А. В. Свищев

МОРФОЛОГИЯ МУКОЦИЛИАРНОЙ ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ХРОНИЧЕСКОМ НЕОБСТРУКТИВНОМ БРОНХИТЕ

Лаборатория общей патологической анатомии Института морфологии человека РАМН,
Москва

В механизмах местной неспецифической защиты легких важную роль отводят мукоцилиарной транспортной системе, деятельность которой определяется главным образом активностью цилиарного аппарата бронхиального эпителия и реологическими свойствами бронхиального секрета. Нарушения в мукоцилиарном транспорте рассматриваются как один из ранних и патогномоничных признаков первичного хронического бронхита, составляющего 60—65 % всех форм хронических воспалительных заболеваний легких [8, 10, 14—16]. Физиологическими, биохимическими и иммунологическими исследованиями у больных первичным хроническим бронхитом показана избыточная продукция слизи и качественное изменение ее состава, подавление функции ресничек, дефицит секреторного IgA в бронхиальном секрете [4, 6, 9, 13]. Усиление бронхиальной секреции связывают с гипертрофией бронхиальных желез и бокаловидных клеток покровного эпителия [1, 5, 11]. Если гипертрофия бронхиальных желез при этом заболевании доказана с помощью морфометрических исследований, то положение об увеличении количества бокаловидных клеток в покровном слое основано на качественном анализе без учета мозаичности поражения слизистой оболочки бронхов. Противоречивыми являются сведения о дистрофических изменениях реснитчатых клеток, а также о дисплазии бронхиального эпителия [2, 7, 12]. В доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению стереоультраструктуры поверхности слизистой оболочки бронхов при хроническом воспалении.

Выделяют две формы первичного хронического бронхита: необструктивный и обструктивный. На каком-то этапе первичный хронический необструктивный бронхит (ПХНБ) становится обструктивным. Целью настоящего исследования было изучить гистологические, гистохимические и стереоультраструктурные особенности мукоцилиарной транспортной системы при ПХНБ.

Материалом исследования послужили биоптаты слизистой оболочки, взятые на уровне ветвления сегментарных бронхов во время диагностической и сканирующей бронхоскопии у 38 больных, страдающих ПХНБ в течение 3—20 лет. Все больные (возраст 17—59 лет; 23 мужчины, 15 женщин) находились на обследовании и лечении в отделении хронических патологических процессов НИИ иммунологии МЗ РФ (руководитель — профессор А. М. Борисова). Тридцать больных были некурящие, 8 человек выкуривали до 0,5 пачки сигарет в день в течение 10—18 лет. Клиническая и лабораторная характеристика больных опубликована нами ранее [3]. Контрольную группу составили 7 секционных наблюдений ранних (до 6 часов от момента смерти) вскрытий лиц без легочной патологии, погибших от механической травмы (возраст 27—59 лет; 6 мужчин, 1 женщина; 4 человека курящие). Кусочки слизистой оболочки бронхов брали в тех же местах, что и биоптаты. От каждого больного брали 2—3 кусочка. Один кусочек фиксировали в глютаральдегиде с последующей фиксацией в четырехокиси осмия и заливали в эпонаралдит. Для световой микроскопии делали полутонкие срезы толщиной 2 мкм, которые после обесмоливания окрашивали по Ван-Гизону. В 21 наблюдении получали ультратонкие срезы, которые исследовали в электронном микроскопе GEM-100. В 15 наблюдениях кусочки высушивали методом обхода критической точки CO₂, напыляли их поверхность слоем золота и изучали в сканирующем микроскопе «Hitachi S 500». В 5 наблюдениях кусочки фиксировали в нейтральном формалине и заливали в парафин. На парафиновых срезах, кроме обычных гистологических окрасок (гематоксилин и эозин, пикрофуксин по Ван-Гизону, по Харту), проводили гистохимические реакции на гликопротеиды (PAS-реакция с обработкой контрольных срезов амилазой), гликозамингликаны (окраска толуидиновым синим с обработкой контрольных срезов

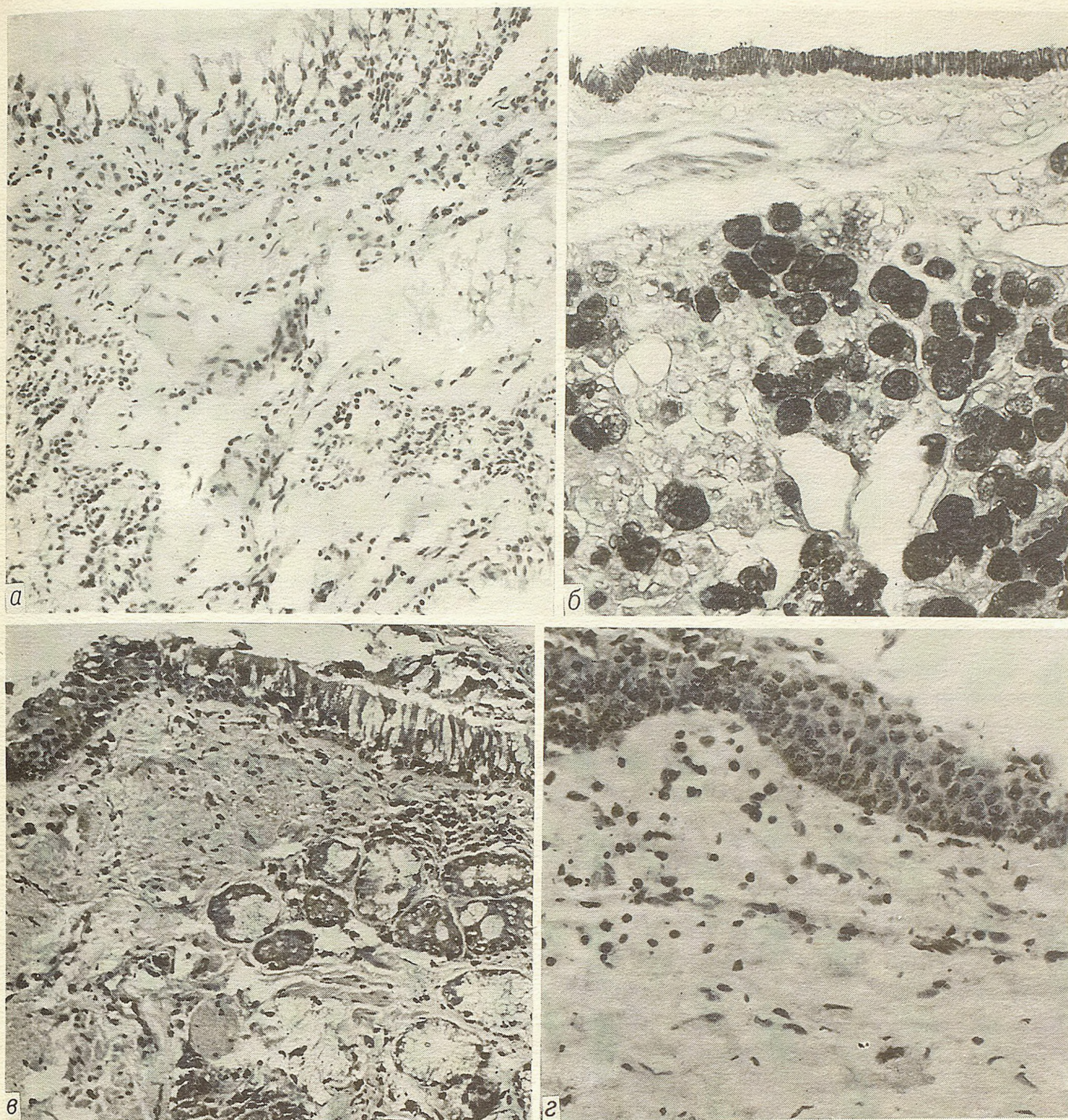


Рис. 1. Гистологические изменения бронхиального эпителия и бронхиальных желез слизистой оболочки сегментарного бронха при ПХНБ.

а — зона сохранного бронхиального эпителия: скопление бокаловидных клеток, переполненных секреторными гранулами, в участках катаральных изменений. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$; б — накопление PAS-положительного материала в слизистых клетках покровного слоя и ацинусах бронхиальных желез участка катаральных изменений. PAS-реакция. $\times 160$; в — зона базально-клеточной гиперплазии: цилиндрический эпителий с увеличенной рядностью ядер (5—6) и вытянутыми перпендикулярно базальной пластинке базальными клетками в участке катарально-склеротических изменений. Окраска по Ван-Гизону. $\times 250$; г — плоскоклеточная метаплазия эпителия: 5—10 слоев клеток с вытянутыми вдоль базальной пластинки клетками верхних слоев и выделяющимися в виде часточек базальными клетками, склероз собственной пластинки в участке катарально-склеротических изменений. Окраска по Ван-Гизону. $\times 250$.

тестикулярной и бактериальной гиалуронидазой), сульф- и сиаломуцины (окраска альтиановым синим), рибонуклеопротеиды (реакция по методу Браше с обработкой контрольных срезов рибо-

нуклеазой). В контрольных наблюдениях проводили все описанные выше методики световой и электронной микроскопии.

Для количественного анализа отбирали полу-

Морфометрические показатели структурных элементов слизистой оболочки стенки сегментарного бронха при первичном хроническом необструктивном бронхите и в норме

Гистологические группы	Но- мера груп срав- не- ния	Ко- ли- чест- во изме- ре- ний	Толщина, мкм		Коли- чест- во п/эр	Объемная плотность (M±m), об %					
			эпите- лиаль- ный пласт	реснит- чатая кайма		Клетки эпителия			Собственная пластинка		
						реснит- чатые	бокало- видные	базаль- ные	сосуды	клетки	волокна
Возрастной контроль											
Сохранный эпителий	1	57	42,0±5,4	5,4±0,7	19	31,4±2,0	15,4±1,1	17,9±4,7	10,2±1,0	7,2±0,8	25,7±3,0
Первичный хронический необструктивный бронхит											
Очаги катарального воспаления											
без обострения											
сохранный эпителий	2	135	49,8±1,6	6,2±0,2	45	30,9±1,8	19,3±1,6	15,2±1,0	7,4±0,6	8,4±0,6	28,3±2,0
базально-клеточная гиперплазия	3	6	43,5±1,5	—	2	28,0±1,3	12,6±0,7	22,4±0,9	3,5±0,3	8,9±2,6	28,4±5,5
плоскоклеточная метаплазия	4	6	60,0±1,0	—	2	—	—	—	4,3±1,2	8,1±0,7	36,1±1,2
с обострением											
сохранный эпителий	5	96	44,3±1,9	5,1±0,4	32	31,8±1,4	14,8±1,2	20,0±1,4	9,7±0,8	11,4±0,8	25,2±1,7
Очаги катарально-склеротического воспаления											
без обострения											
сохранный эпителий	6	30	38,3±1,3	7,8±0,6	10	36,5±3,4	12,6±1,1	21,3±1,5	6,4±0,6	5,2±0,5	55,6±2,2
базально-клеточная гиперплазия	7	18	45,9±3,0	—	6	28,2±5,1	4,1±0,3	40,1±6,4	7,9±1,8	3,7±0,7	62,2±5,5
плоскоклеточная метаплазия	8	54	50,0±3,8	—	18	—	—	—	5,3±0,5	7,8±0,9	56,9±2,4
с обострением											
сохранный эпителий	9	18	41,8±4,0	5,8±1,1	66	35,7±5,9	16,7±2,2	23,7±2,3	6,8±1,1	11,0±1,7	41,8±4,8
базально-клеточная гиперплазия	10	21	70,0±0,1	—	7	33,3±2,7	7,6±1,5	44,8±3,5	8,3±0,8	7,7±1,4	49,0±4,9
плоскоклеточная метаплазия	11	42	43,0±1,2	—	14	—	—	—	6,8±0,8	9,7±1,0	50,6±3,4

Приложение к таблице

Вероятность случайности различий между морфометрическими параметрами

Номера групп сравнения	Эпителиальный пласт	Реснитчатая кайма	Клетки эпителия			Собственная пластинка		
			реснитчатые	бокаловидные	базальные	сосуды	клетки	волокна
1	2	3	4	5	6	7	8	
1—2	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
1—3	>0,05	—	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05
1—4	<0,01	—	—	—	—	<0,01	>0,05	<0,01
1—5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
1—6	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01
1—7	>0,05	—	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01
1—8	>0,05	—	—	—	—	<0,01	>0,05	<0,01
1—9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
1—10	<0,01	—	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
1—11	>0,05	—	—	—	—	<0,05	>0,05	<0,01
2—3	>0,05	—	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
2—4	<0,05	—	—	—	—	<0,05	>0,05	<0,01
2—5	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05
2—6	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01
3—4	<0,05	—	—	—	—	>0,05	>0,05	>0,05
3—7	>0,05	—	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
4—8	>0,05	—	—	—	—	>0,05	>0,05	<0,01
5—9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01
6—7	>0,05	—	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
6—8	<0,05	—	—	—	—	>0,05	<0,05	>0,05
6—9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05
7—8	>0,05	—	—	—	—	>0,05	<0,01	>0,05
7—10	<0,05	—	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
8—11	<0,05	—	—	—	—	>0,05	>0,05	>0,05
9—10	<0,05	—	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
9—11	>0,05	—	—	—	—	>0,05	>0,05	>0,05
10—11	<0,05	—	—	—	—	>0,05	>0,05	>0,05

тонкие срезы с плоскостью строго перпендикулярной слоям бронхиальной стенки. Учитывали относительную протяженность сохранного бронхиального эпителия, базально-клеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (процент полей зрения). Измеряли (в мкм) ширину эпителиального пласта и реснитчатой каймы. Морфометрическое исследование структурных компонентов слизистой оболочки проводили на стереометрическом комплексе «Структура» в полуавтоматическом режиме с использованием многоцелевой тестовой системы и соблюдением принципа рандомизации. В эпителиальном пласте и собственной пластинке определяли объемную плотность (%) шести структурных компонентов (реснитчатые, бокаловидные, базальные эпителиальные клетки, сосуды, клетки и волокнистые пучки собственной пластинки). Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики. Достоверность различий между средними величинами находили по критерию Стьюдента.

Гистологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов выявило хроническое воспаление с мозаичным распределением очагов катарального и катарально-склеротического бронхита. При световой микроскопии отмечали гипертрофию и гиперсекрецию слизистых клеток бронхиальных желез, очаговую гипертрофию бокаловидных клеток эпителиального пласта (рис. 1, а, б) и очаговую дисплазию бронхиального эпителия. Гистохимически в секреторных гранулах слизистых клеток покровного эпителия и бронхиальных желез обнаружили накопление гликопротеидов и снижение содержания сульфогликопротеидов по сравнению с контролем. В собственной пластинке слизистой оболочки выявили единичные инфильтраты из 2—5 клеток, представленных лимфоцитами и гистиоцитами, и слабый очаговый склероз. Обострение воспаления характеризовалось лейкопедезом эпителиального пласта, полнокроем сосудов и отеком собственной пластинки, увеличением количества сосудов, примесью нейтрофилов в составе воспалительного инфильтрата.

Морфометрические показатели структурных элементов слизистой оболочки стенки сегментарного бронха при ПХНБ и в норме представлены в таблице. При морфометрическом анализе учитывали очаги катарального и катарально-склеротического бронхита без обострения и с обострением воспаления. К катаральному бронхиту относили биоптаты, в которых по сравнению с контролем имелась лишь тенденция к увеличению плотности волокнистых структур в собственной пластинке слизистой оболочки. В наблюдениях с катарально-склеротическим бронхитом объемная плотность очагов склероза достоверно возрастала ($p < 0,01$). Обострение воспаления сопровождалось существенным увеличением числа клеток

и сосудов в собственной пластинке слизистой оболочки бронха ($p < 0,05$). При изучении мукоцилиарной транспортной системы покровного эпителия бронхов выделили три зоны: 1) сохранного эпителия, 2) базально-клеточной гиперплазии, 3) плоскоклеточной метаплазии (рис. 1, а, в, г). К сохранным зонам относили участки многоядного эпителия, состоящего из реснитчатых, бокаловидных и базальных клеток, рядность которых колебалась от 1 до 4. Участки базально-клеточной гиперплазии (рядность ядер от 4 до 6) были покрыты цилиндрическим эпителием с разреженной реснитчатой каймой и небольшим количеством бокаловидных клеток. Плоскоклеточная метаплазия характеризовалась 4—7 слоями низких цилиндрических, кубических, полигональных и уплощенных клеток. В очагах катарального бронхита зоны сохранного эпителия занимали 92 % протяженности поверхности исследованной слизистой оболочки, переходная зона и плоскоклеточная метаплазия — по 4 %. В катарально-склеротических участках протяженность зон составляла соответственно 30 %, 20 % и 50 %. В контрольных наблюдениях покровный эпителий был сохранен.

В зонах сохранного эпителия очагов как катарального, так и катарально-склеротического бронхита толщина эпителиального пласта и реснитчатой каймы не отличалась от нормы ($p > 0,05$). Как и в контроле, бокаловидные клетки были распределены неравномерно. Они или образовывали скопления по 5 клеток подряд, или располагались по 1 клетке через 5—10 реснитчатых клеток. В очагах катарального бронхита вне обострения воспаления объемная плотность бокаловидных клеток была достоверно увеличена по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Секреторные гранулы занимали практически всю цитоплазму, причем в отличие от нормы были крупные и часто сливались в одну вакуоль (рис. 2, а, б). Даже при световой микроскопии отмечалось возвышение апикальных отделов цитоплазмы бокаловидных клеток над поверхностью стенки. При сканирующей электронной микроскопии гипертрофированные бокаловидные клетки определялись в виде грибовидных выбуханий. В биоптатах, взятых в момент обострения воспаления, объемная плотность бокаловидных клеток существенно уменьшалась по сравнению с группой вне обострения ($p < 0,05$). Многие клетки содержали оптические пустоты, которые рассматривают как характерный признак выброса секреторных гранул в просвет бронха. Количество секреторных гранул в клетке было уменьшено, они были мелких размеров. При трансмиссионной электронной микроскопии обнаруживали опустошенную цитоплазму, которая содержала лишь единичные пузырьки, соответствующие по электронной плотности гранулам секрета. В очагах катарально-склеротического бронхита как вне, так и при обострении воспаления объемная

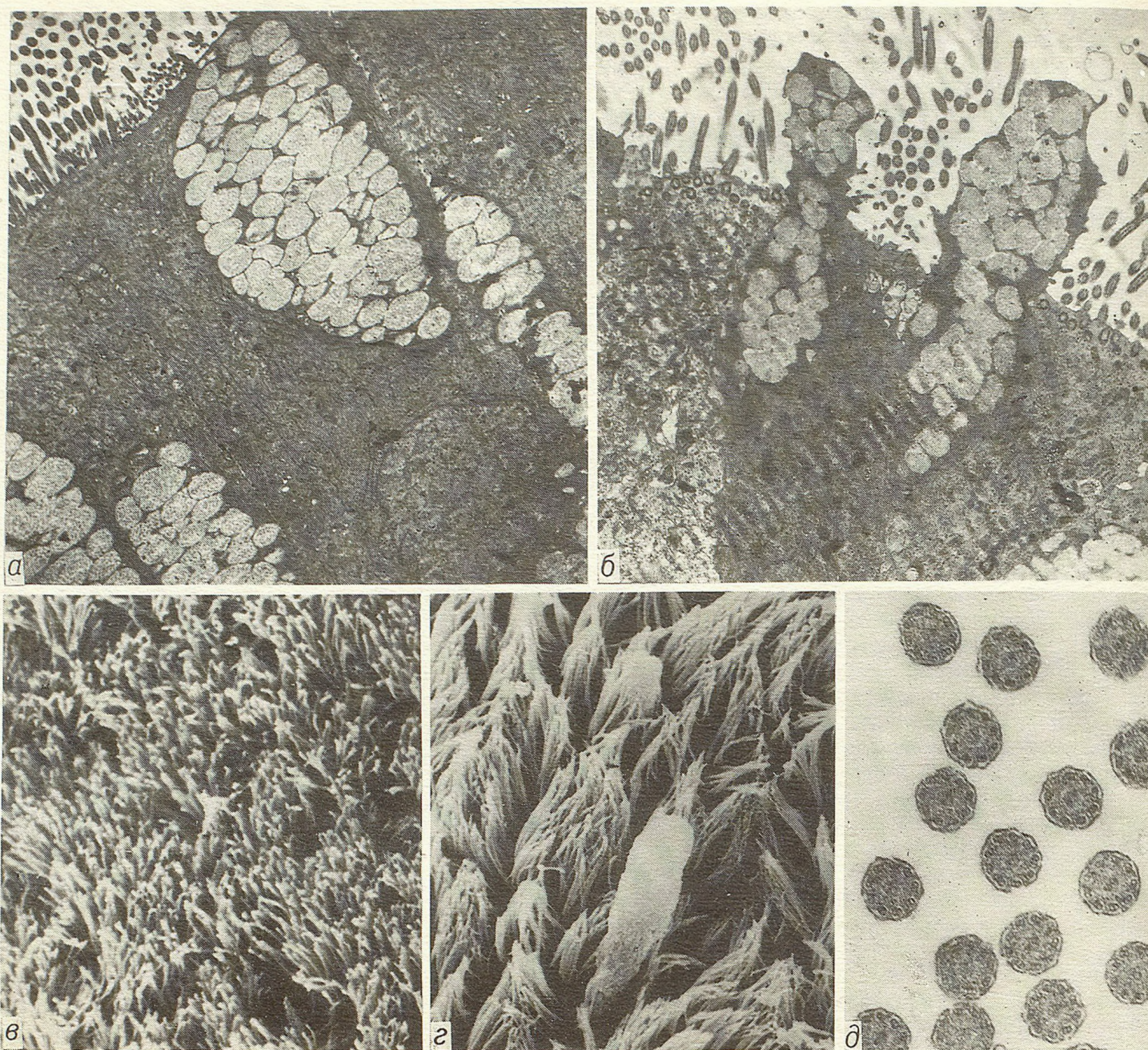


Рис. 2. Ультраструктурные изменения бронхиального эпителия при ПХНБ.

а — реснитчатые и бокаловидные клетки эпителия слизистой оболочки сегментарного бронха в норме. Реснички одинаковой длины и диаметра, правильно сформированные и регулярно расположенные в апикальной части клетки базальные тельца, митохондрии упорядоченно ориентированы по длинной оси реснитчатой клетки. Бокаловидные клетки содержат секреторные гранулы с четко очерченной гранулярной мембраной. Секционное наблюдение. Мужчина 49 лет. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 10\,000$; б — реснитчатые и бокаловидные клетки в участке катаральных изменений: бокаловидные клетки содержат крупные гранулы секрета, выбухают над поверхностью; реснитчатые клетки сохраняют нормальное строение. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 10\,000$; в — поверхность реснитчатых клеток оболочки сегментарного бронха в норме. Реснички одинаковой длины и ориентации образуют сплошной покров. Секционное наблюдение. Женщина 40 лет. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 1000$; г — поверхность реснитчатых клеток в участке катаральных изменений: верхушки ресничек склеены тяжистым секретом. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 20\,000$; д — поперечный срез ресничек: в участке катаральных изменений видны правильно организованные комплексы микротрубочек (1 центральная пара и 9 периферических). Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 50\,000$.

плотность бокаловидных клеток достоверно не отличалась от нормы. В половине клеток обнаруживали крупные секреторные гранулы, в остальных их размеры и число не отличались от контрольных наблюдений. Гистохимические особенности секрета в участках катарального и катарально-склеротического бронхита не различались. В катарально-склеротических участках растровая электронная микроскопия выявила

меньше грибовидных выбуханий апикальных отделов бокаловидных клеток.

Объемная плотность реснитчатых клеток зон сохранного эпителия во всех биоптатах слизистой оболочки бронхов при ПХНБ существенно не изменялась. Вне обострения воспаления их гистологические особенности не отличались от контроля. Реснитчатая кайма была равномерно выражена и прослеживалась на всем протяже-

нии. При сканирующей электронной микроскопии реснички имели одинаковую величину и направленность, и только в участках выброса секрета находили поля их нарушенной ориентации. Однако по сравнению с нормой на поверхности ресничек определялись более выраженные тяжистые наложения секрета (рис. 2, в, г). Трансмиссионная электронная микроскопия реснитчатых клеток не выявила изменений в ультраструктуре ресничек и базальных телец, а также в регулярности расположения последних. Сохранялись длина ресничек и строение комплексов микротрубочек (рис. 2, д). Как и в норме, цитоплазма реснитчатых клеток имела умеренную электронную плотность, митохондрии были ориентированы по длинной оси клетки. В биоптатах, взятых в момент обострения воспаления, небольшая часть реснитчатых клеток имела размытые контуры, плохо прокрашенную цитоплазму, отдельные клетки были десквамированы. Сканирующая электронная микроскопия поверхности эпителия показала очаговое отсутствие ресничек, нарушение однонаправленной ориентации и склеенность их. Увеличивалась площадь наложений плотного тяжистого секрета. При трансмиссионной электронной микроскопии реснитчатых клеток обнаружили расширенные межклеточные пространства, очаговую деструкцию органелл, преимущественно в апикальных отделах, нарушение упорядоченной ориентации сохранившихся митохондрий с просветлением матрикса и дискомплексацией крист (рис. 3, а).

В 11 из 21 биоптата электронно-микроскопически обнаружили слияние мембран аксоном отдельных ресничек и единичные цитоплазматические выросты, содержащие по 2—3 трубчатых комплекса (рис. 3, б, в). Всего на 100 поперечных срезах ресничек выявили 15 со слившимися аксономами. В контроле цитоплазматические выросты и реснички со слившимися мембранами обнаружены в 2 из 7 наблюдений (из 40 поперечных срезов ресничек отмечали две, содержащие по 2 трубчатых комплекса).

Гистологически и гистохимически базальные клетки зон сохранного эпителия не отличались от контроля. Они были мелкие, полигональной формы, с крупным гиперхромным ядром и узким ободком цитоплазмы, содержащей умеренное количество рибонуклеопroteидов. При отсутствии обострения воспаления рядность их ядер составляла 1—2, и только на небольшом протяжении очагов катарально-склеротического бронхита отмечалась гиперплазия базальных клеток, образующих 3—4 ряда. Объемная плотность базальных клеток зон сохранного бронхиального эпителия при ПХНБ достоверно не изменялась по сравнению с контролем. Вместе с тем отмечалась тенденция к увеличению показателей при обострении воспаления в очагах катарально-склеротического бронхита. При трансмиссионной электронной микроскопии в очагах катарально-

склеротического бронхита чаще встречали базальные клетки с увеличенным количеством тонофибрилл в цитоплазме и цитоплазматическими отростками с десмосомами в участках соприкосновения.

В зоне базально-клеточной гиперплазии толщина эпителиального пласта имела тенденцию к увеличению по сравнению с сохранным эпителием при ПХНБ и контролем. Сохранившиеся бокаловидные клетки обычно содержали мелкие секреторные гранулы в апикальных отделах цитоплазмы. Объемная плотность их была существенно снижена по сравнению с пластом сохранного эпителия ($p < 0,01$). При этом в очагах катарально-склеротического воспаления содержание бокаловидных клеток было достоверно ниже, чем в участках катарального ($p < 0,01$). Кайма реснитчатых клеток зоны базально-клеточной гиперплазии имела неравномерную толщину. Показатели колебались от 5—7 до 2—3 мкм, в отдельных участках реснитчатая кайма отсутствовала. Объемная плотность реснитчатых клеток имела тенденцию к снижению, однако достоверных различий между группами не обнаружили. Сканирующая электронная микроскопия поверхности эпителия этой зоны выявила единичные грибовидные взбухания апикальных отделов бокаловидных клеток и значительные изменения реснитчатого аппарата. Отмечались нарушения однонаправленной ориентации ресничек. Наряду с ресничками нормальной длины встречались укороченные реснички и участки, лишенные ресничек (рис. 3, г). При трансмиссионной электронной микроскопии в апикальных отделах реснитчатых клеток выявляли чередование участков с сохранившимися ресничками и цитоплазматических выростов, в основании которых изредка встречались нерегулярно расположенные базальные тельца. Обнаруживали реснички со слившимися мембранами аксоном. Часть реснитчатых клеток содержала боковые отростки образующие межклеточные контакты. В цитоплазме таких клеток определяли нарушение продольной ориентации митохондрий и волокнистоподобные структуры. Участки базально-клеточной гиперплазии имели рядность ядер от 4 до 6, объемная плотность их существенно увеличивалась по сравнению с зоной сохранного эпителия ($p < 0,01$). Ядра клеток были вытянуты перпендикулярно базальной пластинке, цитоплазма в форме теннисной ракетки была богата рибонуклеопroteидами. При трансмиссионной электронной микроскопии в клетках базального слоя определялись многочисленные цитоплазматические отростки и тонофибриллы, в базальной пластинке — очаговые утолщения.

В участках плоскоклеточной метаплазии толщина эпителиального пласта увеличивалась. В нем различали 4—7 слоев клеток. Клетки верхних слоев были вытянуты длинной осью вдоль базальной пластинки, их крупные ядра и уплощенная цитоплазма плохо воспринимали красители. Рас-

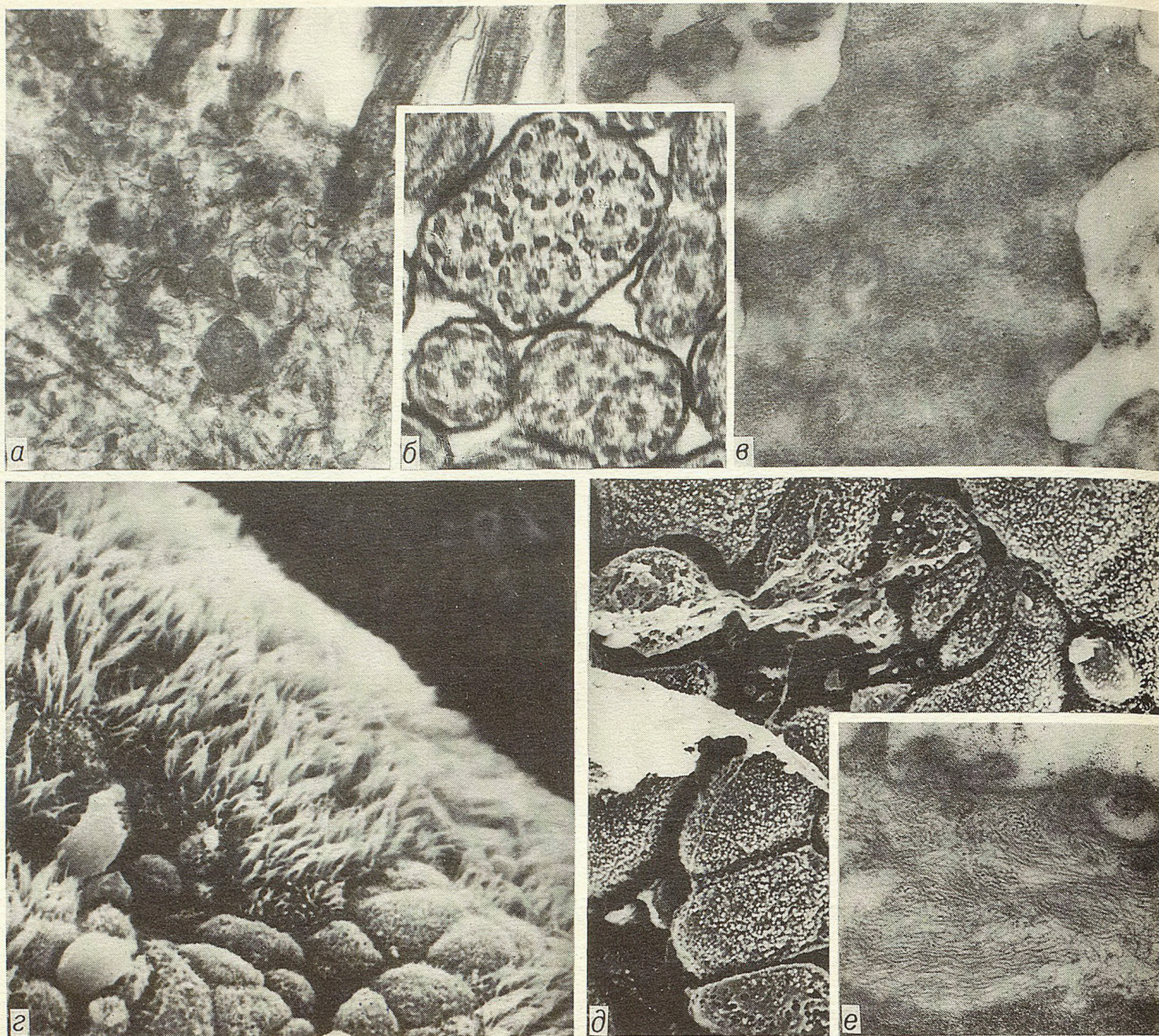


Рис. 3. Ультраструктурные изменения бронхиального эпителия при ПХНБ.

a — апикальная часть реснитчатой клетки в участке катаральных изменений при обострении воспаления: нарушение упорядоченного расположения сохранившихся митохондрий с просветлением матрикса и дискомплексацией крист. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 40\,000$; *b* — поперечные срезы ресничек в участках катаральных изменений: комплекс микротрубочек сохраняет нормальное строение, слияние мембран аксоном. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 50\,000$; *в* — фрагмент апикальной поверхности реснитчатой клетки в участке катарально-склеротических изменений: цитоплазматический вырост содержит 4 трубчатых комплекса аксоном ресничек, контуры мембран размыты. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 50\,000$; *г* — поверхность слизистой оболочки сегментарного бронха в зоне базально-клеточной гиперплазии покровного эпителия: апикальные отделы части клеток полностью лишены ресничек, представлены мелкими цитоплазматическими выростами, верхушки сохранившихся ресничек склеены, однонаправленная ориентация их нарушена. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 20\,000$; *д* — поверхность слизистой оболочки сегментарного бронха в зоне плоскоклеточной метаплазии: апикальные отделы клеток представлены мелкими цитоплазматическими выростами. Видно расширенное устье протока бронхиальной железы с выбросом тяжистого секрета. Сканирующая электронная микроскопия. $\times 15\,000$; *е* — фрагмент апикальной поверхности плоской клетки в зоне плоскоклеточной метаплазии: мелкие цитоплазматические выросты без базальных телец, большое количество тонофибрилл в цитоплазме. Трансмиссионная электронная микроскопия. $\times 50\,000$.

полагающиеся под ними клетки имели полигональную или кубическую форму. Базальные клетки определялись в виде частокла. В цитоплазме клеток 2—3 нижних слоев выявлялось значительное содержание рибонуклеопротеидов. При сканирующей электронной микроскопии поверхность эпителиального пласта была представлена мелкими

цитоплазматическими выростами (рис. 3, *д*). Ультраструктура поверхностных клеток характеризовалась большим количеством беспорядочно расположенных волокнистых структур, единичными митохондриями, отсутствием базальных телец в цитоплазматических выростах (рис. 3, *е*). В базальных клетках отмечались множественные ци-

топлазматические отростки с большим количеством десмосом.

Заключение

Морфология мукоцилиарной транспортной системы при ПХНБ характеризуется гипертрофией бронхиальных желез, а также очаговой гипертрофией бокаловидных клеток покровного слоя и очаговыми дистрофическими и диспластическими изменениями бронхиального эпителия. В секрете гранул слизистых клеток гистохимически выявляется накопление гликопротеидов и уменьшение сиало- и сульфомуцинов. Морфометрический анализ установил, что увеличение объемной плотности бокаловидных клеток, обусловленное их гипертрофией, имеется только в сохранном покровном слое участков катарально-бронхита. Стереультраструктура гипертрофированной бокаловидной клетки имеет вид грибовидного взбухания ее апикального отдела над поверхностью слизистой оболочки. При трансмиссионной электронной микроскопии в ней отмечается увеличение размеров и слияние секреторных гранул. В покровном бронхиальном эпителии очагов катарально-склеротического бронхита содержание бокаловидных клеток, а также гистологические и ультраструктурные особенности их существенно не отличаются от нормы. По-видимому, вклад гипертрофии бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов в гиперсекрецию при ПХНБ невелик. В участках многорядного бронхиального эпителия слизистой оболочки бронхов при ПХНБ сохраняются как стереультраструктура поверхности, так и ультраструктура реснитчатых клеток, однако чаще, чем в норме, встречаются единичные цитоплазматические выросты и реснички со слившимися мембранами аксонем. При обострении воспаления отмечаются увеличение секрета на поверхности слизистой оболочки, нарушение однонаправленной ориентации ресничек, их склеенность, очаги дистрофии, некроза и десквамации бронхиального эпителия.

Диспластические изменения бронхиального эпителия при ПХНБ представлены базально-клеточной гиперплазией и плоскоклеточной метаплазией и чаще встречаются в участках катарально-склеротического бронхита. При базально-клеточной гиперплазии отмечается разрежение реснитчатой каймы и существенное уменьшение количества бокаловидных клеток, однако сохраняется многорядность бронхиального эпителия. Стере-

ультраструктура поверхности слизистой оболочки бронха этой зоны характеризуется нарушением в ориентации и длине ресничек, появлением участков с резко укороченными ресничками и цитоплазматических выростов на месте ресничек. Для зон базально-клеточной гиперплазии характерно перпендикулярное расположение ядер по отношению к базальной мембране, а также значительное количество тонофибрилл и отростков в цитоплазме. Стереультраструктура поверхности участков плоскоклеточной метаплазии представлена мелкими цитоплазматическими выростами. Все клетки этой зоны, включая базальные, содержат тонофибриллы и цитоплазматические отростки с большим количеством десмосом. Механизм плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия остается неясным. В плоских клетках выявлены признаки железистой дифференцировки, биохимической и метаболической аберрации [17, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобков А. Г. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 1989.— Т. 1.— С. 32—49.
2. Гомоляко И. В. // Тер. арх.— 1989.— № 2.— С. 84—88.
3. Грובהва О. М., Копьева Т. Н., Макарова О. В. и др. // Пробл. туб.— 1989.— № 12.— С. 7—11.
4. Дидковский Н. А., Дворецкий Л. И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких.— М.: Медицина, 1990.
5. Коровина О. В., Бобков А. Г., Собченко С. А. и др. // Пульмонология.— 1991.— № 4.— С. 41—44.
6. Луценко М. Т., Целуйко С. С., Савенко И. А. // Арх. пат.— 1989.— № 7.— С. 59—63.
7. Непомнящих Г. И., Непомнящих Л. М. // Там же.— 1990.— № 6.— С. 16—19.
8. Путов Н. В., Александрова И. И., Вишнякова Л. А., Яковлева Н. В. // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С. 44—48.
9. Солопов В. Н., Луничкина И. В. // Сов. мед.— 1987.— № 10.— С. 3—6.
10. Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1987.— № 3.— С. 3—9.
11. Aikawa T., Shimura S., Sasaki H. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol. 140, N 2.— P. 477—482.
12. Boucher R. C., Scott M. R., Willumsen N., Stutts M. // Ibid.— 1988.— Vol. 138, N 6.— P. 41—44.
13. Burnett D., Crocker J., Stockley R. A. // J. Clin. Path.— 1987.— Vol. 40, N 10.— P. 1217—1220.
14. De Jongh R., Rutland J. // Ibid.— 1989.— Vol. 42, N 6.— P. 613—619.
15. Hutchison D. C. // Eur. J. Respir. Dis.— 1987.— Suppl. 153.— P. 78—85.
16. Niewoehner D. // Semin. Respir. Infect.— 1988.— Vol. 3, N 1.— P. 14—26.
17. Niimi T., Imaizumi M., Abe T. et al. // Am. J. Clin. Pathol.— 1987.— Vol. 88, N 5.— P. 545—551.
18. Pfeifer A. M., Lechner J. F., Masui T. et al. // Environ. Health Persp.— 1989.— Vol. 80.— P. 209—220.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [616.24=616.233]-036.12-092

*Н. А. Дидковский, Л. И. Дворецкий, Т. Н. Копьева, Т. И. Зайцева,
Г. В. Белова*

ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (модификация радиоизотопного метода)

НИИ физико-химической медицины МЗ Российской Федерации

PECULIARITIES OF MUCOCILIARY TRANSPORT INVESTIGATION IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHO-PULMONARY PATHOLOGY (RADIONUCLIDE METHOD MODIFICATION)

N. A. Didkovsky, L. I. Dvoretzky, T. N. Kopjeva, T. I. Zaitzeva, G. V. Belova.

Summary

In patients with a long history of broncho-pulmonary pathology a non-marked cough often takes place providing nearly normal parameters of mucociliary transport (MCT). The proposed radionuclide method modification using the central antitussive drug «Tusuprex» allows to exclude compensatory cough during the investigation period, thus obtaining significant MCT parameters.

Резюме

У больных с длительно текущей бронхолегочной патологией имеет место субъективно незаметное подкашливание, обеспечивающее показатели мукоцилиарного транспорта (МЦТ) близкие к норме. Предложенная модификация радиоизотопного метода, заключающаяся в применении препарата центрального действия тусупрекса, позволяет исключить компенсаторное подкашливание во время проведения исследования и получить достоверные показатели МЦТ.

Удаление аспирированных с воздухом частиц микробного и немикробного происхождения — трахеобронхиальный клиренс легких (ТБК) является сложной функциональной системой, основными компонентами которой служат: мукоцилиарный транспорт (МЦТ), представляющий собой передвижение в проксимальном направлении бронхиального секрета в результате биения ресничек мерцательного эпителия трахеобронхиального дерева, кашель, а также клиренс, осуществляемый за счет разности скоростей потока воздуха на вдохе и выдохе в различных точках респираторного тракта (табл. 1) [3].

Для диагностики нарушений ТБК в настоящее время разработано большое число методик, позволяющих оценить ТБК в целом, а также состояние отдельных компонентов данной функциональной системы. Наибольшее распространение получили методы оценки МЦТ, основанные на

определении скорости выведения различных предварительно ингалированных индикаторных частиц. С этой целью может быть использована ингаляция аутологичного гемоглобина с последующим определением скорости МЦТ по выведению гемоглобина с мокротой по специальной цветовой шкале [1]. Однако более современным является использование радиоизотопного метода оценки МЦТ. Для этого используют индикаторные частицы, меченные радиоизотопом короткого периода полураспада, диаметром 6—8 мкм, так как более крупные частицы задерживаются в трахее и крупных бронхах, а более мелкие проникают в альвеолы, где действуют другие механизмы очищения.

В наших исследованиях мы применяли микросферы альбумина сыворотки крови человека, меченные ^{99m}Tc (период полураспада 6 час), в виде стандартного препарата ТСК-5. Ингаляцию

Таблица 1

Основные механизмы очищения верхних и нижних дыхательных путей (по W. Warwick)

Механизм очищения	Верхние дыхательные пути	Трахея и крупные бронхи	Мелкие бронхи и бронхиолы	Синусы
Мукоцилиарный транспорт	+++	+++	+++	++++
Различие в величине потока воздуха на вдохе и выдохе	++	++++	++++	0
Кашель	++	++++	+/?	0

проводили с помощью ультразвукового ингалятора УЗИ-2, применяли $15 \mu\text{Ci}$ пертехнетата на флакон препарата. Сцинтиграфию проводили на гамма-камере фирмы «Сименс» (ФРГ) сразу же после ингаляции и через 2 часа, так как данный промежуток времени был определен в результате предварительных исследований как наиболее оптимальный для оценки МЦТ. При первой и повторной сцинтиграфии легочные поля синхронизировались с помощью компьютера, и в дальнейшем производилась компьютерная обработка данных по программе с коррекцией на распад препарата. МЦТ оценивался по изменению радиоактивности над легочными полями в течение 2 часов. Заранее больные были предупреждены о том, что во время исследования они не должны кашлять.

Частота биения ресничек мерцательного эпителия — цилиарная активность (ЦА) в сочетании с реологическими показателями бронхиального секрета является основным критерием, определяющим МЦТ. Измерение ее проводилось в браш-препаратах, полученных при фибробронхоскопии, с помощью электронно-оптической системы, состоящей из фазово-контрастного микроскопа, фотоэлектронного умножителя, усилителя и осциллографа. Данная методика, разработанная M. Dulfano (1978), была внедрена в нашей клинике.

Однако у ряда больных с длительно текущей бронхолегочной патологией при резко нарушенном МЦТ имеет место постоянное субъективно незаметное подкашливание, являющееся мощным компенсаторным механизмом и обеспечивающее показатели ТБК, близкие к норме.

В нашей клинике наблюдалась больная В. Л., 27 лет, с клиническим диагнозом синдром Зиверта—Картагенера. При поступлении предъявляла жалобы на кашель с отделением гнойной мокроты, одышку при ходьбе, слабость, потливость, потерю в весе (за последние 5 лет похудела на 13 кг). Из анамнеза известно, что с момента рождения у больной было выявлено полное обратное расположение внутренних органов, с 9-месячного возраста отмечались пневмонии 1—2 раза в год. В школьном возрасте больная получала ежегодно стационарное и санаторно-

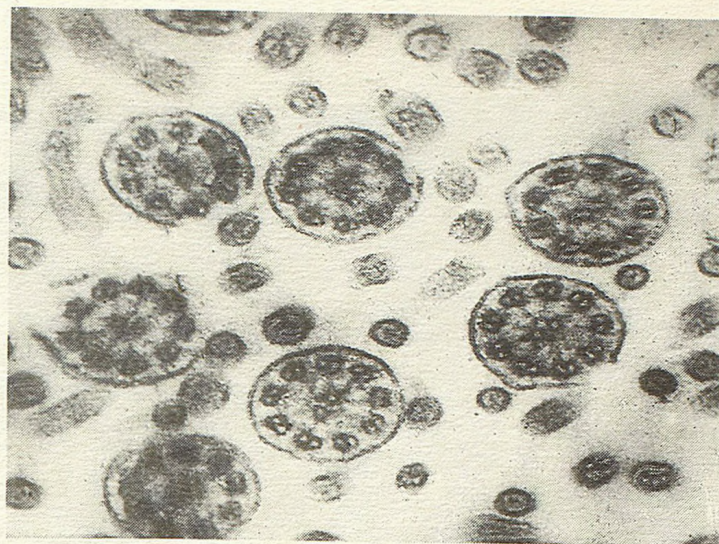


Рис. 1. Ультраструктура ресничек мерцательного эпителия на поперечном срезе при электронной микроскопии (отсутствуют динеиновые ручки)

курортное лечение и тем не менее за эти годы трижды перенесла пневмонию. С 7 лет у больной диагностировали пансинусит с частыми обострениями, обоняние и дыхание через нос отсутствуют. В 1987 г. перенесла радикальную операцию на левой гайморовой пазухе по поводу полипоза, операция улучшения не принесла. При аускультации у больной было выявлено большое количество сухих хрипов; при исследовании ФВД — обструкция на уровне бронхов всех калибров (ОФВ₁ 30,9 % от должн.), проба Тиффно 42 %, П₂₅ 11,6 % от должн., П₅₀ 5,3 % от должн., П₇₅ 6,3 % от должн.); рентгенологически — обратное расположение органов грудной клетки, усиление легочного рисунка за счет бронхиального компонента; в клиническом анализе крови — лейкоцитоз ($10,1 \cdot 10^9/\text{л}$) и лимфопения (16 %), при исследовании крови было выявлено повышение концентрации IgA (480 мг%), при исследовании на фагоцитоз — снижение показателей НСТ-теста (НСТ_{спонт.} 1 %, НСТ_{акт.} 15 %); при фибробронхоскопии обнаружен двусторонний диффузный эндобронхит II степени интенсивности воспаления, в просвете трахей и бронхов отмечалось скопление большого количества гнойного вязкого секрета, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой бронхов мерцательный эпителий сохранен, однако при исследовании ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия с помощью электронной микроскопии было выявлено отсутствие динеиновых ручек (рис. 1). При исследовании ЦА — движения ресничек не было. При исследовании состояния МЦТ радиоизотопным методом по обычной методике показатели были близки к норме: 41,7 % для правого и 40,3 % для левого легкого (при норме $47,3 \pm 4,7$ %). Это

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей МЦТ в контрольной группе больных при различных методиках

Методика	МЦТ, %	ЦА, Гц
Без тусупрекса	$45,2 \pm 3,7$	$10,1 \pm 2,3$
С тусупрексом	$43,4 \pm 4,2$	$9,7 \pm 2,7$
	$p < 0,02$	$p < 0,05$

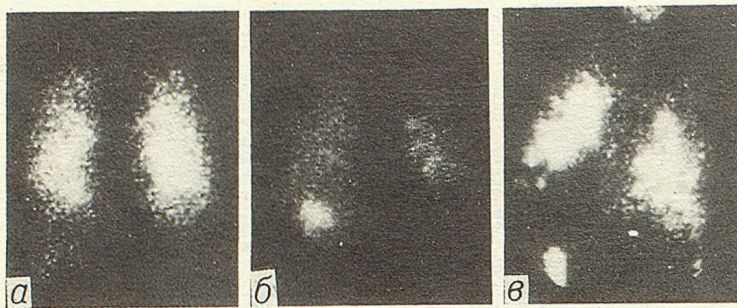


Рис. 2. Радиоизотопное исследование мукоцилиарного транспорта легких у больной В. Л.

а — сцинтиграмма легких сразу же после ингаляции радиофармпрепарата; б — сцинтиграмма легких через 2 часа при проведении радиоизотопного исследования по обычной методике; в — сцинтиграмма легких через 2 часа при проведении радиоизотопного исследования по модифицированной методике.

объясняется длительным, в течение всей жизни, сроком заболевания и развитием компенсаторных механизмов в виде постоянного подкашливания, по-видимому, субъективно незаметного для больной, так как больная была предупреждена заранее, что в течение 2 часов проведения исследования она не должна кашлять. Таким образом, при проведении исследования по обычной методике были получены показатели ТБК, компенсированного за счет постоянного подкашливания, а не МЦТ. В дальнейшем методика проведения исследования была изменена, и с целью подавления кашля за 1 час до исследования был применен препарат центрального действия тусупрекс в дозе 20 мг. При повторном исследовании по модифицированной методике были получены результаты, резко отличающиеся от данных первичного исследования: 1,5 % для правого и 1,3 % для левого легкого (рис. 2).

В дальнейшем проводилось изучение влияния тусупрекса на показатели МЦТ.

Контрольную группу составили 6 больных: 3 мужчины и 3 женщины в возрасте 32—48 лет. Больные находились в стационаре по поводу лихорадки неясного генеза и проходили полный курс обследования.

Исследование проводилось по следующей программе:

1. Проведение радиоизотопного исследования МЦТ по обычной методике.
2. Проведение повторного радиоизотопного исследования МЦТ по модифицированной методике.
3. Проведение первичной фибробронхоскопии с исследованием ЦА в биопсийном материале.
4. Проведение повторной фибробронхоскопии также с исследованием ЦА в биопсийном материале после приема тусупрекса.

При проведении обеих методик препарат центрального действия тусупрекс назначался за 1 час до начала исследования в дозе 20 мг. Продолжительность действия препарата равна 3 часам, начало действия приходится на 40 мин с момента приема, а максимальный эффект от применения препарата — на 1,5 часа. Таким образом, было выбрано оптимальное время приема препарата. Полученные результаты представлены в табл. 2.

У больных контрольной группы (при полном отсутствии кашля) показатели МЦТ при проведении исследований по обычной методике и с применением тусупрекса практически идентичны. Это позволяет сделать вывод о том, что, являясь препаратом центрального действия, тусупрекс практически не влияет на показатели МЦТ и, в частности, на его основной компонент — ЦА. Этот факт позволяет с полным основанием использовать тусупрекс при исследовании МЦТ у больных хронической бронхолегочной патологией.

В исследуемую группу входили 5 больных: 3 женщины и 2 мужчины в возрасте 16—50 лет. Из них 2 больных с синдромом Зиверта—Картагенера и 3 больных с хроническим обструктивным бронхитом длительного течения.

Критериями отбора больных были: длительный анамнез заболевания, частые (2—3 раза в год) обострения, в период обострения наличие кашля с трудноотделяемой вязкой гнойной мокротой, рентгенологически — признаки хронического бронхита, бронхоскопически — наличие двустороннего диффузного эндобронхита III степени интенсивности воспаления, при гистологическом исследовании биопсийного материала — наличие диффузной метаплазии или дисплазии II—III степени, при исследовании ЦА — крайне низкие показатели частоты биения $1,6 \pm 1,4$ Гц. Данной группе больных было также проведено исследование МЦТ легких по обычной и модифицированной методике.

Больной Т. И., 49 лет, поступил в клинику с жалобами на кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, слабость, потливость, повышение температуры до 39°C . Из анамнеза: болен с 1972 г., когда после перенесенного бронхита стал отмечать частые, 2—3 раза в год, обострения. Рентгенологически было выявлено усиление легочного рисунка за счет бронхиального компонента, корни легких расширены, малоструктурны; при исследовании ФВД — обструкция на уровне бронхов среднего и мелкого калибра; эндоскопически — двусторонний диффузный эндобронхит III степени интенсивности воспаления, в просвете трахеи и бронхов отмечается скопление большого количества гнойного вязкого секрета, образующего сгустки в области устьев сегментарных бронхов; в биопсийном материале гистологически — дисплазия II—III степени, ЦА 1,2 Гц. Больному

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей МЦТ в контрольной и исследуемой группах больных

Методика	Показатели МЦТ (%) в	
	исследуемой группе	контрольной группе
Без тусупрекса	$28,3 \pm 4,7$	$45,2 \pm 3,7$
С тусупрексом	$2,6 \pm 1,2$	$43,4 \pm 4,2$
	$p < 0,01$	$p < 0,02$

было проведено исследование МЦТ радиоизотопным методом по обычной методике и получены следующие результаты: 39,2 % для правого и 40,7 % для левого легкого (больной был предупрежден о том, что в период исследования он не должен кашлять). В дальнейшем было проведено исследование МЦТ по модифицированной методике и получены результаты, резко отличающиеся от первоначальных: 6,9 % для правого и 5,8 % для левого легкого.

Описание данного случая подтверждает необходимость проведения исследования МЦТ по модифицированной методике не только у больных с врожденной, но и с приобретенной хронической бронхолегочной патологией.

Средние показатели исследования МЦТ по обычной и модифицированной методиках в обеих группах представлены в табл. 3.

У больных исследуемой группы при применении модифицированной методики исследования МЦТ были получены результаты более низкие, чем при проведении исследования по обычной методике. Этот факт объясняется полным исключением во время проведения исследования постоянного субъективно незаметного подкашливания, характерного для данной группы больных.

Таким образом, модифицированная методика исследования МЦТ позволяет выявить скрытые первичные и вторичные нарушения последнего у больных с врожденной и длительно текущей приобретенной бронхолегочной патологией, что дает возможность идентифицировать диагноз в сомнительных случаях и индивидуализировать корригирующую терапию, включив в нее мероприятия, направленные на улучшение дренажной функции бронхов, в частности, бронхиальные санации и лаважи, отхаркивающие сборы, дыхательную гимнастику и массаж.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солопов В. Н. Мукоцилиарный транспорт у больных обструктивными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987.
2. Dulfano M. J., Yager J. // Chest. — 1987. — Vol. 73, N 5. — P. 627—633.
3. Warwick W. // Eur. J. Respir. Dis. — 1983. — Suppl. 127. — P. 162—167.

Поступила 09.07.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-036.12-085.27

А. В. Базилевский, А. Н. Рожков, М. Е. Фаустова

РЕОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Институт проблем механики РАН, Москва; Научный центр МЕНАТЕХНИК, Москва;
НИИ пульмонологии РАМН, Санкт-Петербург

RHEOLOGICAL CONTROL OF MUCOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH COPD.

A. V. Bazylevsky, A. N. Rozhkov, M. E. Faustova.

Summary

The technique and hardware for the express-test of rheological properties of small amounts of sputum in patients with COPD have been elaborated. The method is based on the computer analysis of the thinning process of sputum capillary thread. It has been shown that rheological properties of sputum can be described by Maxwell's model for the elasto-viscous fluid. The in vitro process of sputum destruction due to different mucolytic agents has been studied. The monitoring was assessed using elasto-viscous characteristics of fluid — the relaxation time. The efficacy of various mucolytic agents in different forms of COPD has been observed. The proteolytic activity of microsporic flora has been assessed in experiment. The above mentioned method is of perspective for making mucolytic therapy more optimistic.

Резюме

Разработан метод и приборное обеспечение для экспресс-исследования реологических свойств малых проб мокроты больных неспецифическими заболеваниями легких путем компьютерного анализа процесса утончения капиллярной нити мокроты. Показано, что реологическое поведение мокроты описывается моделью максвелловской упруговязкой жидкости. Проведено изучение in vitro процесса деструкции мокроты под действием различных муколитических агентов. Контролируемым параметром являлась упруговязкая характеристика

жидкости — время релаксации. Прослежена эффективность действия муколитических средств при различных формах неспецифических заболеваний легких. Экспериментально оценена протеолитическая активность микрофлоры. Предложенный метод перспективен для оптимизации муколитической терапии.

Актуальность исследований реологии мокроты связана с ее определяющим влиянием на процесс эвакуации мокроты из легких при различных заболеваниях бронхолегочной системы. Известно [5], что при определенной консистенции (слишком «густая» или слишком «жидкая») выведение мокроты из организма естественным путем становится невозможным. Поэтому роль муколитической терапии сводится в конечном счете к приданию мокроте реологических свойств, оптимальных для ее транспорта из бронхиального дерева.

Контроль реологических характеристик мокроты до сих пор осуществлялся при помощи измерения вязкости. Вместе с тем вискозиметрический метод обладает рядом недостатков. Во-первых, он требует значительного количества мокроты, достаточно трудоемок и должен быть обеспечен соответствующей аппаратурой. Указанные факторы делают его малодоступным для широкого использования. Во-вторых, и что более важно, вязкость не может служить адекватной реологической характеристикой мокроты. Дело в том, что мокрота относится к классу так называемых неньютоновских жидкостей, для которых вязкость зависит от условий эксперимента. В результате вязкость одной и той же пробы мокроты, измеренная на различных типах вискозиметров, может отличаться в сотни раз [3]. Это обстоятельство делает невозможным сопоставление данных разных авторов и затрудняет количественный анализ процессов транспорта мокроты.

С другой стороны, как показано в работе В. А. Добрых и соавт. [4], реологическое поведение мокроты более адекватно описывается моделью упруговязкой жидкости максвелловского типа. Важнейшей реологической характеристикой такой жидкости является величина времени релаксации [2].

В Институте проблем механики РАН разработан метод исследования реологии консистентных жидкостей по динамике утончения капиллярной нити. Суть метода заключается в контроле

утончения капиллярной нити, образовавшейся в результате растяжения малой пробы испытуемой жидкости (рис. 1). Эволюция нити определяется балансом капиллярных и внутренних реологических сил, следовательно, влияние последних может быть прослежено. Теоретический анализ и соответствующие экспериментальные исследования показали, что для нити вязкой (ньютоновской) жидкости уменьшение диаметра ее линейно во времени с характерным временем утончения, пропорциональным вязкости; тогда как нить упруговязкой (максвелловской) жидкости утончается по экспоненциальному закону с характерным временем, равным утроенному времени релаксации. Таким образом, если зарегистрировать зависимость уменьшения диаметра нити от времени, то путем соответствующего математического анализа можно установить реологическую модель жидкости (ньютоновская вязкая, максвелловская упруговязкая или какая-либо другая), а затем в рамках выбранной модели определить соответствующие реологические константы (вязкость для ньютоновской, время релаксации для максвелловской жидкости и т. д.) [6]. Впервые предложенный метод (в первоначальном варианте [1]) для исследования реологии мокроты был использован в работе В. А. Добрых и соавт. [4].

Приборное оформление методики осуществлено в виде устройства РЕОТЕСТЕР, проводящего описанную выше процедуру автоматически. Устройство включает в себя измерительный модуль, который подключается к персональному компью-

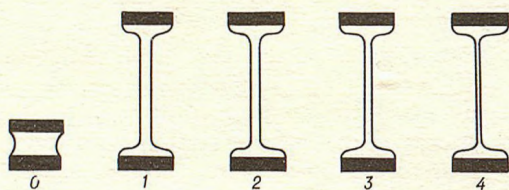


Рис. 1. Процесс утончения капиллярной нити.

1—4 последовательные состояния жидкой нити после того, как исходная капля (0) была подвергнута растяжению.

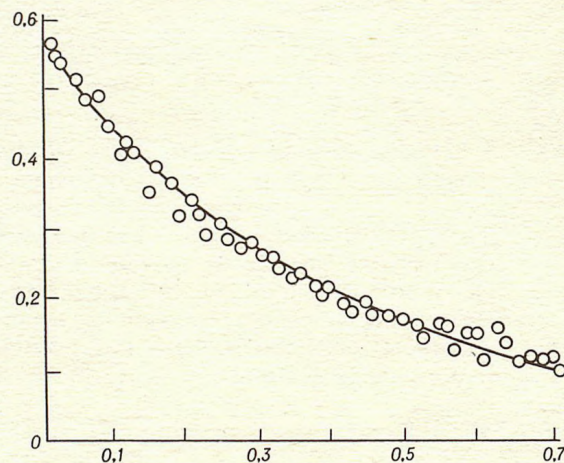


Рис. 2. Типичная зависимость утончения нити мокроты во времени.

Кружочки — экспериментальные данные, сплошная линия — аппроксимирующая экспоненциальная зависимость. Мокрота больного ХБ-3 после 150-минутного культивирования бактерий и 10-минутного воздействия раствора ацетилцистеина (1:1).

Влияние муколитических агентов на реологические свойства мокроты больных

Мокрота + муколитический агент	Время действия, мин	Время релаксации, с
ОБ (слизистая) + ацетилцистеин (1:1)	10	
	20	$<0,01$
ХБ-1 (слизистая с прожилками гноя, комочки) + ацетилцистеин (1:1)	3	$0,36 \pm 0,12$
	5	$0,32 \pm 0,07$
	10	$0,15 \pm 0,08$
	25	$<0,01$
Та же мокрота + мукозольвин (1:1)	7	$0,08 \pm 0,02$
	9	$0,09 \pm 0,03$
	12	$0,054 \pm 0,005$
	15	$0,064 \pm 0,01$
ХБ-2 (слизисто-гнойная, комочки) + ацетилцистеин (1:3)	30	$0,91 \pm 0,17$
	60	$0,285 \pm 0,090$
	90	$0,105 \pm 0,015$
	120	$0,049 \pm 0,008$
	150	$0,019 \pm 0,010$
ХБ-3 (слизисто-гнойная) + ацетилцистеин (1:1)	15	$0,068 \pm 0,014$
	60	$<0,01$
Та же мокрота + 10^8 /мл КОЕ <i>S. pneumoniae</i>	120	$0,288 \pm 0,043$
<i>Ps. aeruginosa</i>	180	$0,284 \pm 0,053$
<i>St. aureus</i>	240	$0,226 \pm 0,061$
То же самое + ацетилцистеин (1:1)	1440	$0,041 \pm 0,005$
	150	
	(бактерии), 10	$0,15 \pm 0,03$
БА (слизисто-гнойная) + ацетилцистеин (1:1)	(ацетилцистеин) 10	$<0,01$
Та же мокрота + 10^8 /мл КОЕ <i>S. pneumoniae</i>	120	$0,35 \pm 0,10$
<i>Ps. aeruginosa</i>	180	$0,125 \pm 0,025$
<i>St. aureus</i>	240	$0,024 \pm 0,003$
То же самое + ацетилцистеин (1:1)	120	
	(бактерии), 10	$<0,01$
	(ацетилцистеин)	

теру с соответствующим программным обеспечением. Для проведения исследования требуется одна капля жидкости, а измерение осуществляется за несколько секунд. Простота и оперативность измерений в сочетании с малым объемом жидкой пробы делают данное устройство удобным и перспективным для медико-биологических исследований.

Исследование реологических свойств мокроты с использованием устройства РЕОТЕСТЕР проведено в НИИ пульмонологии РАМН.

Для исследования были взяты пробы мокроты от трех больных хроническим бронхитом (далее используются обозначения ХБ-1, ХБ-2, ХБ-3), одного больного острым бронхитом (ОБ) и одного больного бронхиальной астмой (БА). Мокрота была довольно гетерогенной: слизистой (ОБ), слизистой с прожилками гноя и комочками (ХБ) и слизисто-гнойной (БА). Было проведено исследование *in vitro* двух факторов воздействия на реологические свойства мокроты, которые могут быть и в организме пациента: 1) действие муколитиков и 2) действие микроор-

ганизмов, обладающих протеолитической активностью (М. Е. Фаустова). В качестве муколитиков использовались 5 % раствор ацетилцистеина и 5 % раствор мукозольвина, которые смешивались с мокротой в указанных в таблице соотношениях, а затем через разные временные промежутки проводилось исследование проб материала на РЕОТЕСТЕРЕ. Часть проб мокроты заражали 10^8 /мл КОЕ *S. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *St. aureus* и спустя несколько часов культивирования этих проб в термостате при 37 °С изучали реологические свойства.

Проведенные исследования показали, что в большинстве случаев формирования нити из проб мокроты, только что взятых у больных, наблюдалось «зависание» нити, когда нить утончалась до определенного диаметра, а затем формирование нити прекращалось и она могла находиться в таком состоянии сколь угодно долго. Наблюдаемому поведению материала соответствует бесконечно большое время релаксации ($\Theta = \infty$). При добавлении в мокроту муколитических агентов динамика утончения нити отвечала упру-

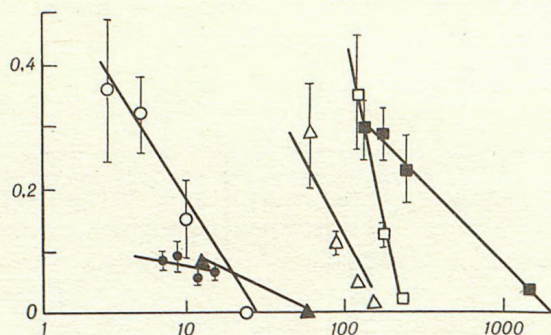


Рис. 3. Кинетика разрушения мокроты под воздействием муколитических агентов.

Светлые кружочки — ХБ-1 + ацетилцистеин (1:1); темные кружочки — ХБ-1 + мукозольвин (1:1); светлые треугольники — ХБ-2 + ацетилцистеин (1:1); темные треугольники — ХБ-3 + ацетилцистеин (1:1); светлые квадратики — БА + бактерии; темные квадратики — ХБ-3 + бактерии.

говязкому поведению с экспоненциальным законом утончения нити (рис. 2), время релаксации при этом принимало конечное значение.

Результаты исследований представлены в таблице. Кинетика разрушения мокроты под воздействием муколитических агентов иллюстрируется графиками на рис. 3.

Полученные данные свидетельствуют о разном характере воздействия муколитических агентов на свойства мокроты. Так, в частности, наиболее быстрое «разжижение» мокроты под воздействием ацетилцистеина наблюдалось у больных ОБ и БА, в то время как в случае ХБ-2 для «разжижения» мокроты за обозримое время (2,5 часа) потребовалась 3-кратная доза раствора ацетилцистеина. По-видимому, такое различие в эффективности муколитической терапии связано со спецификой заболевания и с индивидуальностью больного (ср. данные для ХБ-1, ХБ-2, ХБ-3). Необходимо также отметить различный характер воздействия на свойства одной и той же пробы мокроты (ХБ-1) ацетилцистеина и мукозольвина. Вместе с тем общей тенденцией во всех указанных вариантах является резкое снижение времени релаксации мокроты.

Подобная картина наблюдается и при разрушении мокроты, искусственно зараженной микробами. В процессе культивирования микроорганизмов упруговязкие свойства мокроты меняются и по истечении нескольких часов мокрота «разжижается», причем характер воздействия одной и той же микробной культуры на пробы мокроты больных ХБ-3 и БА оказался разным. В случае ХБ-3 происходит некоторая стабилизация упруговязких свойств в течение значительного

промежутка времени, тогда как для БА процесс разрушения мокроты идет более интенсивно, хотя медленнее, чем при добавлении муколитиков. Добавление муколитика в ранее зараженную мокроту резко ускоряет процесс разрушения.

Значительная случайная ошибка при определении величины времени релаксации мокроты связана с физической неоднородностью данного субстрата. Попытки гомогенизировать мокроту с помощью размельчителя тканей РТ-2 и ультразвуком 35 кГц в течение 30 секунд привели в обоих случаях к разрушению мокроты ($\Theta < 0,01$ сек), что свидетельствует о необходимости проявлять осторожность при интерпретации данных экспериментов, в которых мокрота была подвергнута значительным механическим деформациям. В первую очередь это относится к вискозиметрическим исследованиям.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что применение устройства РЕОТЕСТЕР перспективно для клинического реологического анализа упруговязкого патологического материала (мокроты). Исследования *in vitro* позволяют прогнозировать ход лечения различными муколитическими препаратами с учетом специфики больных. В результате повышается достоверность в оценке необходимости назначения муколитических средств пациентам, открывается возможность контролировать в динамике изменения свойств мокроты под действием муколитиков и, по мере надобности, проводить коррекцию лечения. Одним из выводов, сделанных в процессе работы, является то, что при назначении муколитиков больным необходимо проводить микробиологическое исследование мокроты, чтобы исключить либо учесть протеолитическое действие микрофлоры.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. 1318845 СССР. Способ определения времени релаксации упруговязких жидкостей / Базилевский А. В., Ентов В. М., Рожков А. Н. // Открытия. — 1987. — № 23. — С. 144.
2. Базилевский А. В., Ентов В. М., Карпов А. В. и др. // Препринт ИПМ АН СССР. — 1991. — № 485. — С. 1—44.
3. Бримкулов Н. Н. // Содержимое бронхов при хроническом бронхите. — Л., 1981. — С. 46—52.
4. Добрых В. А., Базилевский А. В., Рожков А. Н. // Лаб. дело. — 1988. — № 7. — С. 26—27.
5. Сыромятникова Н. В., Страшина О. А. // Содержимое бронхов при хроническом бронхите. — Л., 1981. — С. 36—46.
6. Basilevsky A. V., Enton V. M., Rozhkov A. N. // European Pheology Conference, 3-rd: Proceedings. — Edinburgh, 1990. — P. 41—43.

О. М. Грובה, Т. Н. Копьева, И. И. Дыханов, Л. М. Гудовский,
М. А. Русаков

НЕЙТРОФИЛЫ ОЧАГА ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ: ДВИГАТЕЛЬНАЯ, ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ И УРОВЕНЬ ОБМЕНА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Лаборатория общей патологической анатомии НИИ морфологии человека АМН РФ, Москва

NEUTROPHILS FROM CHRONIC INFLAMMATORY ZONE: LOCOMOTORY, PHAGOCYtic
ACTIVITY AND THE LEVEL OF OXYDATIVE ANZYMES EXCHANGE.

O. M. Grobova, T. N. Kopjeva, I. I. Dykhanov, L. M. Gudovsky, M. A. Rusakov

Summary

Locomotory, phagocytic activity and the level of key oxydative enzymes functioning were studied in neutrophils, obtained from broncho-alveolar fluid (BAF) of 21 patient with chronic bronchitis and 24 — with bronchiectasis. In these two diseases the common features for BAF neutrophils were: a) decrease of LDH activity on the peak of exacerbation; b) lack of dynamics in locomotory and phagocytic activity parameters as well as of G-6-PDH exchange level in spite of inflammatory process growing activity. An increase of SDH and NADPDH activity in BAF neutrophils was marked at the peak level of chronic bronchitis exacerbation. At the same time no increase in their activity was found in bronchiectasis group.

Резюме

У 21 больного хроническим бронхитом и 24 больных бронхоэктатической болезнью проводили комплексное изучение двигательной, поглотительной активности, а также уровня функционирования ключевых окислительно-восстановительных ферментов нейтрофилов бронхоальвеолярных смывов (БАС). Для двух заболеваний общими признаками нейтрофилов БАС были: а) снижение активности ЛДГ на высоте обострения; б) отсутствие динамики показателей двигательной и поглотительной активности, а также уровня обмена Г-6-ФДГ по мере усиления степени активности воспаления. В нейтрофилах БАС при хроническом бронхите отмечали усиление активности СДГ и НАДФДГ на высоте обострения, в то время как при бронхоэктатической болезни динамика активности этих ферментов отсутствовала.

Функциональному потенциалу нейтрофилов очага хронического воспаления, которые наряду с альвеолярными макрофагами являются основными компонентами воспалительных и иммунных реакций в легких, посвящен ряд исследований. Сообщается об ослаблении направленной миграции, о снижении фагоцитарной активности нейтрофилов мокроты и бронхоальвеолярных смывов (БАС) при хроническом бронхите (ХБ) и бронхоэктатической болезни (БЭБ) [2, 10, 14]. Ранее нами было показано отсутствие увеличения количества нейтрофилов БАС, положительных в НСТ-тесте, высокие показатели остаточной активности миелопероксидазы и щелочной фосфатазы в них при БЭБ [5, 7].

Целью настоящего исследования было комплексное изучение двигательной, поглотительной и метаболической активности нейтрофилов БАС у больных ХБ и БЭБ.

Изучали БАС, полученные от 21 больного ХБ и 24 больных БЭБ, которые проходили лечение в НИИ морфологии МЗ СССР и ВНИЦ АМН СССР. Клиническая и лабораторная характеристика материала опубликована нами ранее [3, 7]. Жидкость БАС из пораженных сегментов легких получали в ходе санлирующей и диагностической бронхоскопии по разработанному нами способу [7]. После подсчета цитоза пробирочным методом в камере Горяева и определения жизнеспособности клеток (в 0,1 % р-ре трипанового синего и эозина) готовили мазки, которые окрашивали по Романовскому—Гимзе. На 500 клетках мазка определяли соотношение различных клеточных элементов в процентах (цитограмма). Учитывая данные цитограммы и цитоза в 1 мл БАС, рассчитывали абсолютное содержание различных клеточных элементов в 1 мл БАС [13]. В соот-

Показатели функциональной активности нейтрофилов БАС больных с заболеваниями легких

Параметры	Хронический бронхит. Степень активности		Бронхоэктатическая болезнь Степень активности		Острая пневмония (Копьева Т. Н. с соавт., 1991). Фаза разгара	p					
	минималь- ная	высокая	минималь- ная	высокая		1—2	3—4	1—3	2—4	2—5	4—5
Номер группы	1	2	3	4	5	1—2	3—4	1—3	2—4	2—5	4—5
Количество наблюдений	12	9	10	14	9						
Количество нейтрофилов относительное, %	10,5±1,31	85,93±1,58	12,52±1,21	82,59±3,45	45,83±11,90	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
абсолютное, ·10 ⁶ /мл	0,11±0,01	2,84±0,59	0,05±0,02	0,92±0,30	6,43±2,96	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Хемотаксис показатель фронта дви- жения, мм	0,018±0,068	0,064±0,060	0,064±0,040	0,048±0,019	0,033±0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Фагоцитоз											
фагоцитарное число, %	10,31±2,63	18,30±0,80	17,30±0,79	20,00±2,07	21,33±5,69	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
фагоцитарный индекс, абс. число	2,80±0,30	3,40±0,61	3,60±0,59	3,94±1,16	2,26±0,33	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Активность окислительно-вос- становительных ферментов, усл. ед.											
СДГ	0,08±0,06	0,52±0,02	0,00±16,66	0,00±12,84	—	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	—	—
ЛДГ	0,69±0,14	0,27±0,16	0,43±0,06	0,18±0,08	—	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	—	—
Г-6-ФДГ	0,38±0,15	0,33±0,14	0,45±0,20	0,51±0,12	—	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	—	—
НАДФДГ	0,53±0,27	1,15±0,01	0,80±0,01	0,45±0,08	—	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	—	—

ветствии с разработанными нами критериями местной цитологической активности наблюдения БАС были разделены на группы минимальной (с долей нейтрофилов БАС от 4 % до 19 %) и высокой (с относительным числом нейтрофилов от 60 % до 99,9 %) активности [3]. Исследовали только наблюдения с высокой жизнеспособностью клеточной суспензии (выше 80 %). В качестве группы сравнения использовали функциональные показатели нейтрофилов БАС при острой пневмонии (ОП) [8]. Контрольные наблюдения (8 БАС, взятых у лиц без легочной патологии) не изучали, поскольку были обнаружены низкие показатели жизнеспособности клеточных взвесей.

Направленную миграцию нейтрофилов исследовали с помощью микрофилтрационного метода по отношению к бактериальному фактору *E. coli* по показателю «фронта движения» (в мкм). Поглодательную активность изучали при помощи реакции фагоцитоза суточной культуры. *E. coli* 065 в микрочашках Петри [11]. Подсчитывали процент клеток, содержащих микроорганизмы (фагоцитарное число), и среднее количество микроорганизмов, поглощенных одним фагоцитом (фагоцитарный индекс). Подсчитывали процент клеток, дающих положительную реакцию в НСТ-тесте [1]. Определяли активность окислительно-восстановительных ферментов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), НАДФ-дегидрогеназы (НАДФДГ) [9]. Активность реакции оценивали полуколичественно в баллах (от 0 до 3) в 100 клетках мазка. Субпороговую реакцию расценивали как 0 баллов; минимальную реакцию (единичные бледные гранулы или

слабое диффузное окрашивание цитоплазмы) — как 0,5 балла; умеренную реакцию (половина или вся цитоплазма заполнена бледно-окрашенными гранулами) — как 1—1,5 балла; высокую реакцию (более 1/3 цитоплазмы заполнено яркоокрашенными гранулами) — как 2—3 балла. Для каждого наблюдения определяли значение среднего цитохимического коэффициента. Затем подсчитывали средний цитохимический коэффициент для группы наблюдений в целом.

Результаты цитологического и функционального исследования нейтрофилов БАС представлены в таблице.

Показатели «фронта движения» нейтрофилов из очага хронического воспаления существенно не отличались при различных степенях цитологической активности как при ХБ, так и при БЭБ ($p>0,05$). Не обнаружено также различий с



Рис. 1. Хемотаксическая активность нейтрофилов БАС при различной степени активности воспалительного процесса в легких.

двигательной активностью нейтрофилов БАС больных ОП ($p > 0,05$) — рис. 1.

Фагоцитарные потенции нейтрофилов БАС при обоих заболеваниях не изменялись. Как при минимальной, так и при высокой степени активности воспаления относительное число активно-фагоцитирующих клеток было одинаковым ($p > 0,05$). Не обнаружено также достоверных различий с показателями поглотительной активности нейтрофилов БАС от больных ОП. Достоверно не изменялся и показатель фагоцитарного индекса. Нейтрофилы очагов как острого, так и хронического воспаления содержали одинаковое среднее количество поглощенных одним фагоцитом микроорганизмов.

При обострении воспаления в нейтрофилах БАС отмечалось достоверное снижение активности гликолитического фермента ЛДГ ($p < 0,05$). Усиление активности воспаления при ХБ сопровождалось повышением активности СДГ и НАДФДГ ($p < 0,05$), в то время как при БЭБ динамика цитохимических показателей активности этих ферментов отсутствовала. Уровень обмена Г-6-ФДГ при обоих заболеваниях достоверно не менялся (рис. 2).

Представленные данные свидетельствуют о том, что в очаге хронического воспаления сохраняются двигательная и поглотительная активность нейтрофилов. Нельзя согласиться с заключениями Е. Ф. Чернушенко с соавт. [10] и Т. А. Канашковой с соавт. [6] о снижении двигательной и фагоцитарной активности нейтрофилов БАС при ХБ, так как авторы сравнивали их функциональную активность с нейтрофилами периферической крови. Ранее нами было показано, что нейтрофилы бронхоальвеолярного пространства обладают рядом особенностей цитохимических показателей по сравнению с клетками периферической крови, и использование последних в качестве контроля неправомерно [7].

Важной особенностью нейтрофилов очага хронического воспаления является отсутствие динамики их двигательной и поглотительной активности в зависимости от степени активности воспаления.

Впервые проведенное нами исследование активности окислительно-восстановительных ферментов в нейтрофилах БАС позволило дать как общую характеристику метаболической активности клеток в очаге хронического воспаления, так и выявить особенности обмена их при ХБ и БЭБ. При обоих заболеваниях нейтрофилы БАС характеризовались снижением активности ЛДГ на высоте обострения воспаления, что отражает понижение активности анаэробного пути окисления глюкозы в клетках. Следует отметить высокие показатели активности ферментов пентозного шунта Г-6-ФДГ в нейтрофилах БАС, которые сохранялись при всех степенях активности воспаления. Вместе с тем снижение глико-

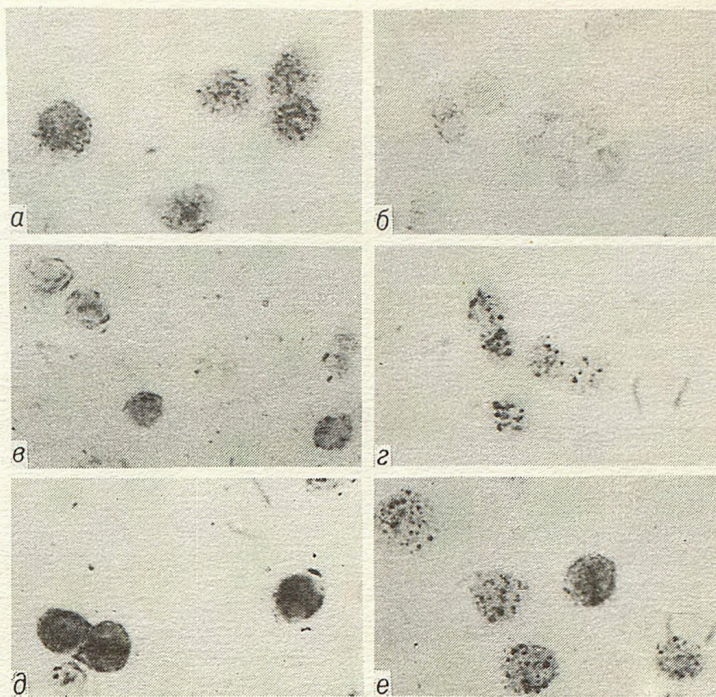


Рис. 2. Цитохимические реакции нейтрофилов из очага хронического воспаления. $\times 900$. Масляная иммерсия.

а — высокая активность СДГ при ХБ высокой степени активности, б — низкая активность СДГ при БЭБ высокой степени активности, в — умеренная активность Г-6-ФДГ при ХБ минимальной степени активности, г — умеренная активность Г-6-ФДГ при БЭБ высокой степени активности, д — высокая активность НАДФДГ при ХБ высокой степени активности; е — умеренная активность НАДФДГ при БЭБ высокой степени активности воспаления.

литической активности по мере усиления степени активности воспаления при ХБ сопровождается сопряженным повышением уровня обмена фермента цикла Кребса (СДГ), в то время как при БЭБ динамика ферментативной активности отсутствует. Кроме того, активность НАДФДГ в нейтрофилах БАС при БЭБ оказалась достоверно ниже, чем при ХБ. Это указывает на более низкий уровень внутриклеточного окисления, необходимого для регенерации коферментов [9]. Учитывая, что процесс регенерации коферментов в нейтрофилах тесно связан с бактерицидными эффектами, становится понятным обнаруженный при БЭБ факт более низкой, чем при ХБ, активности нейтрофилов БАС в НСТ-тесте [7]. Следовательно, при БЭБ в нейтрофилах БАС имеются признаки разобщения процессов аэробного и анаэробного окисления глюкозы и снижение процессов регенерации коферментов, что, возможно, приводит к неполноценности бактерицидных систем. Положительный метаболизм нейтрофилов при ХБ обеспечивает более полноценное функционирование бактерицидных механизмов.

Нами не выявлено взаимообусловленности уровня поглотительного потенциала и процесса неферментного окисления в НСТ-тесте, которые Е. Ф. Чернушенко с соавт. [10] рассматривают в качестве особенностей хронического воспаления. Одинаковые показатели фагоцитарной

активности как при ХБ, так и при БЭБ сопровождались различной активностью нейтрофилов БАС в НСТ-тесте [7]. Это, видимо, связано с тем, что при БЭБ в нейтрофилах БАС угнетены основные метаболические процессы (цикл Кребса и гликолиз), в ходе которых вырабатывается АТФ, являющийся, согласно современным представлениям, важнейшим кофактором «респираторного взрыва» [12].

Выводы

1. Нейтрофилы БАС при ХБ и БЭБ характеризуются снижением активности ЛДГ на высоте обострения воспаления. Динамика показателей двигательной и поглотительной активности, а также уровня обмена Г-6-ФДГ в этих клетках при различной степени активности воспаления отсутствует.

2. Нейтрофилы БАС обладают функциональными особенностями при различных воспалительных заболеваниях. При ХБ обострение воспаления сопровождается достоверным увеличением активности СДГ и НАДФДГ нейтрофилов БАС, при БЭБ динамика активности этих ферментов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. И., Тимошенко В. Н., Протченко П. З., Головченко А. Н. // Лаб. дело.— 1984.— № 4.— С. 198—200.
2. Булычев А. Г., Журавлев А. Г., Ивчик Г. В. // Пробл. туб.— 1984.— № 8.— С. 62—65.
3. Грובה О. М., Копьева Т. Н., Макарова О. В. и др. // Там же.— 1989.— № 12.— С. 7—11.
4. Грובה О. М., Копьева Т. Н., Дыханов И. И., Русаков М. А. // Лаб. дело.— 1991.— № 4.— С. 31—35.
5. Грובה О. М., Копьева Т. Н., Воронина М. М. и др. // Всесоюзный съезд патологоанатомов, 7-й: Материалы.— Тбилиси, 1989.— С. 38—40.
6. Канашикова Т. А., Шепелевич А. А., Кленецкая Т. В., Аришавская Е. В. // Всесоюзный съезд иммунологов, 1-й: Тезисы докладов.— Владивосток, 1989.— Т. 1.— С. 59.
7. Копьева Т. Н., Грובה О. М., Воронина Л. М. и др. // Клини. мед.— 1991.— № 5.— С. 21—23.
8. Копьева Т. Н., Шашев Н. С., Грובה О. М. и др. // Арх. пат.— 1991.— № 7.— С. 83—88.
9. Лойд З., Гассау Р., Шиблер Г. Гистохимия ферментов (лабораторные методы).— М.: Мир, 1982.
10. Чернушенко Е. Ф., Беляновская Т. И., Кузнецова А. В. // Лаб. дело.— 1986.— № 7.— С. 433—435.
11. Хилько В. А., Усанов Е. И., Хлуновский А. И. // Там же.— 1985.— № 3.— С. 143—145.
12. Clark R. A. // J. Clin. Invest.— 1990.— Vol. 85, N 3.— P. 701—721.
13. Gonzales M. C., Diaz P., Galleguilles F. R. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 136, N 3.— P. 600—605.
14. Stockley R. A., Shaw J., Hill S. L., Burnett D. // Clin. Sci.— 1988.— Vol. 74, N 6.— P. 645—650.

Поступила 12.10.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-07:616.233-008.8-074+616.5-004.1-031.81-06

Г. А. Дюбанова, Л. Д. Сидорова, Е. А. Мовчан, М. Ф. Валентик,
М. Б. Кудрявцева

БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЛАВАЖ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Кафедра внутренних болезней для субординаторов Новосибирского медицинского института

BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE IN DIAGNOSTICS OF LUNG INJURIES DURING SYSTEMIC SCLERODERMA.

G. A. Dubanova, L. D. Sidorova, E. A. Movchan, M. F. Valentik, M. B. Kudryavtzeva.

Summary

In two groups of patients suffering from systemic scleroderma: 1st group (11 patients) without and 2nd group (7 patients) with the signs of lung damage, diagnostic broncho-alveolar lavage (BAL) was performed. Cell content and functional activity of alveolar macrophages (AM) from the BAL fluid were studied by means of spontaneous and induced NBT-test. According to cytogram data, 54,5 % of patients from the 1st group were suffering from «latent» alveolitis of neutrophil type. Spontaneous NBT-test parameters witnessed for the activated condition of AM with no significant difference in this parameter between patients with diagnosed alveolitis and those, having normal cytogram. Higher levels of cytolysis and neutrophilia of BAL fluid from patients of the 2nd group corresponded to more severe cases of fibrosing alveolitis (FA) accompanied by X-ray changes and decrease in pulmonary function parameters. There was no difference in common tendencies of NBT-test parameters between the two groups. More severe and generalized damage of skin was marked in all patients with high activity of FA.

В двух группах больных системной склеродермией (ССД) — без явной легочной патологии (I группа, 11 человек) и с поражением легких (II группа, 7 человек) проведен диагностический бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). В бронхоальвеолярных смывах (БАС) исследовалось клеточное содержимое и функциональная активность альвеолярных макрофагов (АМ) с помощью спонтанного (с) и индуцированного (и) НСТ — теста. У 54,5 % больных I группы по данным цитограммы БАС выявлен «латентный» альвеолит нейтрофильного типа. Показатели с. НСТ-теста ($64,1 \pm 4,76$ %) свидетельствовали об активизированном состоянии АМ, причем не обнаружено различия в данном показателе между больными с диагностированным альвеолитом и имеющими нормальную цитограмму. Более высокий общий цитоз и нейтрофилез БАС у больных II группы соответствовал более тяжелому течению фиброзирующего альвеолита (ФА), с рентгенологическими изменениями и снижением легочной функции. Общие тенденции в показателях НСТ-теста в группах отличий не имели. У всех больных с ФА высокой степени активности отмечалось более распространенное и тяжелое поражение кожи.

Фиброзирующий альвеолит (ФА) при системной склеродермии (ССД) встречается у 46—100 % больных и нередко определяет прогноз заболевания [3, 7, 9, 14, 17].

В повседневной практике ФА при ССД распознается, как правило, поздно, когда анатомические повреждения становятся распространенными и уже практически необратимыми. Применение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в клинике позволяет диагностировать начальные стадии альвеолита и изучать его патогенетические особенности. В патогенезе ФА ключевая роль отводится альвеолярным макрофагам (АМ). Механизм стимуляции АМ при ССД остается неясным, хотя предполагается участие в этом иммунных комплексов. Доказано, что активированные АМ освобождают в повышенных количествах фибронектин — хемоаттрактант для фибробластов, спонтанно секретируют ростовой фактор — белок, стимулирующий фибробласты к пролиферации, и секретируют хемотаксический фактор для привлечения нейтрофилов в альвеолярное пространство [5, 6, 12, 17]. В норме респираторные отделы легких содержат малое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), однако сосудистая сеть легких представляет собой большой резервуар ПМЯЛ. Так как просвет капилляров отделяется от просвета альвеол монослоем эндотелиальных и эпителиальных клеток, АМ, вырабатывая как ингибиторы миграции ПМЯЛ, так и хемотаксины, привлекающие их в альвеолярные пространства, регулируют движение ПМЯЛ в легких [16]. Нейтрофилам, вырабатывающим протеазы и оксиданты, отводят главную роль в разрушении легочной ткани. Поэтому увеличение относительного количества нейтрофилов в бронхоальвеолярных смывах (БАС) рассматривается как показатель активности ФА и один из факторов, определяющих прогноз легочной патологии.

БАЛ зарекомендовал себя как достаточно безопасный и информативный метод, позволяющий на основании цитологического исследования БАС судить о характере и степени активности

патологического процесса в легких при различных формах альвеолитов. Однако показания к применению БАЛ в ревматологической клинике разработаны недостаточно. Окончательно не установлено его диагностическое и прогностическое значение, а также влияние полученных результатов на построение общей тактики лечения.

Целью данной работы явилось изучение возможностей БАЛ в ранней (доклинической и до-рентгенологической) диагностике ФА при ССД и оценке активности интерстициального процесса в легких, в том числе под влиянием патогенетической терапии.

Исследования проведены у 20 больных ССД. Результаты обследования двух пациентов, у которых при фибробронхоскопии был выявлен вторичный гнойно-обструктивный бронхит, в данной работе не учитывались, т. к. заведомо искажали показатели активности собственно альвеолита. Из 18 обследованных больных было 14 женщин и 4 мужчины в возрасте 18—63 лет (средний возраст $39,8 \pm 10$ лет). Длительность заболевания до одного года отмечалась у 6 пациентов, от 1 до 5 лет — у 6, 6—10 лет — у 2, более 10 — у 4 пациентов и составила в среднем 6,2 года. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагноз ССД ставили с учетом клинико-лабораторных критериев, предложенных Н. Г. Гусевой (1975), и во всех случаях он расценивался как достоверный. Дополнительно использовалась классификация Е. С. Le Roy [11], в основу которой положено разделение больных ССД в зависимости от распространенности поражения кожи на две подгруппы. Больные с диффузным кожным склерозом по Le Roy имеют более высокий рост развития раннего и быстропрогрессирующего ФА в отличие от больных с ограниченным (дистальным) типом кожного склероза, при котором значительно позже отмечают появление признаков легочной гипертензии с наличием или без интерстициального поражения легких.

В зависимости от наличия или отсутствия явной легочной патологии, определявшейся на мо-

Клиническая характеристика больных ССД

№	Возраст/ пол	Продол- житель- ность болез- ни, годы	Синд- ром Рейно	Внегочечные поражения								СОЭ, мм/час	γ-гло- булины, %	РФ	Анти- тела к ДНК	β ₂ -микро- глобу- лины крови, мг/л	
				Кожа		Пище- вод	Серд- це	Поч- ки	Сус- тавы	Мыш- цы	Нерв- ная си- стема						
				орган.	дифф.												
Первая группа																	
1	45/ж	5	+	+		+	—	—	+	—	+	10	27	1/8	1/40	1,5	
2	40/ж	2	—	+		—	—	—	+	—	—	4	17	1/32	—	2,4	
3	32/ж	21	+	+		—	—	—	+	—	—	6	18	1/4	1/20	2,8	
4	63/м	10	+	+		—	—	—	+	+	+	4	16	1/4	—	2,8	
5	51/ж	11	—		+	—	—	—	+	+	—	39	20	1/32	1/20	4,4	
6	34/ж	1	+		+	—	+	—	+	+	—	7	22	1/8	1/20	—	
7	48/ж	1	+		+	—	—	—	—	—	—	5	18	1/8	1/20	—	
8	43/ж	3	+		+	+	+	—	+	—	—	23	24	1/4	—	4,2	
9	28/ж	2	+		+	+	—	—	+	—	+	6	23	1/8	—	7,0	
10	48/ж	10	+		+	+	—	—	+	—	—	5	19	1/16	1/40	4,6	
11	42/м	1	+		+	+	—	—	+	—	—	20	24	1/16	1/20	—	
Процент больных с от-				81,8	36,3	63,6	45,4	18,1	—	90,9	27,2	27,2	27,2	45,4	20	—	50
клонением от нормы																	
Вторая группа																	
1	33/ж	5	+	+	—	+	—	—	+	—	+	5	15	1/4	—	2,4	
2	19/ж	1	+	—	+	+	+	—	+	—	—	4	24	1/16	1/20	4,6	
3	25/ж	5	+	+	—	—	—	—	+	—	—	35	29	1/8	1/20	5,8	
4	48/ж	17	+	+	—	—	—	—	+	—	—	11	24	1/16	—	4,8	
5	44/м	3	+	—	+	—	+	—	+	+	+	4	16	1/8	—	2,4	
6	18/м	3	+	—	+	—	+	—	+	—	—	9	23	1/16	—	—	
7	56/ж	15	+	+	—	+	+	—	+	+	—	70	36	1/8	—	11	
Процент больных с откло-				100	57,1	42,8	42,8	57,1	—	100	28,5	28,5	28,5	71,4	—	—	66,0
нением от нормы																	

мент обследования, больные разделены на две группы. 1-ю группу составили 11 пациентов без клинических проявлений и анамнестических указаний на заболевания легких, с нормальными рентгенограммами и показателями функции внешнего дыхания. Согласно классификации Е. С. Le Roy, у 7 больных отмечалось диффузное, а у 4 — ограниченное поражение кожи. К началу обследования лечение кортикостероидами в дозе 15—30 мг/сут в течение 5—36 месяцев проводилось 3 пациентам.

Во 2-ю группу вошли 7 человек с исходно определявшимися клинко-функциональными и рентгенологическими признаками вовлечения легких в патологический процесс. Пять пациентов жаловались на умеренную одышку инспираторного типа при ходьбе, у 2 одышка была выраженной при минимальном физическом напряжении. Малопродуктивный кашель отмечался у 3 больных. Двусторонняя крепитация на фоне ослабленного дыхания выслушивалась у 4 пациентов. На рентгенограммах грудной клетки у 5 из 7 больных отмечалось усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента: в базальных отделах — у 3, диффузное — у 2 пациентов. Рестриктивные нарушения функции

внешнего дыхания определялись у 6 пациентов. В 2 случаях изменения были легкими, в одном — умеренными и в 3 — тяжелыми. В среднем жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила $53,3 \pm 15,6$ % от должной. У 3 пациентов выявлен диффузный, у 4 — ограниченный кожный склероз.

Активность заболевания в целом оценивалась по уровню СОЭ, γ-глобулинов, β₂-микроглобулина крови, наличию ревматоидного фактора (РФ), титру антител к ДНК и оказалась повышенной до I—II степени у 63,7 % больных 1-й группы и у 71,5 % — во 2-й группе.

Диагностический БАЛ выполняли во время трансназальной фибробронхоскопии под местной анестезией с помощью бронхофиброскопа BF—B2 фирмы «Олимпас» (Япония). Дистальный конец бронхофиброскопа устанавливали в устье субсегментарного бронха средней доли справа. Через канал бронхофиброскопа проводили пятикратную инстилляцию 20 мл изотонического раствора хлорида натрия с последующей аспирацией в силиконизированные флаконы. Для исследования использовали вторую и последующие порции БАС. Полученную жидкость фильтровали и центрифугировали в течение 5 мин со скоростью

Показатели цитограммы и НСТ-теста с АМ БАС у больных ССД ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Общий цитоз, $\cdot 10^6/\text{мл}$	Содержание клеток, %			с. НСТ-тест с АМ, %	и. НСТ-тест с АМ, %	ИС
		АМ	Нейтрофилы	Лимфоциты			
Контрольная группа	$0,17 \pm 0,03$	$91,1 \pm 1,3$	$1,0 \pm 0,53$	$8,1 \pm 1,0$	$52,3 \pm 2,32$	$76,7 \pm 3,1$	$1,46 \pm 0,12$
1-я группа больных ССД	$0,32 \pm 0,12^*$	$90,0 \pm 2,33$	$4,8 \pm 1,89^*$	$4,45 \pm 0,76^*$	$64,1 \pm 4,76^*$	$68,5 \pm 3,0$	$1,08 \pm 0,05$
2-я группа больных ССД	$0,48 \pm 0,058^*$	$78,3 \pm 7,1$	$19,3 \pm 7,1^*$	$4,25 \pm 0,89^*$	$66,1 \pm 6,8$	$71,3 \pm 3,75$	$1,04 \pm 0,06$

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

1500 об/мин. Мазки, изготовленные из осадка, окрашивали гематоксилином и эозином и по Романовскому—Гимзе. Для определения соотношения клеточных элементов подсчитывали 500 и более клеток. С трипановым синим оценивали жизнеспособность АМ, их функциональную активность определяли с помощью НСТ-теста: спонтанного (без стимуляции — с. НСТ) и индуцированного (после стимуляции продигиозаном — и.НСТ) по В. Н. Park в модификации Д. Н. Маянского [4, 13]. Контрольную группу составили 5 здоровых добровольцев. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи непараметрического метода — Манна-Уитни U-теста.

У всех больных во время фибробронхоскопии визуально определялась нормальная бронхологическая картина, посевы БАС были отрицательными. Для определения степени активности альвеолита по данным цитограммы БАС мы использовали опыт применения БАЛ в оценке активности идиопатического ФА [1, 2]. В 1-й группе больных общий цитоз составил $0,32 \pm 0,12 \cdot 10^6/\text{мл}$ и достоверно превышал показатели в контрольной группе (табл. 2). Цитологическое исследование в целом по группе выявило увеличение относительного количества нейтрофилов

($4,8 \pm 1,8 \%$) и снижение процентного содержания лимфоцитов ($4,45 \pm 0,76 \%$) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). У 5 пациентов цитограмма оказалась нормальной (рис. 1), у 6 — повышенное содержание нейтрофилов в БАС позволило диагностировать субклиническое альвеолярное воспаление — «латентный» альвеолит. У 5 из 6 больных количество нейтрофилов в БАС составило менее 6 %, что соответствовало минимальной степени активности иммунного воспаления в альвеолах и только у одного больного относительное число нейтрофилов превысило 20 % и указывало на высокую активность патологического процесса в респираторных отделах легких.

Во 2-й группе больных общее количество клеток в 1 мл БАС ($0,48 \pm 0,058 \cdot 10^6/\text{мл}$) не только достоверно отличалось от нормы, но и было выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Относительное количество нейтрофилов составило $19,3 \pm 7,1 \%$, что значительно превышало данный показатель в 1-й группе ($p < 0,05$). Достоверных различий в других клеточных составляющих БАС между группами не получено. Признаки активного альвеолита выявлены у 6 из 7 представителей 2-й группы, причем у 4 активность оказалась очень высокой, с содержанием нейтрофилов в БАС более 20 %. У двух больных ко-

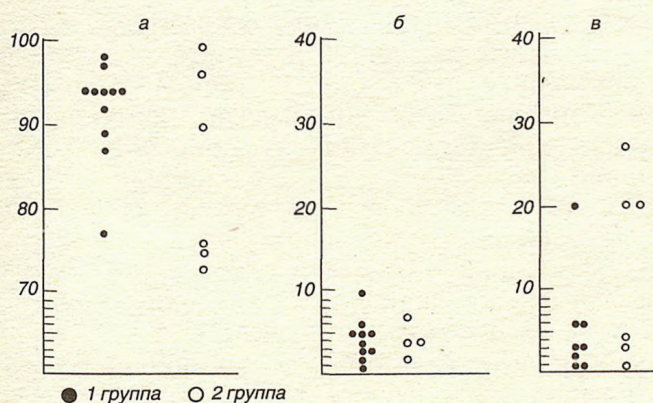


Рис. 1. Содержание клеток в БАС у больных ССД:

а — макрофагов; б — лимфоцитов; в — нейтрофилов.

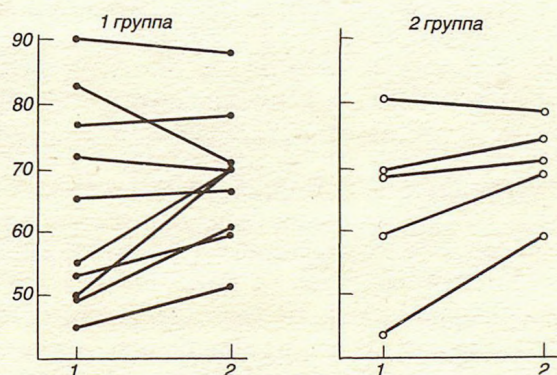


Рис. 2. Показатели НСТ-теста у больных ССД.

1 — до стимуляции продигиозаном; 2 — после стимуляции.

личество нейтрофилов менее 6 % свидетельствовало о низкой активности легочного процесса. В одном случае цитограмма оказалась нормальной при выраженных рестриктивных нарушениях функции легких (ЖЕЛ 46 % от должной), что расценено как «неактивный» легочный фиброз. Таким образом, более высокий общий цитоз и нейтрофилез в БАС соответствовали более тяжелому течению ФА с явными рентгенологическими изменениями и снижением легочной функции. Не было отмечено достоверной разницы в возрастном составе, продолжительности болезни между группами, но в 1-й группе значительно чаще выявлялось проксимальное поражение кожи, т. е. диффузные кожные изменения являлись своеобразным маркером латентного течения ФА.

Показатели с. НСТ-теста в 1-й группе ($64,1 \pm 4,76$ %; рис. 2) свидетельствовали об активизированном состоянии АМ ($p < 0,05$), причем не обнаружено различия в данном показателе между больными в 1-й группе с диагностированным альвеолитом ($63,5 \pm 5,95$ %) и имеющими нормальную цитограмму ($64,87 \pm 7,85$ %; $p > 0,05$).

Во 2-й группе в целом значение с.НСТ-теста было более высоким ($66,1 \pm 6,8$ %), но сопоставимы с контролем. Обращал на себя внимание низкий показатель с.НСТ-теста (44,2 %) у одной больной. В данном случае не исключалось влияние кортикостероидов на функциональную способность АМ, т. к. сроки применения преднизолона у данной больной были самыми длительными. Таким образом, общие тенденции не отличались от 1-й группы.

В то же время определялось снижение ответа АМ на дополнительную стимуляцию: и.НСТ-тест в обеих группах достоверно не отличался от нормы ($68,5 \pm 3,0$ и $71,3 \pm 3,75$ %). О напряжении процессов клеточного метаболизма и истощении потенциальных возможностей АМ также свидетельствовал индекс стимуляции (ИС) в НСТ-тесте, который в обеих группах был близок к 1,0 (1,08 и 1,04 соответственно).

Повторный БАЛ через 6—14 месяцев проведен 6 больным ССД, у которых ФА был одним из ведущих висцеритов. В 3 случаях мы наблюдали положительную динамику в течении заболевания. У одной больной в результате лечения преднизолоном (60 мг/сут — 1 месяц, затем поддерживающие дозы до 10 мг/сут) исчезла лихорадка, проявления суставного и миастенического синдромов, уменьшилась одышка, ЖЕЛ увеличилась с 60 до 70 % от должной, нормализовались СОЭ, уровень γ -глобулинов. Однако снижение количества нейтрофилов в БАС с 20 до 9 % и незначительное уменьшение с.НСТ-теста (с 68 до 60 %) отражало сохраняющуюся умеренную активность ФА и недостаточное влияние терапии на патологический процесс в легких. У двух пациентов клинический эффект был достигнут на прием D-пенициллина (750 мг/сут — выс-

шая доза, 500 мг/сут — поддерживающая) с малыми дозами кортикостероидов и выражался в уменьшении индурации кожи, проявлений синдрома Рейно, исчезновении артралгий, увеличении объема движений в суставах, нормализации СОЭ и других острофазовых тестов. В одном случае снижение количества нейтрофилов в БАС с 20 до 3 % вкупе с нормализацией с.НСТ-теста позволяло судить о достаточно эффективном лечении и достижении низкой активности ФА. При этом ЖЕЛ возросла почти вдвое (с 26 до 50 % от должной). В другом случае небольшое снижение относительного количества нейтрофилов в БАС с 20 до 12 %, показателя с.НСТ-теста с 83 до 74 % и незначительный рост ИС в НСТ-тесте с 0,85 до 1,0 указывали на достаточно высокую активность ФА, несмотря на «благополучие» общепринятых показателей, оценивающих степень активности ССД. Нарушений функциональной способности легких у данного больного не определялось.

Отрицательную динамику как со стороны легочного процесса, так и других проявлений ССД мы отметили у трех пациентов. Все больные получали кортикостероиды в малых и средних дозах. Повторный БАЛ выявил повышение относительного количества нейтрофилов в БАС (до 6—18 %), с. НСТ-теста до 72—84 %, тогда как рутинные лабораторные тесты отражали только минимальную активность ССД. То, что во всех трех случаях рост степени активности ФА не сопровождался немедленным ухудшением функции внешнего дыхания, подтверждает отсутствие четкой корреляции между ними и соответствует литературным данным [9, 18].

Ранее предполагалось, что интерстициальное поражение легких при ССД первично формируется как «чистый фиброз», без значительного воспалительного компонента. Работы последнего десятилетия изменили эти представления. Ряд исследователей, используя технические приемы БАЛ и возможность прижизненного изучения клеточного содержимого альвеол, доказали наличие воспаления в респираторных отделах легких при ССД [8—10, 12, 15]. Терапия, принятая в стадии активного воспаления, позволяет надеяться на более успешные результаты. Это определяет необходимость точной оценки характера патологических процессов, протекающих в легких при ССД. Наиболее благоприятными в плане лечения считаются ранние стадии альвеолита, предшествующие легочному фиброзу [12, 15]. Однако общепринятые методы исследования — клинко-рентгенологические и функциональные, как правило, не позволяют диагностировать начальные стадии ФА.

Мы использовали БАЛ у 11 больных ССД без признаков поражения легких по общепринятым диагностическим тестам. У 6 (54,5 %) пациентов по данным цитограммы БАС выявлено субклиническое альвеолярное воспаление, у пяти

из них минимальной и у одного — высокой степени активности. Среди больных с диагностированным латентным альвеолитом у пяти было подострое течение ССД I—II степени активности, у одного — хроническое течение II степени активности. У всех пациентов отмечался проксимальный тип поражения кожи. Однако у больного с высоко активным ФА индукция кожи была наиболее интенсивной и захватывала практически все туловище по типу панциря.

У всех больных с нормальной цитограммой БАС отмечалось хроническое течение ССД, минимальная активность заболевания определялась у 2 пациентов, у 3 — отсутствовала. У 4 больных поражение кожи было ограниченным, у одного — диффузным. Через год наблюдения за больными с нормальными цитологическими показателями БАС снижение функции легких (ЖЕЛ — до 75 % от должной) произошло только у пациентки с диффузным кожным склерозом. Повторный БАЛ подтвердил наличие ФА (нейтрофилез БАС — 6 %).

Во 2-й группе больных ССД с помощью БАЛ мы оценивали активность легочного процесса. У 4 пациентов из 7 она оказалась высокой, у 2 — минимальной. У одной больной нормальная цитограмма при функциональных и рентгенологических изменениях трактовалась как показатель «неактивного» легочного фиброза. Значительный нейтрофилез в цитограмме БАС получен у 3 больных с подострым течением ССД и одной больной с хроническим течением заболевания в стадии выраженного обострения.

Все больные с ФА высокой степени активности в наших наблюдениях имели более распространенное и тяжелое поражение кожи, что, по-видимому, можно расценивать как фактор риска развития легочного фиброза при ССД. Показателем высокой активности ФА следует считать повышение содержания нейтрофилов в БАС более 10—20 %, а высокий нейтрофилез в БАС при повторных исследованиях — плохим прогностическим признаком [2]. Сохраняющаяся или нарастающая интенсивность альвеолита отражает недостаточное влияние терапии на легочный процесс и может предсказывать последующее ухудшение функции легких, а также и течения ССД в целом. Несмотря на более частую гипергаммаглобулинемию во 2-й группе обследованных, мы не выявили четкой корреляции между нейтрофилезом БАС и большинством иммунологических или острофазовых показателей при ССД. По данным G. Konig et al. [10] БАС также является лучшим индикатором активности при коллагенозах.

По нашим данным, у 5 из 18 больных активность ФА согласно цитологическому исследованию БАС оказалась высокой и потребовала коррекции проводимой патогенетической терапии. Отмечен недостаточный эффект кортикостерои-

дов на количественное содержание нейтрофилов в БАС, что согласуется с данными других авторов [15, 17, 18]. Нам представляется более целесообразным сочетание D-пенициллина с небольшими дозами кортикостероидов.

Об активизированном состоянии АМ в нашей работе свидетельствовало повышение с.НСТ-теста в обеих группах больных ССД. Причем нами не было отмечено достоверного различия в показателях с.НСТ-теста между больными с нормальной цитограммой БАС и с диагностированным латентным альвеолитом в 1-й группе. Спонтанное образование АМ супероксиданиона у больных ССД без поражения легких, отражающее активированное состояние АМ, отмечено и другими авторами [16, 19]. Требуются дальнейшие наблюдения, чтобы определить, являются ли эти изменения показателями степени риска для развития легочного фиброза. Мы отметили тенденцию к снижению показателей НСТ-теста у больных с положительным эффектом на лечение и, наоборот, их рост у больных с отрицательной динамикой заболевания. Не исключено, что нормализация как цитограммы БАС, так и показателей функциональной активности АМ указывает на более стойкую ремиссию альвеолита и сохранение повышенных значений с.НСТ-теста при нормализации клеточного содержимого БАС отражает возможность дальнейшего прогрессирования легочного фиброза. Отсутствие прироста активности клеток на дополнительную стимуляцию, являющегося показателем недостаточной способности АМ к завершенному фагоцитозу, по-видимому, можно рассматривать как одну из причин частых бронхолегочных инфекционных осложнений у больных ССД.

Таким образом, БАЛ позволяет выявлять наиболее ранние, доклинические и до рентгенологические, стадии поражения легких при ССД и прогнозировать течение заболевания. Изучение клеточного содержимого БАС дает возможность оценить активность ФА при ССД и следить за эффективностью проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В. А., Паламарчук Г. Ф., Ивчик Т. В., Журавлев А. В. // Тер. арх.— 1981.— № 5.— С. 102—104.
2. Герасин В. А., Журавлев А. В., Новикова Л. Н., Паламарчук Г. Ф. // Там же.— 1988.— № 10.— С. 129—132.
3. Гусева Н. Г. Системная склеродермия.— М., 1975.
4. Маянский Д. Н., Сидорова Л. Д., Цырендоржиев Д. Д. и др. // Бюл. Сиб. отд. АМН СССР.— 1986.— № 6.— С. 42—47.
5. Походзей И. В., Сесь Т. П. // Тер. арх.— 1988.— № 10.— С. 129—132.
6. Crystal R. G., Gaded J. E., Ferrans V. J. // Am. J. Med.— 1981.— Vol. 70.— P. 542—568.
7. Hunninghake J. W. // Am. Rev. Resp. Dis.— 1979.— Vol. 119.— P. 471—503.
8. Kallenberg C. G. M., Jansen H. M., Elema D. // Chest.— 1984.— Vol. 86.— P. 489—492.
9. Konig G., Luderschmid C., Hammer C. et al. // Ibid.—

- Vol. 85.— P. 318—324.
10. *König G., Behr J.* // Atemwegs Lungehr.— 1989.— Bd. 15, N 11.— S. 605—609.
 11. *Le Roy E. C., Black C. M., Fleischmajer R. et al.* // J. Rheum.— 1988.— Vol. 15.— P. 202—205.
 12. *Miller K. C., Smith E. A., Kinsella M. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1990.— Vol. 141.— P. 301—306.
 13. *Park B. H.* // Lancet.— 1968.— Vol. 2.— P. 532—534.
 14. *Pistelli R., Maini C. Z., Fusco Z. et al.* // Respiration.— 1987.— Vol. 51.— P. 296—306.
 15. *Rossi G. A., Bitterman P. B., Rennard S. J. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P. 612—617.
 16. *Sibille Y., Reynold H. Y.* // Ibid.— 1990.— Vol. 141.— P. 471—501.
 17. *Silver R. M., Matcalf J. F., Stanley J. H. et al.* // Arthr. Rheum.— 1984.— Vol. 127.— P. 1254—1262.
 18. *Wallaert B., Hatron P. Y., Grosbois J. M. et al.* // Am. Rev. Resp. Dis.— 1986.— Vol. 133.— P. 574—580.
 19. *Wallaert B., Bart F., Aerts C. et al.* // Thorax.— 1988.— Vol. 43.— P. 24—30.

Поступила 02.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.248-07:616.233-008.8-07

*Л. К. Романова, Е. Ю. Москалева, С. И. Овчаренко, Т. Б. Младковская,
Г. П. Ильин*

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СМЫВА ПРИ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Лаборатория пульмонологии НИИ морфологии человека РАМН; лаборатория иммунологии Всероссийского научного центра молекулярной диагностики и лечения, г. Москва

IMMUNOREGULATORY AND CYTOTOXIC PROPERTIES OF BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE DURING ASTHMA EXACERBATIONS.

L. K. Romanova, E. Yu. Moskaleva, S. I. Ovcharenko, T. B. Mladkovskaya, G. P. Iljin.

Summary

Cytotoxic activity of cell free fraction (CFF) of the broncho-alveolar lavage (BAL) according to its ability to lyse the cells from the monocytoid human blast cell line J96 was assessed 8 asthmatics and 4 normals. Immunoregulatory properties of CFF were assessed according to its influence on spontaneous and konkanavaline A induced proliferation of peripheral human blood lymphocytes, cultivated in the presence of ³H-thymidine. As a rule during «normal» stage CFF has no cytotoxic and mitogenic activity, and very slightly inhibits mitogenic response of lymphocytes stimulated by konkanavaline in vitro. During the state of bronchial asthma CF of BAL presents high cytotoxic activity, which is not followed by appearance or rise in level of tumor necrotizing factor α . Immunoregulatory properties of BAL CFF are changing during asthma exacerbations: There appear some factors capable of inhibiting the spontaneous proliferation of peripheral human blood lymphocytes and strengthen their response to mitogens in comparison with the «normal» BAL CFF.

Резюме

У 8 больных бронхиальной астмой и 4 лиц без легочной патологии определяли цитотоксическую активность бесклеточной фракции (БФ) бронхоальвеолярных смывов (БАС) по её способности лизировать клетки моноцитоидной линии опухолевых клеток человека J 96. Иммунорегуляторные свойства БФ оценивали по её влиянию на спонтанную и индуцированную конканавалином А пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека, культивируемых в присутствии ³H-тимидина. В «норме» БФ смыва, как правило, не обладает цитотоксической и митогенной активностью, а также незначительно ингибирует индуцируемый конканавалином митогенный ответ лимфоцитов in vitro. При бронхиальной астме БФ БАС обладает высокой цитотоксической активностью, которая не сопровождается появлением или повышением концентрации фактора некроза опухоли α . Иммунорегуляторные свойства БФ БАС во время обострения бронхиальной астмы изменяются: в ней появляются факторы, способные подавлять спонтанную пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека и усиливать их ответ на митогены по сравнению с БФ БАС в «норме».

На эпителиальной поверхности респираторного отдела легких расположен жидкий слой (lung lining fluid [3, 16]), содержащий продукты секреции бронхиального и альвеолярного эпителия,

а также цитокины, продуцируемые клетками внутренней среды легких (альвеолярными макрофагами, лимфоцитами, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами и др.). Одним из компо-

нентов жидкого покрытия альвеол является межфазный и резервный сурфактант, богатый фосфолипидами и обладающий иммунорегуляторными свойствами [12, 16, 17]. Исследование жидкой бесклеточной фракции (БФ) субсегментарных бронхоальвеолярных смывов (БАС) позволяет выявить особенности биологических свойств и состава жидкой внутриальвеолярной среды при различных легочных заболеваниях, в том числе и при бронхиальной астме (БА).

Установлено, что при БА во внутренней среде легких возрастает содержание медиаторов иммунного ответа и появляются новые интермедиаты, в частности простагландины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, фактор активации тромбоцитов (ФАТ, 1,0-алкил-2-ацетил-глицеро-3-фосфорилхолин), высвобождаемые активированными альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами [6, 7]. Последнему соединению, согласно современным данным, принадлежит ведущая роль в развитии бронхоспазма при БА и повреждении клеток воздухоносных путей [5]. Поскольку БА, по нашим представлениям, является заболеванием, при котором хронический десквамативный бронхит сочетается с бронхиолитом и альвеолитом преимущественно эозинофильного характера [4], в БАС при этом заболевании возрастает содержание эозинофильных катионных белков, обладающих цитотоксическим действием [13]. Поэтому можно было предположить, что для БА характерно изменение не только иммуномодулирующих, но и цитотоксических свойств БФ БАС, отражающих особенности состояния гуморального звена внутренней среды легких при этом заболевании.

В задачу настоящего исследования входило изучение митогенной и цитотоксической активности БФ БАС и ее иммуномодулирующего действия по влиянию на интенсивность индуцируемой канавалином А (КонА) пролиферации мононуклеарных лейкоцитов (главным образом, лимфоцитов) периферической крови человека *in vitro* в норме и в условиях обострения БА.

Биологические свойства БФ БАС исследованы у 8 больных БА в возрасте 22—55 лет (средний возраст 29 лет; 5 мужчин и 3 женщины), 6 человек из них курили. У 2 больных биологические свойства БАС изучали в 2—4 повторных исследованиях. Длительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 20 лет. У одной больной диагноз БА был установлен впервые. Все больные страдали негормонозависимой БА иммунного генеза инфекционно-зависимой формы среднетяжелого (7) и тяжелого (1) течения в фазе обострения разной степени выраженности.

Группой сравнения служили 4 пациента, у которых по данным тщательного физикального, лабораторного и инструментального обследования легочной патологии выявлено не было (далее — «норма»). В эту группу вошли 3 мужчины и 1 женщина в возрасте 20—41 года (средний возраст

27 лет). Из них 3 человека курили. От двух пациентов биологические свойства БАС изучали в двух повторных исследованиях.

У всех пациентов, помимо общепринятого клинико-лабораторно-инструментального обследования, проводили субсегментарный бронхоальвеолярный лаваж по методике В. А. Герасина и др. [1]. Бронхофиброскоп вводили трансназально до уровня выбранного субсегментарного бронха и порциями инстиллировали стерильный подогретый до 37 °С изотонический раствор хлорида натрия. Первую порцию (20 мл) использовали для промывания бронхов. Вслед за ней дробно по 50 мл вводили еще 150 мл раствора и порциями тщательно аспирировали жидкость, вытекающую из просвета бронха. Полученный БАС собирали в стерильные ловушки, фильтровали через четыре слоя стерильной марли в охлажденные стеклянные силиконизированные флаконы, которые помещали в сосуд со льдом и транспортировали в лабораторию пульмонологии НИИ морфологии человека РАМН. БАС всегда получали в утренние часы (до 11 часов). С момента проведения лаважа до получения его бесклеточной фракции проходило не более 60 мин. БАС центрифугировали при 300 g 10 мин, после чего образцы БФ помещали в холодильник и хранили до исследования в течение нескольких месяцев при —20 °С. Предварительно полученные препараты БФ БАС были зашифрованы и их источник не был известен до окончания исследования.

Перед получением БФ в камере Горяева подсчитывали общее число клеток (альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов) в 1 мл БАС, а также их жизнеспособность после окраски 0,1 % трипановым синим. Из клеточной взвеси нецентрифугированного БАС готовили препараты по оригинальной методике, позволяющей получить на предметном стекле монослой неповрежденных клеток. На препаратах, окрашенных по Май—Грюнвальду—Гимзе, после просмотра 1000 различных клеток при увеличении $\times 1000$ (иммерсия) определяли их относительное содержание, что нашло отражение в эндопульмональных цитограммах.

Содержание белка в БФ БАС определяли по методу М. Bradford [9], а ее цитотоксическую активность изучали, используя в качестве мишени прикрепляющиеся к подложке моноцитоподобные клетки человека линии J96, которые культивировали в питательной среде RPMI 1640 с добавлением 5 % сыворотки крупного рогатого скота и 5 % фетальной бычьей сыворотки (ФБС) в CO_2 -инкубаторе при содержании CO_2 5 %. Монослой клеток J96 снимали с помощью стерильного раствора Версена, суспендировали в свежей культуральной среде с 10 % ФБС в концентрации $0,1 \cdot 10^5$ кл/мл и по 200 мкл ($20 \cdot 10^3$ кл) переносили в 96-луночные плоскодонные платы. После прикрепления и распластывания клеток (через 24 часа) полученные клеточные монослои исполь-

зовали для количественного определения цитотоксической активности БФ БАС. Для этого среду удаляли, а к клеткам добавляли 150 мкл свежей среды и 50 мкл БФ БАС, таким образом разводили средой в 4 раза. К контрольным клеточным монослоям добавляли по 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. Контрольные и опытные пробы клеток инкубировали в CO_2 -инкубаторе при 37°C в течение 24 часов. Все исследования проводили в 4 повторах. Затем сразу удаляли, клетки дважды промывали фосфатно-солевым раствором (рН 7,4), фиксировали 10 % раствором формалина в метаноле, подсушивали на воздухе и окрашивали раствором кристаллвиолета. Через 10 мин краситель удаляли, платы промывали проточной водой до полного удаления свободного красителя. Краситель, связанный с клетками, экстрагировали 20 мин метанолом. Интенсивность окраски измеряли на мультискане при фильтре 619 нм. Она прямо пропорциональна количеству живых клеток в лунке, т. к. погибающие под действием цитотоксических факторов клетки открепляются от подложки, лизируются в процессе инкубации и удаляются в процессе промывания. Цитотоксическую активность рассчитывали по формуле $(D_k - D_o / D_k) \times 100 \%$, где D_k — оптическая плотность контрольных проб, инкубированных только с добавлением физиологического раствора, D_o — оптическая плотность проб, инкубированных с добавлением БФ БАС или иных исследуемых препаратов. Этот показатель отражает процент погибших клеток. В специальных исследованиях было обнаружено, что клетки линии J96 устойчивы к действию рекомбинантного фактора некроза опухоли α (ФНО α). Поэтому его содержание в образцах БФ БАС определяли с помощью иммуноферментного анализа. Минимально идентифицируемое количество ФНО α при этом составило 10 пг/мл.

Иммуномодулирующие свойства БФ БАС оценивали по ее влиянию на спонтанную и стимулируемую Кона *in vitro* пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека (ЛПК).

Выделение мононуклеарных лейкоцитов осуществляли из венозной крови здоровых доноров с помощью центрифугирования через градиент раствора фиколл-пак [10]. Полученные препараты содержали 80—90 % лимфоцитов, 10—20 % моноцитов и очень незначительную примесь гранулоцитов. Эта клеточная фракция далее именуется как ЛПК. После отмывания средой Хенкса клетки суспендировали в среде RPMI 1640 с 10 % ФБС и инкубировали в атмосфере 5 % CO_2 при 37°C .

Для исследования митогенной активности БФ БАС 150 мкл суспензии, содержащей ЛПК в концентрации $1,5 \cdot 10^6$ кл/мл, вносили в лунки 96-луночной платы, в которую предварительно добавляли по 50 мкл препаратов БФ БАС или изотонического раствора хлорида натрия. Каждый образец исследовали в четырех параллельных определениях. Через 70 ч инкубации при 37°C

в CO_2 -инкубаторе к микрокультурам ЛПК добавляли ^3H -тимидин и через 2 часа клетки собирали на фильтры, промывали 5 % трихлоруксусной кислотой и затем водой с помощью автоматического устройства для сбора клеток. Радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счетчике «Rackbeta» (фирма LKB). Митогенную активность БФ БАС рассчитывали по отношению включения ^3H -тимидина в ДНК клеток в присутствии БАС к его включению в ДНК клеток контрольных проб.

Для исследования влияния БФ БАС на индукцию пролиферации ЛПК под действием Кона этот митоген добавляли к суспензии ЛПК в концентрации 5 мкг/мл, и по 150 мкл суспензии ЛПК вносили в 96-луночные платы, в которые предварительно были добавлены образцы БФ БАС или изотонического раствора хлорида натрия по 50 мкл в лунку в четырех повторах. Определение интенсивности включения ^3H -тимидина в ДНК клеток и радиометрию проводили как описано выше. Индекс модификации митогенного ответа ЛПК на Кона рассчитывали по отношению включения ^3H -тимидина в ДНК опытных и контрольных проб. Все исследования проводили в четырех повторах. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Характеристика биологической активности БФ БАС пациентов без признаков легочной патологии (далее — «норма») и больных в период обострения бронхиальной астмы представлена в табл. 1, а цитологический состав БАС, из которых получали БФ, — в табл. 2.

Концентрация белка в БФ БАС в «норме» колеблется от 3 до 250 мкг/мл, составляя в среднем 90,4 мкг/мл и существенно не повышается при обострении БА (см. табл. 1), что, по-видимому, свидетельствует об отсутствии значительного по-

Таблица 1

Биологическая активность бесклеточной фракции БАС «в норме» и при обострении бронхиальной астмы

Показатель	Группа сравнения («норма»)	Бронхиальная астма
Число обследованных	4	8
Концентрация белка, мкг/мл	$90,4 \pm 37,3$	$93,5 \pm 15,5$
Митогенная активность	$1,2 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,2^*$
Модификация митогенного ответа	$0,7 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1^*$
Цитотоксическая активность	$1,5 \pm 1,4$	$14,6 \pm 1,3^*$
ФНО α , пг/мл	< 10	< 10

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$. Величина митогенной активности представлена отношением включения ^3H -тимидина в ДНК ЛПК, инкубированных в присутствии изотонического раствора хлорида натрия. Величина модификации митогенного ответа представлена отношением включения ^3H -тимидина в ДНК ЛПК, стимулированных Кона в присутствии БФ БАС, к его включению в ДНК ЛПК, стимулированных Кона в присутствии изотонического раствора хлорида натрия. Величина цитотоксической активности соответствует проценту погибших в процессе 24-часовой инкубации с разведенной питательной средой (1:4) БФ БАС клеток линии J96.

Таблица 2

Клеточный состав БАС больных при обострении бронхиальной астмы и в группе сравнения

Исследуемый показатель	Группа сравнения («норма»)	Бронхиальная астма
Число случаев	4	8
Абсолютное число клеток в 1 мл БАС · 10 ⁴	31,3 ± 10,1	24,3 ± 7,1
в том числе:		
альвеолярные макрофаги + моноциты (АМ + Мон)	28,5 ± 9,3	20,8 ± 6,5
лимфоциты (Л)	2,1 ± 0,5	0,6 ± 0,2
нейтрофилы (Н)	0,6 ± 0,4	1,9 ± 0,9
эозинофилы (Э)	0,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2*
Эндотелиальная цитогарма, %		
АМ + Мон	90,3 ± 2,0	83,3 ± 2,8
Л	7,9 ± 2,0	3,7 ± 1,1
Н	1,3 ± 0,6	7,3 ± 2,2*
Э	0,5 ± 0,2	5,8 ± 1,3*
Соотношение клеток		
АМ + Мон : Л	11,4	22,5
АМ + Мон : Э	180,6	14,4
АМ + Мон : Н	69,5	11,4
АМ + Мон : Э + Н	50,2	6,4

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$.

вышения проницаемости воздушно-кровяного барьера в легких обследованных больных.

Из представленных данных следует, что БФ БАС человека почти не обладает митогенной активностью, лишь незначительно ингибирует индуцируемый КонА митогенный ответ ЛПК *in vitro* и, как правило, не проявляет цитотоксических свойств (цитотоксичность БФ БАС обнаружена лишь у одного из 5 обследованных пациентов без признаков легочной патологии). ФНОα в пределах чувствительности метода (10 пг/мл БФ БАС) не обнаружен. Можно думать, что иммуномодулирующее действие БФ БАС определяется фосфолипидами альвеолярного сурфактанта, т. к. показано, что фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, составляющие во фракции фосфолипидов альвеолярного сурфактанта 66,0; 4,0; 2,0; 5,0 и 4,9 % соответственно, подавляют в дозозависимой степени пролиферацию ЛПК человека, индуцируемую митогенами и аллоантигенами *in vitro* [12, 16]. Холестерин, фосфатидилэтанолламин и сфингомиелин, входящие в состав сурфактанта в количестве 8,0; 5,0 и 1,0 % соответственно, напротив, оказывают стимулирующее действие на пролиферацию ЛПК, культивируемых в бессывороточной среде [12, 16]. Фосфолипидный профиль альвеолярного сурфактанта, а следовательно, и его иммуномодулирующие свойства могут изменяться при легочных заболеваниях и стероидной терапии [12]. При БА, в частности, обнаружено снижение поверхностно-активных свойств БАС [2] и изменение фосфолипидного

профиля альвеолярного сурфактанта [15], что позволяет думать о появлении при этом заболевании новых иммунорегуляторных свойств жидкой внутриальвеолярной среды.

Действительно, при обострении бронхиальной астмы БФ БАС обладала способностью угнетать спонтанную пролиферацию ЛПК — индекс стимуляции снижался с 1,2 в присутствии БФ БАС лиц из группы «норма» до 0,6 при добавлении БФ БАС, полученной от больных в момент обострения БА (см. табл. 1). В то же время в отличие от «нормы» БФ БАС больных БА не только не угнетала индукцию пролиферации ЛПК под действием КонА, но даже незначительно ее усиливала. Показатель модификации митогенного ответа ЛПК при БА оказался увеличенным по сравнению с «нормой» на 57 % (см. табл. 1). Изменение иммуномодулирующей активности БФ БАС при БА аналогично изменению подобной активности альвеолярных макрофагов, которые преобладают среди клеток БАС, составляя 84,4 % от их общего числа (см. табл. 2). Так, показано, что альвеолярные макрофаги, полученные из БАС здоровых людей, позволяют индуцируемую КонА (или фитогемагглютинином) пролиферацию ЛПК [8], и эта ингибиторная активность альвеолярных макрофагов значительно снижается при бронхиальной астме [14].

В БФ БАС в период обострения БА обнаружена высокая цитотоксическая активность. Возможно, что именно с появлением цитотоксических факторов в БФ БАС связано отмеченное выше угнетение спонтанной пролиферации ЛПК под действием БФ БАС больных БА. Следует особо под-

Таблица 3

Индивидуальные показатели цитотоксической активности бесклеточной фракции БАС и абсолютного числа эозинофилов и нейтрофилов в БАС в «норме» и при бронхиальной астме

Группа наблюдения	Цитотоксическая активность, усл. ед.	Число клеток в 1 мл БАС · 10 ⁴		
		Эозинофилы	Нейтрофилы	Эозинофилы + нейтрофилы
«Норма»				
Ч — ва	0	0,1	0,2	0,3
Т — ий	5,3	0	0,1	0,1
Д — ов	0	0,4	1,8	2,2
Б — в	0	0,2	0,1	0,3
Бронхиальная астма				
С — в	20,9	0,6	0,3	0,9
П — а	18,8	1,2	0,3	1,5
И — о	16,8	0,5	1,5	2,0
К — н	14,4	0,6	2,4	3,0
Сол — в	14,0	0,9	0,3	1,2
М — а	12,0	2,0	2,0	4,0
У — в	10,1	0	7,7	7,7
Ж — в	8,9	1,8	0,3	2,1

черкнуть, что повышение цитотоксической активности БФ БАС при БА не было связано с ФНО α .

Наши представления об источниках, функции, о точках приложения и результатах действия цитотоксических факторов во внутренней среде легких *in vivo* при различной легочной патологии и, в частности, при бронхиальной астме, крайне ограничены. Биологическая активность бесклеточной фракции БАС может определяться продуктами секреции эпителиальных клеток воздухоносных путей, начиная с субсегментарного бронха, альвеолоцитов либо клеток, находящихся в легких в «свободном» состоянии и потому легко извлекаемых в процессе получения БАС. Состав и соотношение этих клеток существенно изменяется при БА (см. табл. 2). Действительно, в БАС больных в период обострения БА происходит снижение абсолютного содержания альвеолярных макрофагов с моноцитами, а также лимфоцитов при достоверном увеличении числа нейтрофилов и эозинофилов. Относительное число эозинофилов в БАС при БА возрастает в 11,6, а нейтрофилов — в 5,6 раза по сравнению с «нормой» (см. табл. 2). Мы попытались сопоставить число эозинофилов и нейтрофилов в 1 мл БАС с цитотоксическими свойствами БФ БАС (табл. 3). Однако в каждом отдельном случае не удалось выявить прямой положительной зависимости между степенью цитотоксичности БФ БАС и абсолютным числом эозинофилов в смыве. Более того, у одного больного (У — в) при наличии цитотоксической активности в БФ эозинофилы в БАС обнаружены не были. Вместе с тем у этого больного отмечено в БАС сравнительно высокое относительное содержание нейтрофильных лейкоцитов (10,9 %), что могло послужить одной из предпосылок появления цитотоксической активности в БФ БАС. Сравнивая между тем показатели содержания нейтрофилов в 1 мл БАС в «норме» и при бронхиальной астме в каждом отдельном случае мы также не смогли установить корреляции между уровнем нейтрофилоза БАС и его цитотоксической активностью.

Не исключено поэтому, что степень цитотоксичности БФ БАС при БА определяется не только числом и функциональным состоянием эозинофилов и нейтрофилов при их активации, но, главным образом, суммой цитотоксических факторов (катионных эозинофильных белков, лимфотоксинов, комплемента, перекисей и других метаболитов), продуцируемых различными клетками внутренней среды легких, активированных действием антигенов, провоцирующих приступ БА.

1. Бесклеточная фракция БАС, полученная у лиц, не имеющих признаков легочной патологии, как правило, не обладает цитотоксической и митогенной активностью, а также незначительно ингибирует индуцируемую КонА пролиферацию лимфоцитов периферической крови *in vitro*.

2. При бронхиальной астме бесклеточная фракция БАС обладает высокой цитотоксической активностью, которая не сопровождается повышением в ней концентрации фактора некроза опухоли α (ФНО α).

3. Иммуномодуляторные свойства бесклеточной фракции БАС во время обострения бронхиальной астмы изменяются: в ней появляются факторы, способные подавлять спонтанную пролиферацию лимфоцитов периферической крови человека и усиливать их митогенный ответ на КонА по сравнению с БФ БАС в «норме».

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасин В. А., Журавлев А. В., Паламарчук Г. Ф., Новикова Л. Н. // Тер. арх.— 1985.— № 3.— С. 99—103.
2. Миррахимов М. М., Бримкулов Н. Н., Лямцев В. Т., Белов Г. В. // Там же.— 1987.— № 3.— С. 31—36.
3. Романова Л. К., Жаворонков А. А., Лемперт Б. А. и др. // Физиология человека.— 1977.— Т. 3, № 6.— С. 1006—1022.
4. Романова Л. К., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б. и др. // Пульмонология.— 1992.— № 1.— С. 20—27.
5. Татарский А. Р., Алиева К. М. // Там же.— 1991.— № 2.— С. 48—54.
6. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
7. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1985.
8. Aubas P., Cosso B., Godard Ph. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol. 130.— P. 875—878.
9. Bradford M. // Anal. Biochem.— 1976.— Vol. 72, N 1.— P. 248—254.
10. Boyum A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1968.— Suppl. 97.— P. 31—50.
11. Hisamatsu Ken-ichi, Tetsuya Ganbo, Tsutomu Nakazawa et al. // Lipids.— 1991.— Vol. 26, N 12.— P. 1287—1291.
12. Huges D. A., Haslam P. L. // Eur. Respir. J.— 1990.— Vol. 3.— P. 1128—1139.
13. Mendes A. C., de Araujo T. A., Capela T., Freitas e Costa M. // International Conference on Bronchoalveolar Lavage, 3-rd: Abstracts.— Vienna, 1991.— P. 21S.
14. Mchel F. B., Godard Ph., Bousquet J. // Int. Arch. Allergy.— 1989.— Vol. 88.— P. 101—107.
15. Sahu S., Lynn W. S. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1977.— Vol. 115, N 2.— P. 233—239.
16. Wilsher M. L., Huges D. A., Haslam P. L. // Thorax.— 1988.— Vol. 43.— P. 354—359.
17. Wilsher M. L., Parker D. J., Haslam P. L. // Ibid.— 1990.— Vol. 45.— P. 3—8.

О. В. Макарова, Л. П. Михайлова, А. С. Сладкопеевцев, И. Е. Зыкова,
Т. А. Турусина

**ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА КЛЕТОЧНЫЙ
СОСТАВ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СМЫВА И ФАГОЦИТАРНУЮ
СПОСОБНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ И МАКРОФАГОВ ЛЕГКИХ
КРЫС WISTAR**

Акционерное общество «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения»

**INFLUENCE OF NORMOBARIC HYPOXIA ON THE CELL CONTENT OF
BRONCHO-ALVEOLAR LAVAGE AND PHAGOCYTIC CAPACITY OF NEUTROPHILS
AND MACROPHAGES FROM WISTAR RAT'S LUNGS.**

O. V. Makarova, L. P. Mikhailova, A. S. Sladkopevtzev, I. E. Zyкова, T. A. Turusina.

Summary

The results of the study have shown that single hypoxic stimulation increases the content of neutrophils and epithelium cells in broncho-alveolar fluid (BAF) and stimulates phagocytic activity of cells from the lung tissue. 24 hours after the single stimulation as well as during repeated stimulations the cell content of the BAF remains the same. Parameters of phagocytic activity of neutrophils and macrophages are normalized. 24 hours after single hypoxic stimulation a decrease in BAF cytosis is marked, which is connected with high adhesive ability of activated phagocytes. After 10 hypoxic stimulations the rise of lymphocytes, as well as of neutrophils and epithelium cells was marked in BAF of the Wistar rats. Multiple hypoxic stimulation stimulates the phagocytic activity of BAF cells.

Резюме

В эксперименте использовали крыс породы Wistar (самцы) массой 300 гр. Проводили непрерывную 30 минутную экспозицию животных в негерметичной камере, через которую пропускали смесь азота и воздуха, содержащую 10 % O₂. Контрольная группа животных находилась в условиях атмосферного воздуха, опытные группы крыс исследовались после однократной, через сутки после однократной и многократной (10 ежедневных сеансов) гипоксической нагрузки. Определяли абсолютное количество клеточных элементов в 1 мл бронхоальвеолярного смыва (БАС), подсчитывали эндопульмональную цитограмму, оценивали фагоцитарную способность фагоцитов легких. Показано, что однократная гипоксическая нагрузка увеличивает содержание нейтрофилов и эпителия в БАС, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких. Через сутки после однократного и при многократном гипоксическом воздействии изменения клеточного состава БАС сохраняются: остаются повышенными показатели содержания нейтрофилов и эпителия. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов легких нормализуются. Через сутки после однократного гипоксического воздействия выявлено снижение показателей цитоза БАС, что связано с высокой адгезивной способностью активированных фагоцитов. После 10 сеансов гипоксии в БАС крыс обнаружено наряду с увеличением относительного количества нейтрофилов и эпителия повышение показателя содержания лимфоцитов. Многократная гипоксическая нагрузка стимулирует поглотительную способность фагоцитов БАС.

В последние годы нормобарическая гипоксия используется пульмонологами в качестве немедикаментозного метода лечения хронического бронхита и бронхиальной астмы [2, 3, 5]. В механизмах местной защиты легких при этих заболеваниях большая роль играют макрофаги и нейтрофилы бронхоальвеолярного пространства [4], однако влияние острой нормобарической гипоксии на клеточный состав бронхоальвеолярного смыва

(БАС) и функциональную способность фагоцитов легких не исследовалось.

Целью работы было изучение цитологических особенностей БАС и фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов легких крыс породы Wistar при однократной и многократной гипоксической нагрузке.

В эксперименте, выполненном в осенне-зимний период, исследовали крыс породы Wistar (самцы)

Таблица 1

Показатели цитоза БАС и эндопульмональной цитограммы крыс Wistar в норме и при гипоксической нагрузке

Группа наблюдения	Цитоз клеток в 1 мл, $\cdot 10^6$	Эндопульмональная цитограмма, %			
		Макрофаги	Лимфоциты	Нейтрофилы	Эпителий
1-я (n=10)	$0,6 \pm 0,2$	$86,9 \pm 3,4$	$4,7 \pm 2,4$	$2,0 \pm 0,4$	$4,6 \pm 2,0$
2-я (n=13)	$0,6 \pm 0,1$	$65 \pm 10,2$	$3,4 \pm 1,1$	$21,1 \pm 7,9$	$9,4 \pm 3,0$
3-я (n=5)	$0,1 \pm 0,05$	$74,2 \pm 3,4$	$1,7 \pm 0,8$	$7,8 \pm 2,6$	$14,7 \pm 3,8$
4-я (n=10)	$0,4 \pm 0,1$	$35,0 \pm 6,9$	$11,4 \pm 2,7$	$38,8 \pm 8,4$	$14,7 \pm 2,0$
p_{1-2}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
p_{1-3}	$<0,01$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$	$<0,05$
p_{2-3}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
p_{1-4}	$<0,05$	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,05$
p_{2-4}	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примечания. Здесь и в табл. 2. p — достоверность различий между показателями в группах.

массой 300 г. Проводили непрерывную 30-минутную экспозицию животных в негерметичной камере, через которую пропускали смесь азота и воздуха, содержащую 10 % O_2 . Перед взятием бронхоальвеолярного смыва животных наркотизировали внутривенным введением гексенала. БАС получали путем двукратного промывания легких через трахею 10 мл подогретого до $37^\circ C$ изотонического раствора хлорида натрия. Сеансы гипоксического воздействия проводили в 10—12 часов дня. Контрольная (1-я) группа животных находилась в условиях атмосферного воздуха, содержащего 21 % O_2 . В группе животных, подвергавшихся однократному гипоксическому воздействию (2-я группа), БАС получали через 5—15 мин после сеанса. В 3-й группе забор БАС проводили через сутки после однократного гипоксического воздействия. В 4-й группе животным проводили ежедневные 30-минутные сеансы в течение 10 дней (многократная гипоксическая нагрузка). Забор смыва в этой группе осуществляли через 5—15 мин после 10-го сеанса.

В жидкости БАС определяли цитоз (абсолют-

ное количество клеток в 1 мл). В мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, проводили подсчет эндопульмональной цитограммы [1] с учетом эпителия. Жизнеспособность клеток в тесте с трипановым синим составила 87—90 %. Фагоцитарную способность нейтрофилов и макрофагов оценивали после соответствующей 15- и 30-минутной инкубации клеток БАС с суточной культурой *Staphylococcus epidermidis* (штамм Т-10). В мазках, окрашенных по Граму, подсчитывали процент фагоцитирующих клеток и фагоцитарный индекс. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты исследования клеточного состава БАС и фагоцитарной способности нейтрофилов и макрофагов легких контрольной и опытной групп представлены в табл. 1 и 2.

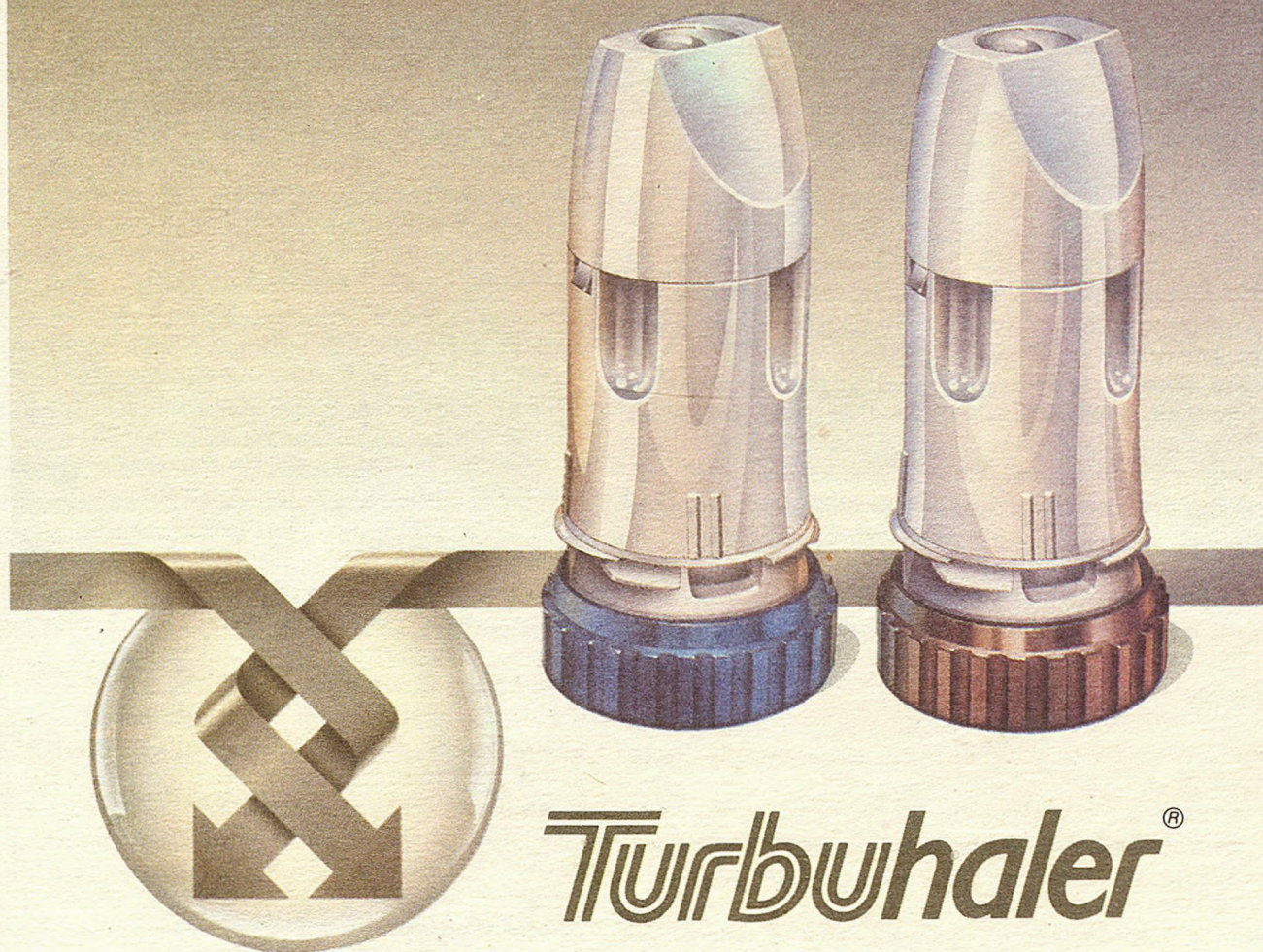
В контрольной группе животных показатели БАС соответствовали норме [7]. Абсолютное количество клеточных элементов в 1 мл БАС составило $0,6 \cdot 10^6$. В эндопульмональной цитограмме большая часть клеток была представлена макрофагами. Относительное содержание нейтро-

Таблица 2

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов БАС крыс Wistar в норме и при гипоксической нагрузке

Группа наблюдения	Фагоцитирующие клетки, %		Фагоцитарный индекс	
	нейтрофилы	макрофаги	нейтрофилы	макрофаги
1-я (n=10)	$57,0 \pm 6,6$	$61,4 \pm 6,4$	$3,3 \pm 1,4$	$3,4 \pm 0,6$
2-я (n=5)	$92,7 \pm 5,0$	$88,0 \pm 5,2$	$9,1 \pm 1,2$	$8,9 \pm 1,8$
3-я (n=5)	$50,6 \pm 6,3$	$63,2 \pm 6,8$	$2,6 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,7$
4-я (n=7)	$71,3 \pm 6,3$	$72,4 \pm 4,2$	$4,9 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,6$
p_{1-2}	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$	$<0,01$
p_{1-3}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
p_{2-3}	$<0,01$	$<0,01$	$<0,001$	$<0,01$
p_{1-4}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$
p_{2-4}	$<0,05$	$>0,05$	$<0,01$	$>0,05$

Technology
that simplifies
technique



Turbuhaler[®]

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

ASTRA

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

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В МОСКВЕ:

Краснопресненская наб. 12
Офис 903, этаж 9
Москва 123610

Телефон
253 29 80, 253 29 81
Телекс 413921

Prepared by Lewis and Gace
Client: Astra Draco
Product: Turbuhaler
Job#: AD 8261
Size: 148 mm x 210 mm
4/Color Ad

филов, лимфоцитов и эпителиальных клеток было низким. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов БАС была примерно сходной.

После однократной 30-минутной гипоксической нагрузки абсолютное количество клеток в БАС по сравнению с контролем не изменялось. В то же время в эндопульмональной цитограмме значительно возрастало содержание нейтрофилов и эпителиальных клеток. Относительное количество лимфоцитов оставалось низким и достоверно не изменялось по сравнению с контролем. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов усиливалась. Отмечалось достоверное увеличение процента фагоцитирующих клеток и фагоцитарного индекса.

Полученные результаты показывают, что острая однократная гипоксическая нагрузка увеличивает миграцию нейтрофилов в бронхоальвеолярное пространство, усиливает десквамацию эпителия и стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких.

Через сутки после однократного гипоксического воздействия показатель цитоза БАС по сравнению с контролем достоверно снижался. Отмечалась тенденция к снижению относительного количества нейтрофилов по сравнению с предыдущей группой животных. По сравнению с контролем показатели содержания нейтрофилов и эпителия в БАС крыс этой группы были достоверно повышены. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов через сутки после гипоксического воздействия не отличалась от контроля.

Таким образом, через сутки после однократного гипоксического воздействия уменьшение показателей цитоза БАС сопровождалось повышением относительного содержания нейтрофилов и эпителия. Функциональная активность нейтрофилов и макрофагов, усиленная гипоксическим воздействием, нормализовалась.

После многократной гипоксической нагрузки показатели цитоза БАС были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой. В эндопульмональной цитограмме, по сравнению с контролем, достоверно повышалось относительное количество нейтрофилов и эпителиальных клеток. По сравнению с животными, подвергшимися однократному гипоксическому воздействию, при многократной гипоксической нагрузке в БАС наблюдалось достоверное увеличение содержания лимфоцитов. Показатели поглотительной способности фагоцитов были повышены по сравнению с контролем, но снижены по сравнению со 2-й группой животных.

Таким образом, при многократной гипоксической нагрузке снижались показатели цитоза БАС, а относительное содержание нейтрофилов, эпителия и лимфоцитов в бронхоальвеолярном пространстве было повышено. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов легких при этом режиме гипоксической нагрузки была усилена.

Полученные нами результаты исследования клеточного состава БАС и функциональной способности фагоцитов легких свидетельствуют о том, что острая нормобарическая гипоксия стимулирует миграцию нейтрофилов в бронхоальвеолярное пространство, усиливает десквамацию эпителия бронхов, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. Однократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 10 % O_2 , увеличивает в БАС крыс Wistar процентное содержание нейтрофилов и эпителиальных клеток, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких. Через сутки после однократного гипоксического воздействия изменения клеточного состава БАС крыс Wistar сохраняются. Показатели содержания нейтрофилов и эпителия остаются повышенными. Фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов легких нормализуется. Через сутки после однократного и после многократного гипоксического воздействия выявлено снижение показателей цитоза БАС. Многократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 10 % O_2 , увеличивает в БАС крыс Wistar процентное содержание нейтрофилов, эпителия и лимфоцитов, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких.

Выявленное нами повышение миграционной способности нейтрофилов под влиянием гипоксической нагрузки обусловлено изменением адгезивной способности эндотелия и нейтрофилов, а также выделением тучными клетками веществ, являющихся хематтрактантами. Schientti et al. [10] показали, что через 30 минут от начала гипоксического воздействия в эндотелиальных клетках выявляется максимальная продукция активных форм кислорода, которые, повреждая мембраны и изменяя адгезивность клеток, приводят к увеличению в легких маргинального пула нейтрофилов. Повышение под влиянием гипоксии миграционной способности нейтрофилов в бронхоальвеолярное пространство связано также с усилением дегрануляции тучных клеток. Nadziejko et al. [9] показали снижение объемной плотности гранул тучных клеток легких кошек под влиянием гипоксии, что свидетельствует о высвобождении простагландина E_2 , лейкотриена B_4 , фактора активации тромбоцитов и гистамина. Эти вещества, являясь хематтрактантами, активируют нейтрофилы и макрофаги легких, что подтверждается нами по усилению их фагоцитарной способности. Активированные фагоциты легких образуют кислородные радикалы, перекиси и протеазы, повреждающие эпителий. Через сутки после однократной гипоксической нагрузки повышенная миграция нейтрофилов и десквамация эпителия сохраняются, а фагоцитарная способность нейтрофилов и макрофагов нормализуется. По сравнению с однократной при многократной гипоксической нагрузке мы не обнаружили усиления миграционной способности нейтрофилов и десквамации эпителия, что, возможно, связано с компенсаторной акти-

вацией ферментов антиоксидантной системы [6]. Выявленное нами увеличение содержания лимфоцитов в БАС при многократной гипоксической нагрузке может быть обусловлено гиперплазией бронхоассоциированной лимфоидной ткани, регулирующей пролиферативные процессы в легких, вызванные гипоксическим повреждением [6]. Снижение в БАС крыс абсолютного количества клеточных элементов через сутки после однократной и после многократной гипоксической нагрузки является относительным. По-видимому, высокая адгезивная способность активированных гипоксией фагоцитов затрудняет их вымывание при проведении процедуры БАС.

Выводы

1. Однократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 10 % O₂, увеличивает в БАС крыс Wistar процентное содержание нейтрофилов и эпителиальных клеток, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких.

2. Через сутки после однократного гипоксического воздействия изменения клеточного состава БАС у крыс Wistar сохраняются: остаются повышенными показатели содержания нейтрофилов и эпителия. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов легких нормализуются.

3. Через сутки после однократного и после многократного гипоксического воздействия выявлено снижение показателя цитолиза БАС, что свя-

зано с высокой адгезивной способностью активированных фагоцитов.

4. Многократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 10 % O₂, увеличивает в БАС крыс Wistar процентное содержание нейтрофилов, эпителия и лимфоцитов, а также стимулирует поглотительную способность фагоцитов легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А. П., Лукомский Г. И., Романова Л. К. и др. // Сов. мед.— 1982.— № 7.— С. 8—14.
2. Александров О. В., Винницкая Р. С., Давыдов Э. Г., Стручков П. В. // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С. 96—99.
3. Карац Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.— М.: Медицина, 1988.
4. Копьева Т. М., Макарова О. В., Михайлова Л. П. Иммунная система легких в норме и при хронических неспецифических заболеваниях // Арх. пат.— 1986.— № 3.— С. 86—89.
5. Миррахимов М. М. Бронхиальная астма и ее лечение гипобарической гипоксией.— Л.: Медицина, 1983.
6. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики.— М.: Медицина, 1973.
7. Blythe S., Ingham D., Esser B., Jank P. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol. 134.— P. 1246—1251.
8. Butcher E. C. // Am. J. Pathol.— 1990.— Vol. 136, N 1.— P. 3—11.
9. Nadziejko C. E., Lond A. V., Kikkawa X. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol. 140.— P. 743—748.
10. Schientti M. L., Sbarbati R., Scarlattini M. // Cardiovasc. Res.— 1989.— Vol. 23.— P. 76—80.

Поступила 31.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-002.282-092

В. В. Ерохин, Л. Н. Лепеха, Л. Е. Гедымин, Г. М. Николаева ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

SPECIFIC FEATURES OF MACROPHAGEAL REACTION IN SOME GRANULOMATOUS LUNG DISEASES.

V. V. Erokhin, L. N. Lepekha, L. E. Gedymin, G. M. Nikolaeva.

Summary

Biopsy material and broncho-alveolar lavage from 146 patients with disseminated tuberculosis, 104 — with sarcoidosis and 36 patients with allergic alveolitis were used to assess heterogeneity of macrophageal elements and to reveal peculiarities of macrophageal reaction of the lungs taking into account the stage of disease. Data are of practical importance for differential diagnostics of histologically similar granulomatous lung diseases.

Резюме

На материале легочных биоптатов и бронхоальвеолярного лаважа, полученных от 146 больных диссеминированным туберкулезом, 104 больных саркоидозом, 36 больных экзогенным аллергическим альвеолитом, дана оценка гетерогенности макрофагальных элемен-

тов и выявлены особенности макрофагальной реакции легких с учетом стадии заболевания. Данные имеют практическое значение для дифференциальной диагностики близких по гистологической картине гранулематозных заболеваний легких.

Известно, что характер и особенности развития патологических изменений альвеолярной ткани при гранулематозных заболеваниях легких (ГЗЛ) в значительной степени зависят от активации эффекторных клеток воспалительного процесса — макрофагов [1, 3, 6]. Макрофагальная реакция при развитии ГЗЛ происходит как в результате непосредственного воздействия различных антигенов, так и опосредованно, медиаторами других клеточных элементов воспаления. Этим объясняется значительная морфофункциональная гетерогенность альвеолярных макрофагов (АМ), оценка которой может иметь определяющее значение для дифференциальной диагностики гранулематоза, установления стадии, степени активности патологического процесса в легких, прогноза заболевания.

Как показал опыт Центрального НИИ туберкулеза РАМН, большие возможности в этом плане представляет материал бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) — бронхоальвеолярный смыв (БАС), который позволяет получить популяцию макрофагов, вымываемых со значительной поверхности альвеол и отражающих все особенности макрофагальной реакции легких [5, 7].

Целью настоящего сообщения является оценка особенностей макрофагальной реакции легких, имеющих диагностическое значение при таких близких по гистологической картине ГЗЛ, как диссеминированный туберкулез, саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА).

С этой целью проанализирован материал биопсированной альвеолярной ткани и БАС от 146 больных диссеминированным туберкулезом, 104 больных саркоидозом и 36 больных ЭАА. Кусочки альвеолярной ткани изучили с помощью обычных гистологических методов и использовали главным образом для определения стадии гранулематозного заболевания.

БАЛ производили во время бронхоскопии, обычно до начала химиотерапии, из прилежащих к очагу поражения зон легкого [5]. У всех больных подсчитывали клеточную формулу БАС, определяли процентное содержание молодых и зрелых АМ [2].

Для электронно-микроскопического анализа клеточный осадок БАС фиксировали 30—40 минут 2,5 % раствором глутарового альдегида на 0,1 М кокадилатном буфере pH 7,2—7,4 и дофиксировали 40 минут 1 % OsO_4 . Материал промывали 50° спиртом, контрастировали 3 % спиртовым раствором уранил-ацетата, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и окиси пропилен, разбивали на кусочки и заключали в эпон-аралдит обычным способом. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца по Рейнальду и

просматривали в электронном микроскопе JEM 100 В.

Острая стадия (альвеолит). Гистологическая картина острой стадии ГЗЛ определяется нарушением проницаемости сосудистой системы, развитием отека экстрацеллюлярного матрикса альвеолярных перегородок, повышением числа лимфоцитов и молодых моноцитоподно-макрофагальных элементов в стенках и просветах альвеол. Однотипность морфологических изменений на этой стадии развития ГЗЛ делает ее наиболее затруднительной для дифференциальной диагностики заболевания. Вместе с тем уже при гистологическом изучении альвеолярной ткани обращает внимание гетерогенность макрофагальных элементов, имеющая свои особенности при различных ГЗЛ.

Так, при туберкулезе среди клеток, инфильтрирующих альвеолярные стенки, появляется много мелких АМ с базофильной цитоплазмой и гиперхромным ядром. При светооптическом исследовании мазков клеточного осадка лаважа содержание таких клеток достигало 40—45 % всех макрофагальных элементов.

Как показало электронно-микроскопическое исследование, базофильные АМ имеют плотное клеточное вещество цитоплазмы, в котором располагаются хорошо развитые каналцы грануляционной цитоплазматической сети и, особенно, пластинчатого комплекса. Последний, кроме того, содержит многочисленные вакуоли и везикулы (рис. 1, а). Эти клетки богаты мелкими лизосомоподобными включениями, тогда как фагосомы и фаголизосомы в них практически не выявляются. Макрофаги этого типа, очевидно, относятся к биосинтезирующим клеткам, наращивающим свой лизосомальный потенциал, необходимый для выполнения фагоцитарной функции [5, 7].

При саркоидозе и ЭАА число базофильных АМ не превышает 30 %. Молодые макрофаги чаще всего содержат слабо развитые внутриклеточные структуры, единичные лизосомные включения. Развитие макрофагальной реакции при ЭАА обычно сопровождается появлением в БАС значительного числа эозинофилов и тучных клеток (рис. 1, б).

Подострая стадия (гранулематоз). Эта стадия характеризуется уменьшением отека легочной ткани, усилением инфильтративно-пролиферативных процессов, дальнейшей активацией макрофагальной реакции, что приводит к формированию гранулематозных образований. Именно на этой стадии появляются выраженные отличительные признаки того или иного ГЗЛ, позволяющие уже на светооптическом уровне дифференцировать заболевание.

Все Ваши Кардио-Респираторные Нужды Под Одним Сводом!



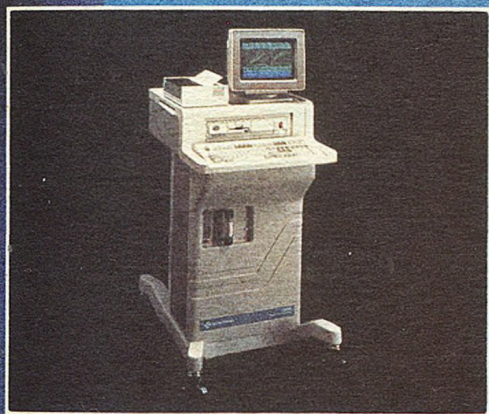
Всеохватывающие Системы
Анализа Сна Серии SomnoStar 4100



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



The CardioPulmonary Care Company™



Оценка Метаболизма,
Нагрузочных Тестов и Питания



Мониторинг Газов При Неотложной
Помощи и Высоочастотная Вентиляция

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

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

© 1992, SensorMedics BV

 **ПульмоСенс**

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

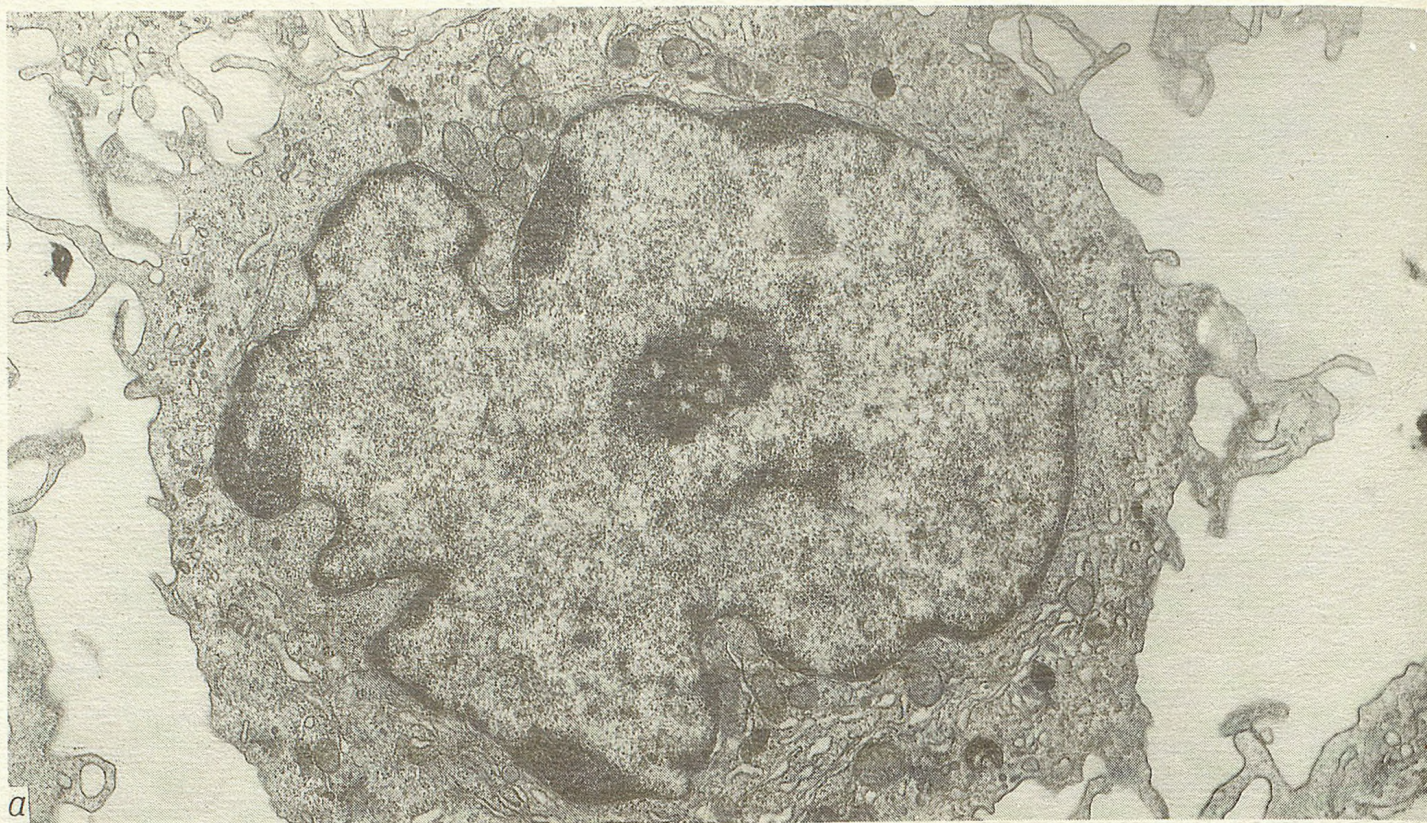


Рис. 1. Диагностические особенности клеточного состава БАС при ГЗЛ на стадии альвеолита:

а — биосинтезирующий макрофаг с развитой цитоплазматической сетью и небольшим числом первичных лизосом при диссеминированном туберкулезе ($\times 17\,800$), *б* — фрагмент эозинофила и тучная клетка с развитой ультраструктурой в стадии дегрануляции при ЭАА ($\times 16\,200$).

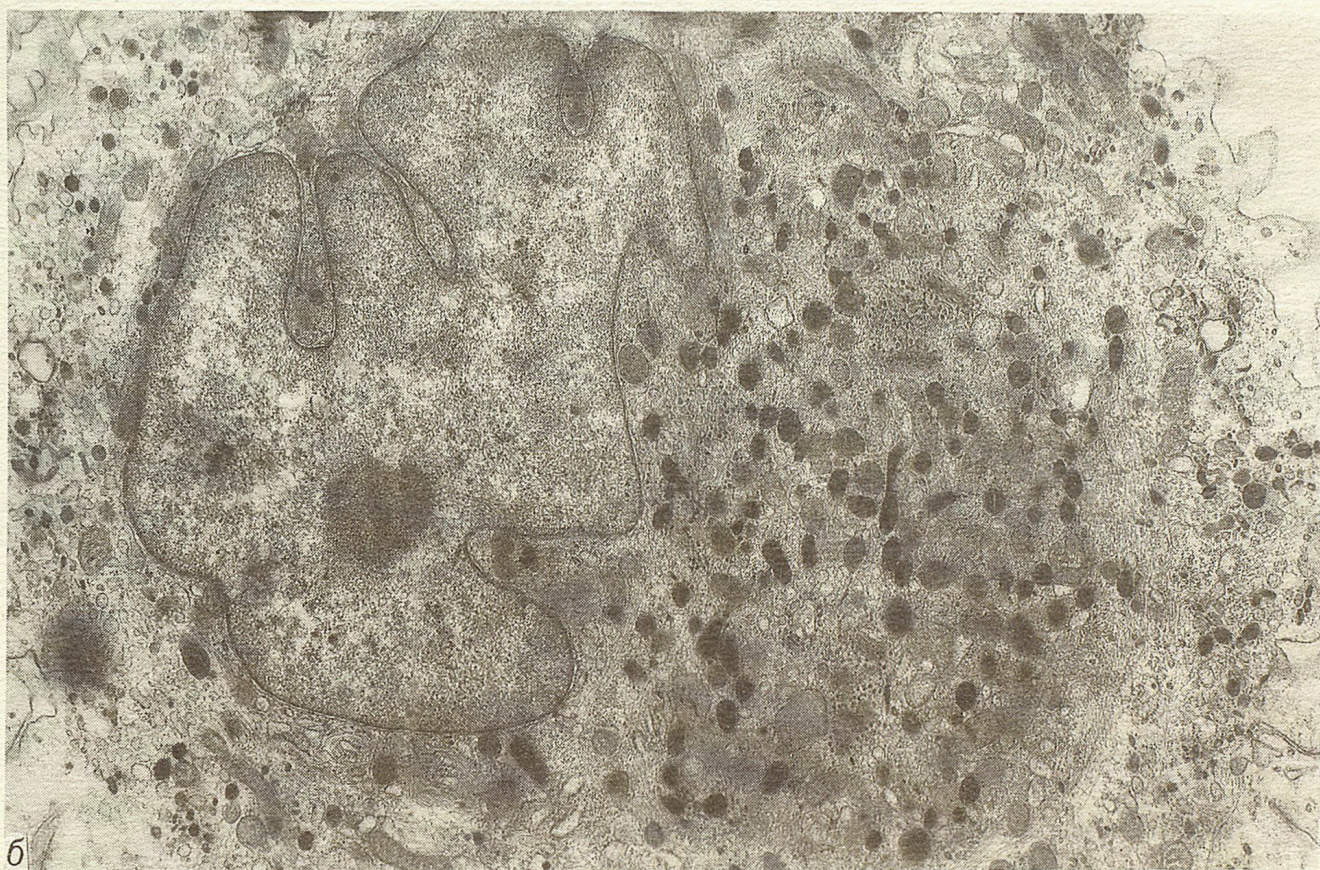
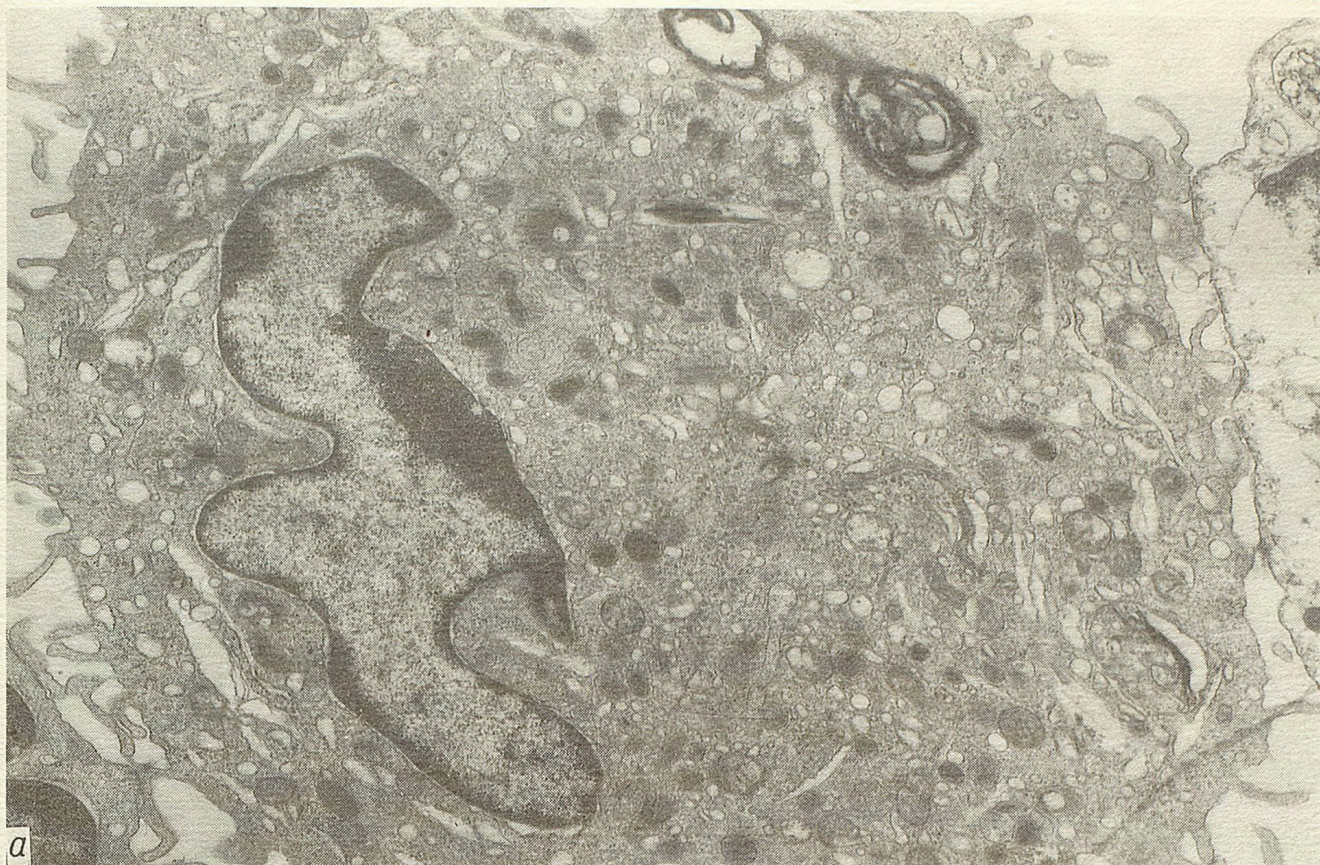


Рис. 2. Ультраструктурные особенности эпителиоидных клеток БАС при ГЗЛ на стадии гранулемы:
 а — фрагмент эктоплазмы эпителиоидной клетки с большим числом вторичных лизосом и фагосом при диссеминированном туберкулезе ($\times 32\,500$);
 б — фрагмент эктоплазмы эпителиоидной клетки с многочисленными везикулами секреторного типа при саркоидозе ($\times 34\,600$).

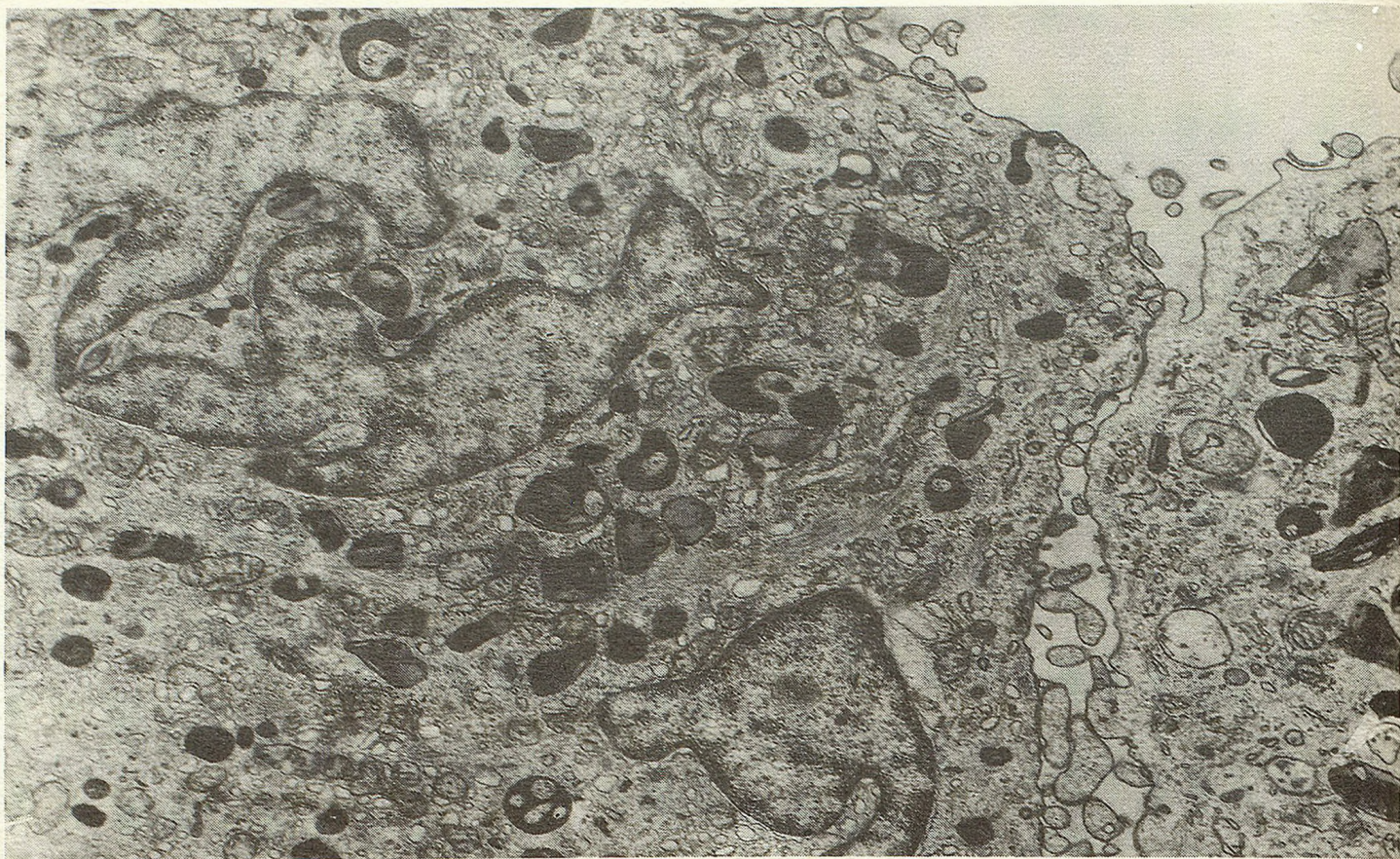


Рис. 3. Фрагмент цитоплазмы многоядерного макрофага с большим числом полиморфных включений в БАС при ЭАА на стадии фиброза ($\times 19\,200$).

Так, при диссеминированном туберкулезе имеет место хорошо известная эпителиоидно-клеточная гранулема с центральным казеозом и лимфоидным валом по периферии. В материале БАЛ сохраняется высокое содержание биосинтезирующих АМ (до 40 %), появляется значительное число зрелых одноядерных и многоядерных макрофагов и отдельные эпителиоидные клетки.

Зрелые макрофаги обычно крупных размеров, имеют умеренно развитые мембраны цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, но содержат значительное количество митохондрий, лизосомных включений и фагоцитарных вакуолей.

Фагоцитированный материал чаще всего имеет гомогенное электронно-плотное содержимое, определить природу которого не представляется возможным. В ряде случаев в цитоплазме АМ располагаются крупные фагосомы, включающие фрагменты разрушенных эритроцитов, нейтрофилов, материал легочного сурфактанта и клеточных мембран. Эпителиоидные клетки, наряду с мелкими лизосомоподобными включениями в околоядерной цитоплазме, также содержат крупные вторичные лизосомы и фагосомы (рис. 2, а), что указывает на сохранение у них фагоцитарной активности.

У больных саркоидозом развитие в легких штампованной гранулемы с большим числом эпи-

телиоидных клеток сопровождается появлением в БАС АМ с хорошо развитой ультраструктурой цитоплазмы, но содержащих небольшое число фагоцитарных вакуолей. По периферии таких макрофагов выявляются микропиноцитозные вакуоли с электронно-прозрачным или осmioфильным содержанием. Часть этих структур находится в непосредственном контакте с плазмолеммой, что свидетельствует об активации в макрофагах секреторных процессов.

Эпителиоидные клетки выявляются в БАС чаще, чем при туберкулезе, почти не содержат фагоцитарных вакуолей (рис. 2, б). Структура поверхности, большое число микропиноцитозных везикул в эктоплазме указывают на преобладание у них секреторной функции, что не характерно для туберкулеза и ЭАА.

У больных ЭАА в составе гранулематозных образований выявляются зрелые АМ, а также эпителиоидоподобные и гигантские клетки. В ряде случаев гранулемы состоят преимущественно из крупных многоядерных макрофагов.

В клеточном осадке БАС выявляются главным образом зрелые одноядерные и многоядерные АМ с хорошо развитой ультраструктурой, свидетельствующей о преобладании в них фагоцитарных процессов. Типичные эпителиоидные клетки не определяются. Клетки, описанные при светоопти-

Совместное предприятие BALTIC AMADEUS
и фирма CUSTO MED (Германия)



BALTIC
AMADEUS



**Компьютерная
диагностическая
система
для
исследования
функций внешнего
дыхания**

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



CUSTO VIT

СОВМЕСТНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ

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

ческом исследовании как эпителиоидоподобные, очевидно, относятся к крупным макрофагам вытянутой формы, ультраструктурная организация которых напоминает гистиоциты или ретикулярные клетки стромы. В околядерной цитоплазме такие клетки содержат сильно развитые пучки микрофиламентов, тогда как другие внутриклеточные структуры развиты незначительно. Короткие каналцы цитоплазматической сети могут быть расширены, иногда значительно (вакуолизация цитоплазмы).

Характерной особенностью гранулематозной стадии ЭАА является выявление в БАС большого числа многоядерных гигантских клеток и их фрагментов. Они содержат умеренно развитые внутриклеточные структуры, несколько фагоцитарных вакуолей, в том числе крупных размеров. Крупные остаточные включения часто имеют слоистое строение и высокую электронную плотность, обусловленную, вероятно, отложениями солей кальция.

Хроническая стадия (фиброз). Гистологическая картина хронической стадии ГЗЛ характеризуется развитием фиброза на уровне альвеолярных перегородок, особенно сильно выраженного при ЭАА (фиброзирующий альвеолит). При диссеминированном туберкулезе заключительная стадия заболевания характеризуется фиброзом интерстиция с преимущественным поражением лимфатических путей и развитием на месте бывших гранул «звездчатых» рубчиков. При саркоидозе выявляются округлые гигантские рубчики, связанные со стенками микрососудов.

Цитологическая картина легких на этой стадии заболевания при рассмотренных ГЗЛ близка. В материале лаважа преобладают зрелые макрофаги с умеренно развитой ультраструктурой цитоплазмы без выраженных признаков функциональной направленности или фагоцитирующие. Последние обычны для больных туберкулезом и ЭАА. При саркоидозе легких и в заключительной стадии заболевания в БАС выявляются эпителиоидные клетки, что не характерно для других гранулематозов. В составе фагоцитарных вакуолей у больных ЭАА выявляются кристаллоидные образования (рис. 3), часто игловидной формы. В гигантских клетках эти образования могут достигать очень крупных размеров и выявляются

не только при электронно-микроскопическом, но и светооптическом исследовании. В гигантских макрофагах, кроме того, можно видеть тельца Шауманна различных размеров. Количество их может быть весьма значительным; в тельцах обнаруживаются отложения кальция и железа.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы, имеющие диагностическое значение для рассмотренных ГЗЛ:

1. При активном диссеминированном туберкулезе легких в БАС выявляется большое число (более 40 %) молодых биосинтезирующих макрофагов. Среди зрелых макрофагальных элементов преобладают АМ с выраженной фагоцитарной функцией. Эпителиоидные клетки встречаются реже, чем при саркоидозе, и наряду с признаками секрети имеют фагосомные вакуоли.

2. Для саркоидоза органов дыхания характерно преобладание в БАС зрелых макрофагов, эпителиоидных клеток с ультраструктурными признаками секрети.

3. Для ЭАА характерна выраженная макрофагальная реакция с преобладанием зрелых клеток с хорошо развитой ультраструктурой и макрофагов, по своей внутриклеточной организации напоминающих гистиоциты легочной ткани. Среди других клеточных элементов обращает внимание появление в БАС значительного числа эозинофилов и тучных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностический бронхоальвеолярный лаваж: Метод. рекомендации / Хоменко А. Г., Филиппов В. П., Лебедев К. М. и др. — М., 1986.
2. Ерохин В. В., Филиппенко Л. Н., Машковцев Н. Ю. // Пробл. туб. — 1980. — № 11. — С. 54—60.
3. Николаева Г. М. // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких. — Барнаул, 1985. — С. 75—77.
4. Струков А. И., Кауфман О. Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. — М.: Медицина, 1989.
5. Хоменко А. Г., Ерохин В. В., Николаева Г. М. и др. // Пробл. туб. — 1984. — № 1. — С. 34—38.
6. Хоменко А. Г. // Выявление и диагностика легочных диссеминаций. — Свердловск, 1990. — С. 4—5.
7. Филиппенко Л. Н., Каминская Г. О., Алиева Л. П. // Бюл. экспер. биол. — 1988. — № 8. — С. 242—247.

Р. У. Гиниатуллин, В. Л. Коваленко, А. П. Милованов

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
(иммуноморфологическое исследование)**

Кафедра патологической анатомии Челябинского медицинского института и лаборатория патологической анатомии болезней детского возраста Института морфологии человека Российской АМН

**PATHOGENETIC ASPECTS OF VIRAL PNEUMONIAS IN INFANTS
(IMMUNOMORPHOLOGICAL STUDY).**

R. U. Giniatullin, V. L. Kovalenko, A. P. Milovanov.

Summary

Lungs from 28 infants died from pneumonia at the age of 1 month up to 1 year were studied using complex of immunofluorescent and morphometrical methods. The obtained data testify that in conditions of acquired immunodeficiency lung inflammation of viral etiology is characterized by another qualitative aiming with often development of productive alveolitis, differ one from another depending on etiology and pathogenesis of pneumonia. Thus, in infants died from primary pneumonia, caused by DNA-containing viruses, as a rule there is lobular interstitial type of inflammatory reaction with marked giant cell and lymphocytic component. In those died from secondary pneumonia, induced by RNA-containing viruses, the inflammatory reaction is of multifocal interstitially-desquamative type with low content of lymphocytes and often has tendency for generalization of viral infections (10 observations from 16).

Резюме

Легкие 28 детей, умерших от острой пневмонии в возрасте от 1 мес до 1 года, изучены с помощью комплекса иммунофлюоресцентных и морфометрических методов. Результаты исследования свидетельствуют, что в условиях приобретенного иммунного дефицита воспаление вирусной этиологии в легких характеризуется иной качественной направленностью с частым развитием продуктивных альвеолитов, различающихся в зависимости от этиологии и патогенеза пневмонии. Так, у умерших от первичной пневмонии, вызванной ДНК-содержащими вирусами, регистрируется, как правило, мелкоочаговая межуточная, с выраженным гигантоклеточным и лимфоцитарным компонентом, а от вторичной, вызванной РНК-содержащими вирусами, — сливная межуточно-деквамативная, с небольшим содержанием лимфоидных клеток, воспалительная реакция в легких, с частой генерализацией (10 из 16 наблюдений) вирусных инфекций.

В настоящее время перспективные направления в патологической анатомии отражают исследование патогенеза различных заболеваний, опирающихся на достижения базисных наук, в том числе биохимии и иммунологии. Одним из таких направлений является анализ клеточных систем регуляции, то есть клеточных коопераций, связанных с медиацией и рецепцией [16]. В механизме развития острой пневмонии (ОП) в различных возрастных группах, в том числе у детей, большое значение придается пре- или интраматеринной патологии иммунной системы врожденного или приобретенного характера [2, 11, 17]. Однако роль нарушений межклеточных взаимодействий в развитии и становлении иммунного дефицита при ОП у детей, особенно с морфологических позиций, изучена недостаточно [10, 13].

Цель работы — провести сравнительное морфофункциональное изучение АПУД-клеток легких и лимфоцитов бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ) с выявлением возможной связи между их состоянием и характером воспаления в респираторной ткани в зависимости от этиологии и патогенеза вирусной ОП у детей грудного возраста.

В основу исследования положены результаты клинко-анатомических сопоставлений у 28 детей, умерших от первичных (1-я группа — 12 случаев) и вторичных (2-я группа — 16 случаев) ОП в возрасте от 1 мес до 1 года. Контрольную группу составили 10 детей такого же возраста, не имевших признаков воспаления в легких и умерших от внелегочных заболеваний. Верификация этиологии пневмонии проводилась на основе

UNASYN: Новый способ преодоления бактериальной устойчивости

UNASYN^{*}, комбинация ингибитора бета-лактамаз
сульбактама и ампициллина, преодолевает
устойчивость возбудителей.
Упрощает выбор антибиотика

UNASYN^{*}, защищает ампициллин от разрушения
бета-лактамазами.

UNASYN^{*}, восстанавливает и расширяет
спектр ампициллина, включая анаэробы.

UNASYN^{*}, уменьшает потребность
комбинированной терапии
при инфекциях смешанной
микрофлорой.

β-лактам

защита
бета-лактамного
кольца

UNASYN^{BM}_{BB}

сульбактам/ампициллин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

UNASYN^{*} BM/BB

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

ПОКАЗАНИЯ:

UNASYN^{*} BM/BB назначают при инфекциях,
вызванных восприимчивыми к нему микроорганизмами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

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

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

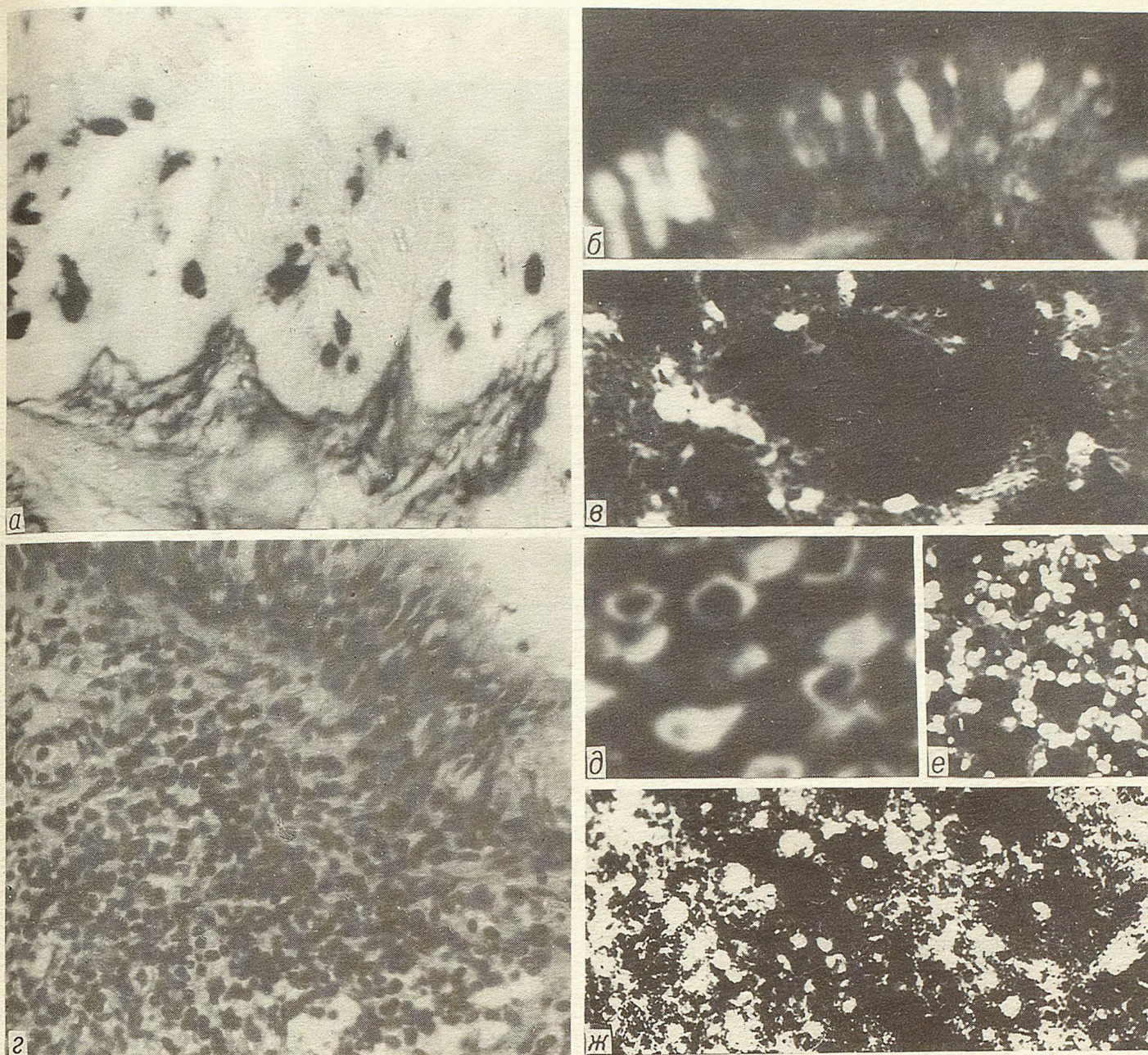
Может наблюдаться боль в месте инъекции, редко
флебит. Наиболее часто отмеченные реакции:
тошнота, рвота и диарея.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:

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

Перед назначением UNASYN^{*} BM/BB необходимо
ознакомиться с инструкцией по его применению.





Морфофункциональная характеристика АПУД-клеток, лимфоцитов бронхов и респираторной ткани при острой пневмонии у детей.

а — апудоцит в слизистой оболочке сегментарного бронха. $\times 200$; *б* — АПУД-клетки, содержащие 5-окситриптамиин, в слизистой оболочке бронхов. $\times 200$; *в* — норадреналинсодержащие апудоциты в стенке альвеол. $\times 200$; *г* — катаральный бронхит, лимфатический фолликул в подслизистом слое бронха. $\times 200$; *д* — Т-супрессоры в лимфатической ткани бронха. $\times 900$; *е* — клеточные элементы, содержащие цАМФ, в межальвеолярных перегородках. $\times 400$; *ж* — клеточные элементы БАЛТ и прилегающей респираторной ткани, содержащие цГМФ. $\times 200$. *а* — серебрение по Гримелиусу; *б, в, д, е, ж* — непрямая реакция иммунофлюоресценции; *г* — окраска гематоксилином и эозином.

комплексного исследования легких с применением иммунофлюоресцентных, гистобактериоскопических и бактериологических методов. При реализации цели работы использовались как обычные, так и специальные гистологические окраски срезов. Для выявления АПУД-клеток применялись аргирофильная реакция Гримелиуса и антисыворотки к 5-окситриптамину (фирма «Serva» ФРГ), адреналину и норадреналину (Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ). Непрямым методом Кунса в крио-

статных срезах легких определяли с помощью моноклональных антител общую популяцию В-лимфоцитов (ИКО-20) и Т-клеток (ИКО-80), а также Т-хелперы и Т-супрессоры (соответственно ОКТ-4 и ОКТ-8 фирмы «Ortho Diagnostic Systems», США). Циклические нуклеотиды выявляли непрямым реакцией иммунофлюоресценции, используя кроличьи сыворотки против цАМФ и цГМФ (фирма «Sigma», США). Все реакции проводились с соответствующим контролем. Нами проведен морфометрический анализ количественного

Содержание и распределение различных морфофункциональных типов АПУД-клеток в легких умерших в зависимости от патогенетической формы острой пневмонии ($M \pm m$)

Локализация апудоцитов в легких, форма пневмонии	Апудоциты с положительными реакциями на			
	аргирофильную зернистость	5-окситриптамиин	норадреналин	адреналин
Слизистая оболочка бронха:				
КГ ($n=10$)	$14,2 \pm 1,5$	$5,1 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,5$
пОП ($n=10$)	$80 \pm 4,2^*$	$20,5 \pm 2,1^*$	$19,4 \pm 1,1^*$	$10,2 \pm 1,2^*$
вОП ($n=10$)	$42,1 \pm 2,3^{***}$	$10 \pm 1,2^{***}$	$10,5 \pm 1,3^{***}$	$6,1 \pm 0,7^{***}$
Респираторная ткань:				
КГ ($n=10$)	$32,3 \pm 5,1$	$18,2 \pm 2,3$	$6,8 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,5$
пОП ($n=10$)	$178 \pm 13^*$	$80,2 \pm 7,0^*$	$50,1 \pm 2,4^*$	$42 \pm 3,1^*$
вОП ($n=10$)	$130 \pm 8,5^{***}$	$61,2 \pm 3,5^{***}$	$29 \pm 1,1^{***}$	$20,2 \pm 1,2^{***}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 n — количество наблюдений в группе; КГ — контрольная группа; пОП — первичная ОП; вОП — вторичная ОП. Звездочки — $p < 0,05$: одна — по сравнению с контрольной группой, две — по сравнению с первичной ОП. Результаты исследования легких при вирусно-вирусных ОП и врожденном иммунодефиците в расчет не принимались.

состава апудоцитов и лимфоцитов различной морфофункциональной дифференцировки в стенке сегментарного бронха и респираторной ткани на площади 1 мм^2 [8]. При статистической обработке полученных результатов вычислялись достоверность различий по критерию Стьюдента и коэффициент корреляции.

ОП в исследуемых группах выступала в роли первоначальной причины смерти у 12, а как проявление или осложнение других болезней — у 16 умерших и относилась к 1-му этапу развития вирусной инфекции в нижних дыхательных путях и респираторной ткани [3, 12]. Причем вторичная ОП чаще обнаруживалась при генерализованных цитомегаловирусной (6 случаев), аденовирусной (3) и парагриппозной (1) инфекциях, реже — при врожденных пороках сердца, ЦНС (5) и синдроме Незелофа (1 случай). Среди возбудителей первичной ОП фигурировали аденовирусы (9), вирусы парагриппа 3-го типа (2), РС-вирус (1), а среди вторичных — вирусы парагриппа 3-го типа (7), аденовирусы (3) и вирусно-вирусные ассоциации — сочетание вирусов парагриппа с цитомегаловирусом (6 случаев). Таким образом, первичные ОП вызывались в основном ДНК-, а вторичные — РНК-содержащими вирусами. При этом у детей, умерших от первичной ОП, регистрировалась, как правило, мелкоочаговая интерстициальная, преимущественно гигантоклеточная, с выраженным лимфоцитарным компонентом, а от вторичной — сливная, чаще межочагово-десквамативная с небольшим содержанием лимфоидных клеток воспалительная реакция [4, 18] в легких. У всех детей ОП возникла при отягощенном преморбидном фоне: гипотрофия — у 15, рахит — у 10, недоношенность — у 2 и аллергический диатез — у 1 ребенка. Длительность заболевания у умерших от

первичной ОП составила $1,4 \pm 0,1$ дня, а от вторичной — $1,7 \pm 0,2$ дня.

В гистологических срезах легких при применении специальных и иммунофлюоресцентных окрасок и реакций среди эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов и в межальвеолярных перегородках верифицировались апудоциты овальной, грушевидной и пирамидной формы, содержащие в цитоплазме аргирофильную зернистость, 5-окситриптамиин, адреналин и норадреналин (рисунок, а, б, в). При этом одиночные АПУД-клетки или группы их нередко находились на различных фазах дегрануляции.

Характер морфофункциональной дифференцировки лимфоцитов и выраженность пролиферативных процессов в БАЛТ во многом определялись патогенетической формой ОП. Формирование лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке и подслизистом слое бронхов чаще регистрировалось у детей, умерших от первичной ОП (см. рис., г). Среди лимфоцитов по маркерным реакциям выделялись популяции В- и Т-клеток, а также Т-хелперы и Т-супрессоры (см. рис., д) и клетки, содержащие цАМФ и цГМФ (см. рис., е, ж).

У детей грудного возраста апудоциты с аргирофильной зернистостью и различные морфофункциональные типы их, продуцирующие 5-окситриптамиин и катехоламины, чаще выявлялись в респираторной ткани по сравнению со слизистой оболочкой сегментарного бронха (табл. 1). Причем у умерших от вторичной ОП количество аргирофильных АПУД-клеток бронхов было достоверно большим, чем у детей с первичной ОП. Сходные различия установлены и в содержании клеток, продуцирующих различные биогенные амины. В то же время эти показатели у умерших с воспалением легких были существенно вы-

Содержание лимфоцитов различной морфофункциональной дифференцировки в БАЛТ умерших в зависимости от патогенетической формы острой пневмонии ($M \pm m$)

Лимфоциты	КГ (n=10)	Патогенетическая форма ОП	
		пОП (n=10)	вОП (n=10)
Т-лимфоциты	280 $\pm$ 20,1	76,2 $\pm$ 4,7*	61,1 $\pm$ 3,5***
Т-хелперы	90,1 $\pm$ 7,5	19 $\pm$ 2,7*	11 $\pm$ 2,7***
Т-супрессоры	14 $\pm$ 0,9	36,6 $\pm$ 4,3*	20,4 $\pm$ 2,5***
T4/T8	6,41 $\pm$ 0,04	0,67 $\pm$ 0,01*	0,53 $\pm$ 0,01***
В-лимфоциты	71,2 $\pm$ 4,8	58,8 $\pm$ 8,6	40,6 $\pm$ 4,5*
Лимфоциты с цАМФ	153,2 $\pm$ 9,5	32,6 $\pm$ 3,5*	20,1 $\pm$ 1,2***
Лимфоциты с цГМФ	131,2 $\pm$ 7,5	59 $\pm$ 3,1*	41,2 $\pm$ 3,5***
цАМФ/цГМФ	1,31 $\pm$ 0,02	0,55 $\pm$ 0,01*	0,48 $\pm$ 0,01***

ше, чем у детей без ОП.

При морфометрическом исследовании БАЛТ обнаружены значительные различия в содержании лимфоцитов различной морфофункциональной дифференцировки в стенках бронхов детей контрольной группы и умерших от ОП. Так, обращало на себя внимание увеличение количества Т-супрессоров со снижением содержания Т-хелперов и соотношений T4/T8 и цАМФ/цГМФ при вторичной ОП, а в контрольной группе и при первичной ОП эти показатели были значительно выше (табл. 2).

Нами установлен высокий уровень корреляции между количеством серотонинсодержащих АПУД-клеток слизистой оболочки бронхов и Т-супрессоров ($r=+0,88$, $p<0,01$), а также между последними и числом апудоцитов, синтезирующих адреналин ($r=+0,82$, $p<0,01$), у умерших от первичной ОП. Умеренная корреляционная связь выявлена между содержанием норадреналинпродуцирующих апудоцитов и Т-супрессоров в стенке бронхов ($r=+0,68$, $p<0,01$). При этом между числом апудоцитов, содержащих адреналин, и В-лимфоцитов отмечена прямая связь ($r=+0,65$, $p<0,01$). У детей же со вторичной ОП регистрировалась прямая связь между количеством адреналин- и норадреналинсодержащих апудоцитов и Т-лимфоцитов (соответственно $r=+0,65$, $p<0,01$ и $r=+0,93$, $p<0,01$), а умеренная обратная зависимость — между серотонинсодержащими АПУД-клетками и Т-супрессорами ($r=-0,63$, $p<0,01$). Содержание же Т-хелперов коррелировало с количеством серотонин- и норадреналинсинтезирующих апудоцитов (соответственно $r=+0,56$, $p<0,01$ и $r=+0,71$, $p<0,01$).

Известно, что эволюция не создала для вирусов специфических структур, обеспечивающих их проникновение в клетку. Вирусы, в частности респираторные, используют клеточные рецепторы, существующие на мембране лимфоцитов для действия различных биологически активных веществ [5, 24]. Для этой группы вирусов такими рецепторами служат β -адренорецепторы [19].

Можно предположить, что при вирусной ОП действие катехоламинов, поступающих из общего тока крови и синтезируемых апудоцитами легких, будет осуществляться преимущественно через α -адренорецепторы в связи с выраженной десенситизацией β -адренорецепторов катехоламинами и блокадой их вирусами [21], а также за счет уменьшения числа этих рецепторов на биомембранах лимфоцитов при интенсификации перекисного окисления липидов [9]. Эти представления согласуются с результатами нашего исследования, подтверждающего увеличение в БАЛТ числа лимфоцитов, содержащих цГМФ, и уменьшение соотношения цАМФ/цГМФ у детей, умерших от ОП. В то же время катехоламины, действуя через α -адренорецепторы и увеличивая тем самым уровень цГМФ в Т-супрессорах [1], могут способствовать пролиферации и усилению их функциональной активности [23]. Эта концепция подтверждается нами прямой корреляционной связью, выявленной между содержанием Т-супрессоров и апудоцитов, продуцирующих катехоламины у детей с ОП. Кроме того, нами обнаружено уменьшение количества Т-лимфоцитов в БАЛТ у умерших от ОП в отличие от контрольной группы. Вероятно, это связано со способностью Т-супрессоров подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов за счет выработки супрессорного фактора [22]. Действие же 5-окситриптамина, мембранные рецепторы к которому имеются на Т8-лимфоцитах [6], может быть направлено на увеличение количества этих клеток [7], поскольку серотонин является агонистом цГМФ [20], а последний — триггером пролиферативных реакций в иммунокомпетентных клетках [15]. Наши данные также свидетельствуют о повышении числа Т-супрессоров среди клеточных элементов БАЛТ и тесной корреляционной связи этих клеток с апудоцитами легких, синтезирующих 5-окситриптами у детей с ОП. При этом нами обнаружено снижение количества Т-хелперов и соотношения T4/T8 в резервной лимфоидной ткани легких, что согласуется с резуль-

татами прижизненного иммунологического обследования детей, больных ОП вирусной этиологии [14].

Заключение

Патогенез ОП у детей грудного возраста определяется сложным взаимодействием микро- и макроорганизма. При этом для развития и углубления нарушений противоинфекционной защиты при респираторной вирусной инфекции, являющихся важным условием формирования воспалительного процесса в респираторной ткани, имеют значение не только вид возбудителя и возрастная иммунореактивность организма, но также и преморбидный фон, и тяжесть предшествующих пневмонии заболеваний. Этот комплекс факторов и предопределяет характер дискоординации в кооперационных взаимоотношениях клеточных элементов лимфоидной ткани бронхов и АПУД-системы легких, опосредуемых через систему циклических нуклеотидов, при инфицировании. Иммуноморфологическое изучение БАЛТ детей грудного возраста указывает на преобладание в ней при воспалении вирусной природы Т-супрессоров и истощение популяции Т-хелперов, то есть повреждение клеточно-опосредованного иммунитета. В то же время уменьшение соотношения цАМФ/цГМФ отражает не только нарушение процессов дифференцировки лимфоидных клеток, но и противовоспалительных механизмов. При этом в иммунном ответе участвуют также апудоциты, о чем свидетельствуют их активная дегрануляция при ОП и значительный уровень корреляционной связи между количеством этих клеток и содержанием различных популяций лимфоцитов в БАЛТ. Поэтому в условиях приобретенного иммунного дефицита воспаление вирусной этиологии в легких отличается иной качественной направленностью, характеризуясь развитием продуктивных альвеолитов [11], различающихся в зависимости от этиологии и патогенеза пневмонии. Так, у умерших от первичной ОП, вызванной ДНК-содержащими вирусами, регистрируется, как правило, мелкоочаговая межуточная с выраженным гигантоклеточным и лимфоцитарным компонентом, а от вторичной, вызванной РНК-содержащими вирусами, — сливная межуточно-десквамативная с небольшим содержанием лимфоидных клеток воспалительная реакция в легких с частой генерализацией (10 из 16 наблюдений) вирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамов В. В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. — Новосибирск: Наука, 1988.
- Алексеевских Ю. Г., Пауков В. С., Магруппов Б. А. О патогенезе пневмоний у детей раннего возраста // Арх. пат. — 1991. — № 12. — С. 26—30.
- Артамонов Р. Г. Диагностические подходы при пневмониях у детей раннего возраста // Педиатрия. — 1984. — № 1. — С. 5—8.
- Биркун А. А. Бактериальные и вирусно-бактериальные пневмонии // Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей / Под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. — М.: Медицина, 1989. — Т. 2. — С. 228—233.
- Букринская А. Г., Жданов В. М. Молекулярные основы патогенности вирусов. — М.: Медицина, 1991.
- Ветошкин А. В., Фоменко А. М., Зозуля А. А. Серотониновые рецепторы лимфоцитов: Радиорецепторное исследование // Бюл. exper. биол. — 1982. — № 7. — С. 52—53.
- Девойно Л. В., Ильюченко Р. Ю. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций / серотонин, дофамин / — Новосибирск: Наука, 1983.
- Замотаев И. П., Воробьева З. В., Чубарова Т. С. и др. Хронический бронхит: Клинико-физиологические, иммунологические и морфологические сопоставления // Тер. арх. — 1985. — № 3. — С. 9—16.
- Иванова В. В., Говорова Л. В., Лукина В. В. и др. Особенности течения острых респираторно-вирусных инфекций у детей с различным уровнем перекисного окисления липидов в лимфоцитах // Педиатрия. — 1987. — № 7. — С. 44—47.
- Катасонова Л. П. Иммуноморфология острой пневмонии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984.
- Клембовский А. И., Музыкантова В. С., Куницкий Ю. Б., Видута О. Д. Внутритрунные и постнатальные пневмонии в условиях приобретенного иммунодефицита у детей раннего возраста // Арх. пат. — 1991. — № 12. — С. 20—25.
- Коваленко В. Л., Узунова А. Н., Гиниатуллин Р. У. Острая пневмония у детей раннего возраста. — Челябинск, 1986.
- Коваленко В. Л., Гиниатуллин Р. У. Морфофункциональная характеристика реакций АПУД-клеток и лимфоцитов легких при острой пневмонии у детей // Арх. пат. — 1991. — № 12. — С. 37—40.
- Кузнецов С. М., Нестеренко Э. Н., Гройсберг Ф. Я., Калмыкова Т. С. Нарушение ауторегуляторных механизмов у больных острой пневмонией детей // Взаимодействие нервной и иммунной систем. — Л., 1990. — С. 142.
- Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Кожемякин А. Л., Кожемякин Л. А. Влияние полипептидного фактора тимуса на систему циклических нуклеотидов иммунокомпетентных клеток // Вопр. мед. химии. — 1982. — № 4. — С. 114—118.
- Серов В. В. Перспективные направления патологоанатомических исследований // Арх. пат. — 1986. — № 3. — С. 20—29.
- Узунова А. Н., Коваленко В. Л., Гиниатуллин Р. У., Гонцов А. А. Роль иммунных нарушений в патогенезе тяжелых форм острой пневмонии у детей раннего возраста // Всесоюзный конгресс патологоанатомов, 8-й: Тезисы докладов. — М., 1989. — С. 253—254.
- Цинзерлинг А. В. О трактовке поражений органов дыхания при вирусных респираторных инфекциях: Существуют ли вирусные пневмонии? // Вопр. охр. мат. — 1973. — № 1. — С. 66—72.
- Co M. S., Gaulton G. N., Fiedels B. N. et al. Isolation and biochemical characterization of mammalian reovirus type 3 cell surface receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P. 1494.
- Coffey R. G., Hadden J. W. Neurotransmitters, hormones and cyclic nucleotides in lymphocyte regulation // Fed. Proc. — 1985. — Vol. 44, N 1. — P. 112—117.
- Jenkins C. M. B., Antoni B. X., Brenson M. B. et al. The role of alpha and beta adrenoreceptors in airway hyperresponsiveness to histamine // J. Allergy Clin. Immunol. — 1985. — Vol. 75. — P. 364—372.
- Maca R. D. The effects of cyclic nucleotides on the proliferation of cultured human T-lymphocytes // Immunopharmacology. — 1984. — Vol. 8, N 2. — P. 53—60.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 612.22.014.3

Е. В. Нюпенко, М. П. Панченко, Ю. А. Романов*, А. В. Гришин,
Н. В. Кабаева*, А. С. Антонов*, В. А. Ткачук

АТФ-ДЕГРАДИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МЕМБРАН ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГИДРОЛИЗА, КЛЕТОЧНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ

Лаборатория молекулярной эндокринологии*, отдел клеточной биологии, Кардиологический научный центр России

ATP-DEGRADING ACTIVITY OF MEMBRANES FROM LUNG TISSUE: PECULIARITIES OF HYDROLYSIS, CELLULAR SPECIFICITY AND LOCALIZATION.

E. V. Nupenko, M. P. Panchenko, Yu. A. Romanov, A. V. Grishin, N. V. Kabaeva, A. S. Antonov,
V. A. Tkachuk

Summary

Peculiarities of ATP and ADP degradation by lung membranes were studied. It was shown that AMP is the final product of ATP hydrolysis. AMP is formed from ATP by sequential release of terminal phosphate according to the scheme:

ATP $\longrightarrow$ ADP $\longrightarrow$ AMP, and not by pyrophosphatase activity.

Inhibitory analysis using adenine nucleotides, their nonhydrolysible analogs, phosphate and pyrophosphate and also determination of kinetic values (K_m and V_{max}) for the ATP-ase and ADP-ase reactions indicates on a coordinated hydrolysis of ATP and ADP.

ATP-degrading activity is discovered in membranes of cells formed a blood vessels (endothelial and smooth-muscle), but not in membranes of Type II alveolar cells, which secrete surfactant.

This nucleotide hydrolysing activity is preferentially localised on a luminal surface of plasma membrane, since addition of a pore-forming antibiotic alameticine to a confluent endothelial monolayer does not significantly increase the ATP hydrolysis.

Резюме

Исследованы особенности деградации АТФ и АДФ под действием мембран легких. Показано, что гидролиз АТФ протекает с образованием конечного продукта реакции АМФ. Образование АМФ из АТФ происходит за счет последовательного отщепления терминального фосфата согласно схеме: АТФ $\longrightarrow$ АДФ $\longrightarrow$ АМФ, а не за счет пиррофосфатазной активности.

Ингибиторный анализ с использованием адениловых нуклеотидов, их негидролизующих аналогов, фосфата и пиррофосфата, а также определение кинетических параметров АТФ-азной и АДФ-азной реакций указывает на согласованное протекание стадий гидролиза АТФ.

АТФ-деградирующая активность обнаружена в мембранах клеток, формирующих сосуды (эндотелиальных и гладкомышечных) и не обнаружена в мембранах альвеолоцитов II порядка — клетках альвеол, секретирующих сурфактант.

Данная нуклеотид-гидролизующая активность локализована преимущественно на внешней стороне плазматической мембраны клетки, поскольку добавление порообразующего антибиотика аламетицина к нативному монослою эндотелия незначительно увеличивало скорость гидролиза АТФ.

Введение

Одной из физиологических особенностей легких является их способность к быстрой деградации циркулирующих в кровяном русле адениловых нуклеотидов. Показано, что данной

Авторы статьи выражают глубокую благодарность младшему научному сотруднику кафедры биохимии МГУ им. М. В. Ломоносова М. В. Панченко за оказанную помощь в проведении экспериментов.

активностью обладают клетки сосудистой стенки (эндотелиальные и гладкомышечные) благодаря наличию на внешней поверхности плазматической мембраны этих клеток экзоферментов, катаболизирующих АТФ до АМФ или аденозина [1—3]. Содержащиеся в крови АТФ, АДФ и аденозин регулируют агрегацию тромбоцитов, модулируют секреторную активность эндотелиальных и сократительную активность гладкомышечных клеток сосудов [1]. Функционирование экзоферментов может играть ключевую роль в «выключении» внешних сигналов этих соединений на клетки-мишени. В то же время наличие деградирующей активности необходимо учитывать и при изучении различных АТФ-зависимых ферментативных активностей, как это было установлено, в частности, для гормончувствительной аденилатциклазы мембран легких [4].

В настоящей работе были исследованы клеточная специфичность и особенности деградации АТФ и других адениловых нуклеотидов под действием мембран, выделенных из целых легких, а также из культивируемых эндотелиальных и гладкомышечных клеток.

Методы

Выделение и культивирование эндотелиальных и гладкомышечных клеток

Первичные культуры эндотелиальных клеток из легочной артерии и аорты человека получали как описано A. S. Antonov et al. [2] с незначительными модификациями. Сосуды забирали в асептических условиях, разрезали и отмывали от остатков крови сбалансированным солевым раствором Эрла (EBSS). Сосуды инкубировали в 0,15 % диспазе на среде M199 в течение 90—120 мин при 37 °C. Суспензию эндотелиальных клеток центрифугировали в течение 10 мин при 600 g и ресуспендировали в среде M199, содержащей 25 mM HEPES, 100 мкг/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 mM L-глутамин, 1 mM пирувата натрия, 10 % NBS, 100 мкг/мл фактора роста эндотелиальных клеток и 5 U/мл гепарина. Клетки культивировали до состояния конфлюэнтного монослоя на чашках Петри (d=100 мм), покрытых 0,1 % желатином. Эндотелиальные клетки идентифицировали по присутствию телец Вейбеля—Паладе и антигена VIII фактора [2]. Монослой эндотелиальных клеток (после 7—9 дней культивирования) промывали EBSS, снимали 0,05 % трипсином с добавлением 0,02 % ЭДТА и пассировали в соотношении 1:3. Для выделения мембран использовали культуры 3—4 пассажа.

Для выделения первичных культур гладкомышечных клеток интимы использовали фрагменты визуально «нормальных» аорт. После удаления эндотелия и дополнительной промывки EBSS фрагменты помещали в 0,2 % коллагеназу на сре-

де роста гладкомышечных клеток и инкубировали 3—4 часа при 37 °C. Среда роста гладкомышечных клеток была аналогична среде роста эндотелия, но не содержала фактора роста эндотелиальных клеток и гепарин. Полученную суспензию центрифугировали 10 мин при 600 g, ресуспендировали в среде роста гладкомышечных клеток и высевали на чашки Петри (d=60 мм). Через 48 часов культуры отмывали EBSS и заменяли среду роста на свежую.

Эндотелий пупочной вены человека получали и культивировали согласно методам A. S. Antonov et al.; E. A. Jaffe et al. [3, 13]

Выделение плазматических мембран из эндотелиальных клеток и гомогената легких

Эндотелиальные клетки с 5 чашек Петри (d=100 мм) трижды промывали 5 мл среды M199 и дважды 2 мл буфера, содержащего 10 mM Трис-HCl (pH 7,5; температура 4 °C) и 150 mM NaCl. Все последующие процедуры проводили при температуре 4 °C. Клетки снимали механически и смывали 10 мл этого же буфера. Суспензию клеток центрифугировали при 600 g в течение 10 мин. Осадок переносили в гомогенизатор (стекло-тефлон, V=5 мл) и гомогенизировали в 1 мл буфера, содержащего 20 mM Трис-HCl (pH 8,0), 1 mM ЭДТА, 0,1 mM ФМСФ, 0,5 мг/мл лейпептина (буфер А). Гомогенат центрифугировали при 50 000 об/мин в течение 60 мин в роторе Ту-65. Осадок мембран переносили в гомогенизатор стекло-стекло (V=100 мкл) и суспендировали в 500 мкл буфера А. Полученную суспензию мембран замораживали в жидком азоте аликвотами по 50—100 мкл и хранили при —70 °C.

Мембраны альвеолоцитов II порядка были получены из легких крысы и любезно предоставлены J. Brody (Пульмонологический центр Бостонского университета, США).

Для получения суммарной фракции плазматических мембран использовали легкие свиньи, что связано с доступностью исходного материала. Мембраны получали как описано ранее E. V. Nurenko [16]. На отсутствие видовой специфичности АТФ-деградирующей активности может указывать ее наличие в легочной ткани и эндотелии различных представителей класса млекопитающих (быка, свиньи, крысы, кролика, человека — непредставленные данные и работы P. G. Hellewell [12]).

Определение АТФ-деградирующей активности мембран

АТФ-деградирующую активность измеряли по накоплению продуктов ее гидролиза АДФ и АМФ. Среда инкубации (конечный объем 50 мкл) содержала 50 mM Трис-HCl (pH 7,5; температура 37 °C), 10 mM MgCl₂, 1 mM ЭГТА, 1 mM дитиотрейтол (ДТТ),

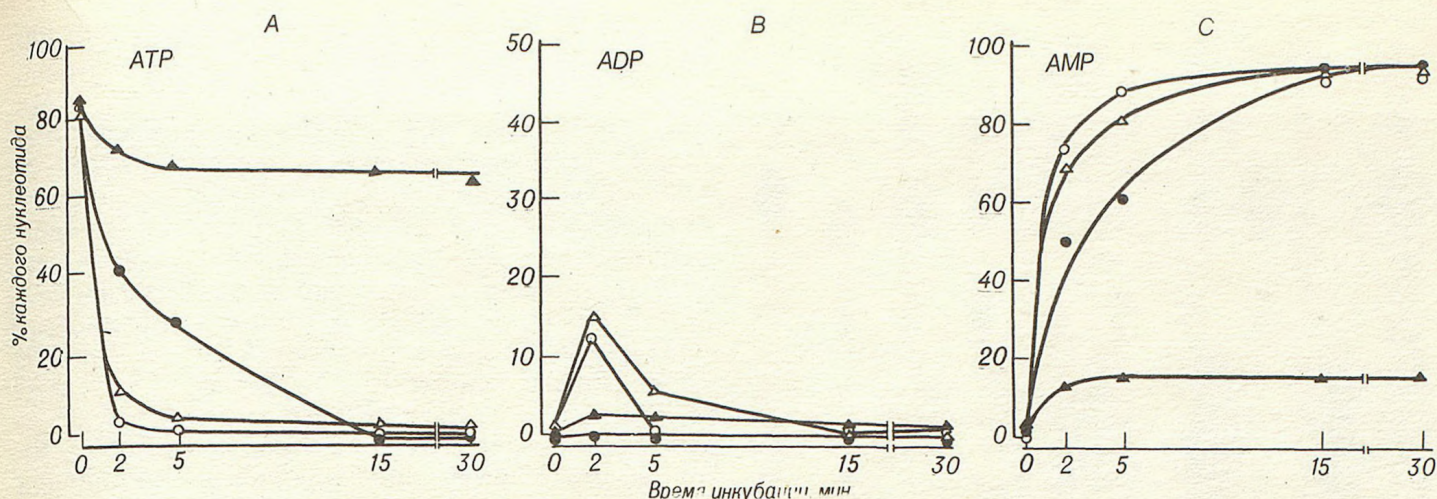


Рис. 1. Кинетика гидролиза $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ мембранами легких в отсутствие (○ ---) и в присутствии аденилаткиназы (△ --- △); креатинкиназы и креатинфосфата (● --- ●); аденилаткиназы, креатинкиназы и креатинфосфата (▲ --- ▲). Среда инкубации (конечный объем 50 мкл) содержала 0,2 мМ АТФ, 0,1 мКи $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТМФ, 10 мкг мембранного белка и, где указано, 0,5 мг/мл аденилаткиназы, 0,5 мг/мл креатинкиназы и 20 мМ креатинфосфата. В указанные временные интервалы брали из среды гидролиза аликвоты 1 мкл и наносили на пластинку с PEI-целлюлозой. Образцы хроматографировали, пятна $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТМФ, $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АДФ и $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ на пластине выявляли авторадиграфией, радиоактивность пятен считали как описано в разд. «Материалы и методы».

0,1—0,5 мМ АТФ, 0,1—0,5 мКи $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ и 10—20 мкг белка мембран. Креатинкиназу (0,5 мг/мл), креатинфосфат (20 мМ), аденилаткиназу (0,1 мг/мл), адениловые нуклеотиды (10^{-4} М), фосфат или пирогосфат (20 мМ) вносили непосредственно в исследуемые пробы до указанных конечных концентраций при температуре 4 °С. Реакцию начинали добавлением прогретой до 37 °С среды инкубации. После чего пробы инкубировали 15 мин при температуре 37 °С. В экспериментах, проводимых на монослое эндотелиальных клеток, конечный объем среды составлял 500 мкл и содержал 5 мКи $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ. Реакцию останавливали нанесением аликвот ($V=2$ мкл) из среды инкубации на пластину с PEI-целлюлозой («Sigma») и образцы хроматографировали в 1 М LiCl. Пятна, содержащие радиоактивные АТФ, АДФ и АМФ, визуализировали авторадиграфией, вырезали и просчитывали в сцинтилляторе ЖС-6 на β -счетчике («ЛКВ»). При использовании немеченых нуклеотидов их концентрация в среде составляла 1 мМ, а время инкубации с мембранами 15—90 мин. Реакцию останавливали нанесением аликвот (20 мкл) на пластину с PEI-целлюлозой. Пятна, содержащие нуклеотиды, визуализировали и фотографировали в УФ-свете (265 нм).

АТФ-азную и АДФ-азную активности мембран регистрировали на спектрофотометре «Hitachi-557» по высвобождению H^+ в результате гидролиза нуклеотида [1]. Для регистрации H^+ использовали рН-индикатор феноловый красный, изменения оптической плотности регистрировали при паре длин волн 557 и 620 нм (максимальная разность поглощений протонированного и депротонированного индикатора [5]). Среда инкубации (конечный объем 2 мл) содержала: 2 мМ KH_2PO_4 (рН 7,5, температура 37 °С), 30 мМ

фенолового красного, 0,2 мМ ЭДТА, 1 мМ MgCl_2 , 0,0125—1,0 мМ Mg-ATP или Mg-ADP и 40 мкг легочных мембран.

Определение белка проводили согласно методу Петерсона [21] с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Материалы

$[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ (10—50 Ки/ммоль) получены от фирмы «Amersham» (Англия); Трис, ЭДТА, ЭГТА, (+)-дитиотрейтол (ДТТ), АТФ, АМФ, креатинфосфат, аденилаткиназа, фенилметилсульфонилфлюорид (ФМСФ), гепарин — от фирмы «Sigma» (США); диспаза, креатинкиназа, АДФ, АДФ β S, AppNhp — от фирмы «Boehringer — Mannheim» (Германия); среда M199 с солями Эрла, сбалансированный солевой раствор Эрла (EBBS), L-глутамин, пенициллин, стрептомицин, пируват натрия, сыворотка новорожденного теленка и трипсин — от фирм «CIBO» или «Flow»; фактор роста эндотелиальных клеток (NBS) выделяли из мозга человека согласно методу Maeiag et al. [11]. Посуду для культивирования клеток получали от фирм «Costar» или «Corning» (США). Культуральные среды и растворы стерилизовали фильтрацией через мембранные фильтры фирмы «Nalgene» (США) (размер пор 0,45 μ).

Результаты

Добавление к плазматическим мембранам легких 0,2 мМ $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ вызывает быструю деградацию нуклеотида до АМФ (рис. 1, А, С). Гидролиз АТФ до АМФ происходит быстро, поэтому зарегистрировать промежуточный продукт реакции АДФ удается только в первые 2 мин

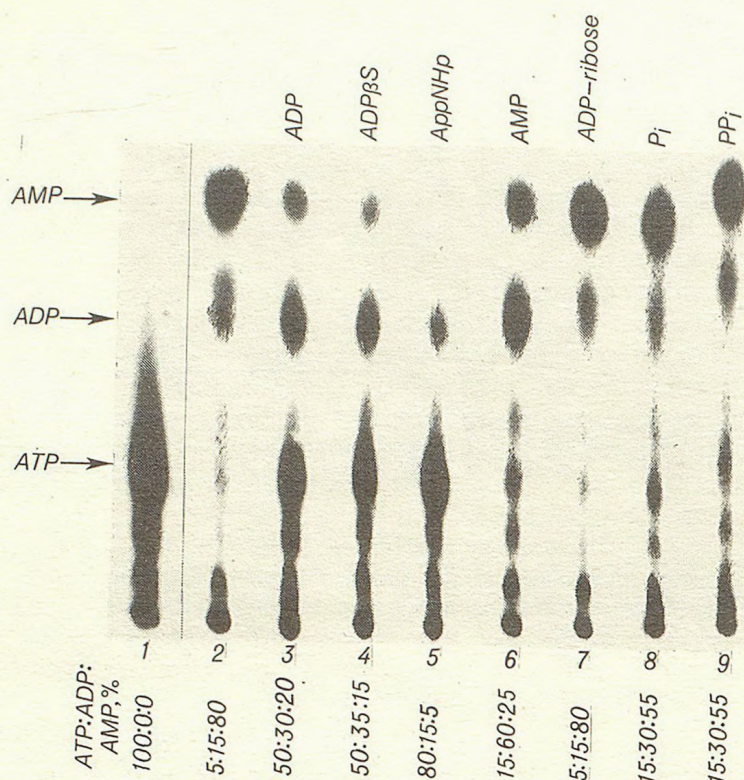


Рис. 2. Влияние адениловых нуклеотидов, фосфата и пиррофосфата на гидролиз $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ мембранами легких.

Среда инкубации ($V=50$ мкл) содержала 10 мкг белка мембран легких, 0,2 мМ АТФ, 0,2 мМ $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ; 1 мМ указанных на рисунке нуклеотидов, 20 мМ P_i или 20 мМ PP_i . Пробы инкубировали 5 мин, по окончании инкубации аликвоты объемом 1 мкл наносили на РЕИ-целлюлозу и хроматографировали. Распределение радиоактивности в пятнах рассчитывали, принимая за 100 % радиоактивность в исходном пятне $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ.

инкубации (рис. 1, В). В присутствии креатинкиназы (0,5 мг/мл) и креатинфосфата (20 мМ) — сопряженной ферментативной системы, обеспечивающей ресинтез АТФ из АДФ — мембранозависимая деградация АТФ и, соответственно, накопление АМФ в среде несколько замедляется. Внесение аденилаткиназы (0,5 мг/мл) не влияет на скорость деградации АТФ до АМФ. В присутствии креатинкиназы, креатинфосфата и аденилаткиназы не более 20 % исходной $[\beta\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ выявляется в пятне $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ. Поддержание на постоянном уровне концентрации АТФ в течение длительной инкубации указывает на эффективное протекание реакций ресинтеза АТФ из АМФ за счет сопряженных ферментативных реакций, как было нами ранее установлено [4].

Внесение в среду гидролиза $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ адениловых нуклеотидов: AppNHp, АДФ, АДФβS, АМФ или АДФ — рибозы до конечной концентрации 1 мМ замедляет начальную скорость деградации АТФ и меняет соотношение между продуктами гидролиза — АДФ и АМФ. Как видно из рис. 2, линия 2, $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ на 80 % гидролизуетсся до $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ за 2 мин инкубации. За это время 15 % исходной метки выявляется в пятне $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АДФ. Добавление вместе

с $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ немеченых АДФ или АДФβS тормозит гидролиз $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ и промежуточного продукта $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АДФ до $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ (рис. 2, линии 3,4). АМФ в концентрации 1 мМ тормозит гидролиз меченого АДФ до АМФ и в меньшей степени влияет на гидролиз меченого АТФ до АДФ (рис. 2, линия 6). Негидролизуемый по β-γ фосфорильной связи аналог АТФ — AppNHp значительно подавляет гидролиз $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ до $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АДФ и почти полностью ингибирует гидролиз $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АДФ до $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ (рис. 2, линия 5). АДФ-рибоза, а также P_i (20 мМ) и PP_i (20 мМ) практически не влияют на деградацию АТФ (рис. 2, линии 7, 8, 9). По эффективности ингибирования деградации АТФ указанные выше соединения можно расположить в следующей последовательности:

$\text{AppNHp} > \text{АДФ}\beta\text{S} > \text{АДФ} > \text{АМФ} > \text{P}_i = \text{PP}_i > \text{АДФ-рибоза}.$

Добавленный к мембранам легких АДФ (1 мМ) быстро гидролизуетсся с образованием АМФ (рис. 3). Негидролизуемый по β-γ фосфорильной связи аналог АТФ — AppNHp (1 мМ) не подвергается гидролизу мембранами легких и сохраняется в среде даже при увеличении времени инкубации до 90 мин.

Суммируя полученные данные, можно заключить, что мембранозависимая деградация АТФ

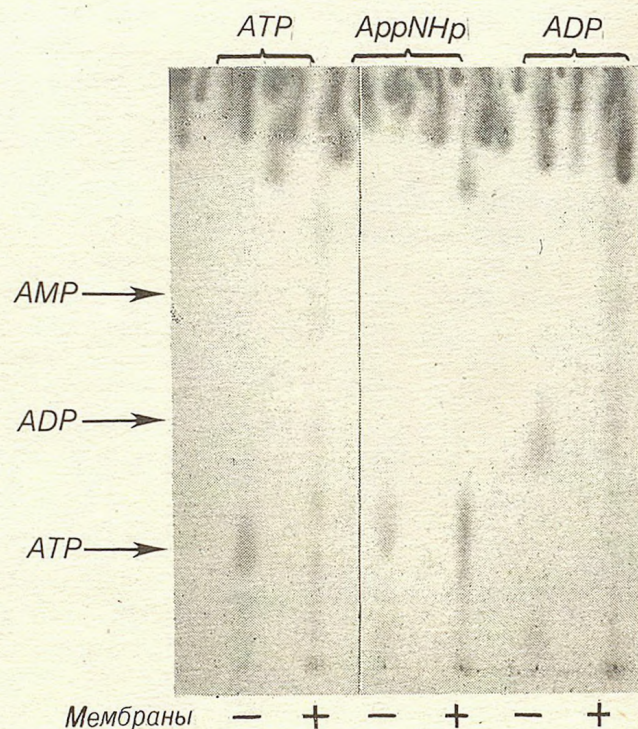


Рис. 3. Анализ продуктов гидролиза АТФ, AppNHp и АДФ мембранами легких.

Среда инкубации ($V=50$ мкл) содержала 1 мМ соответствующего нуклеотида и, где указано, 20 мкг легочных мембран. Пробы инкубировали 15 мин, аликвоты объемом 1 мкл отбирали, наносили на пластинку с РЕИ-целлюлозой и хроматографировали. Пятна, содержащие нуклеотиды, визуализировали по поглощению в ультрафиолетовой области спектра.

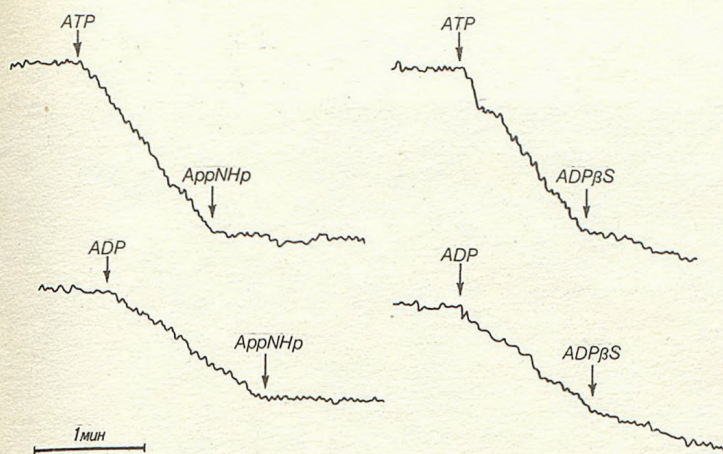


Рис. 4. Подавление AppNHp и АДФβS АТФ-азной и АДФ-азной активностей легочных мембран.

Реакцию начинали внесением АТФ или АДФ до конечной концентрации 2 мМ в среду инкубации ($V=2$ мл), содержащую 50 мкг мембранного белка и рН-индикатор феноловый красный (см. «Материалы и методы»); по ходу реакции в среду гидролиза добавляли AppNHp или АДФβS до конечной концентрации 0,2 мМ.

до АМФ происходит последовательно с отщеплением терминального фосфата от АТФ и АДФ. При этом, как было показано спектрофотометрическим методом регистрации собственно АТФ-азной и АДФ-азной активностей мембран легких, обе реакции эффективно подавлялись под действием AppNHp и в меньшей степени под действием АДФβS (рис. 4).

Как показали эксперименты по определению АТФ-деградирующей активности в нативном монослое эндотелиальных клеток, данная активность выявляется в основном на внешней поверхности плазматической мембраны эндотелия. Добавление к монослою порообразующего антибиотика аламетицина увеличивает скорость гидролиза АТФ не более чем на 12 % (рис. 5, линии 2,5).

Результаты по определению кинетических параметров гидролиза АТФ и АДФ — $V_{\max}$ и K_m представлены на рис. 6 и в таблице. Данные величины определялись как на легочных мембранах, так и на монослое культивируемых эндотелиальных клеток, т. е. в условиях, наиболее приближенных к состоянию *in vivo*. Полученные независимыми методами определения кинетические параметры для каждой реакции близки по значению и согласуются с данными Pearson et al. [2].

АТФ-деградирующая активность, выявленная на мембранах целых легких, была исследована также в мембранах разных типов сосудистых и легочных клеток. Как видно на рис. 7, гидролиз АТФ до АМФ происходит как в присутствии мембран легких, так и в присутствии мембран эндотелиальных и гладкомышечных клеток. В свою очередь в мембранах альвеолоцитов II порядка — клетках альвеол, ответственных за синтез и секрецию сурфактанта, АТФ-деградирующая активность не обнаружена.

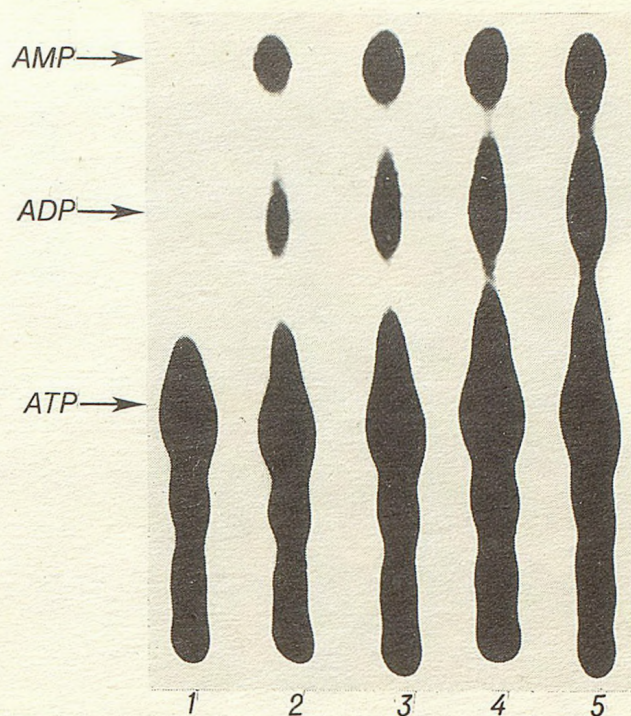


Рис. 5. Влияние аламетицина на гидролиз АТФ монослоем эндотелиальных клеток легочной артерии.

Клетки отмывали от среды роста 10 мл среды 199 и инкубировали в 0,5 мл той же среды 199 в течение 15 мин при 37 °С, без аламетицина (2) и в присутствии 5 мкг/мл (3), 20 мкг/мл (4) или 50 мкг/мл (5) аламетицина. Реакцию гидролиза начинали добавлением прогретой до 37 °С смеси 0,2 мМ АТФ+2 мКи $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ. Перед началом инкубации 1 мкл метки наносили на РЕИ-целлюлозу (1). По окончании 15 мин инкубации из среды отбирали 20 мкл алиquotы и хроматографировали. Продукты гидролиза $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ анализировали как описано в разд. «Материалы и методы».

Обсуждение

Как было установлено нами ранее [16], кажущаяся низкая активность аденилатциклазы в легких по сравнению с таковой в сердце, печени и мозге млекопитающих связана с высокой скоростью деградации АТФ (субстрата аденилат-

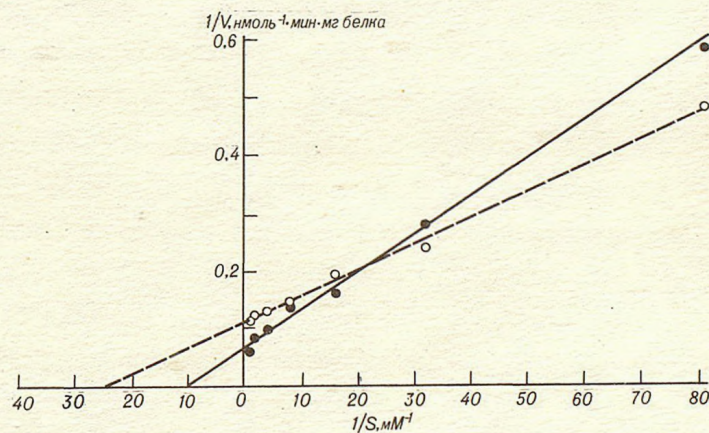


Рис. 6. Зависимость скоростей АТФ-азной (●—●) и АДФ-азной (○---○) реакций от концентрации субстрата. Значения рассчитанных K_m $V_{\max}$ для обеих реакций представлены в таблице.

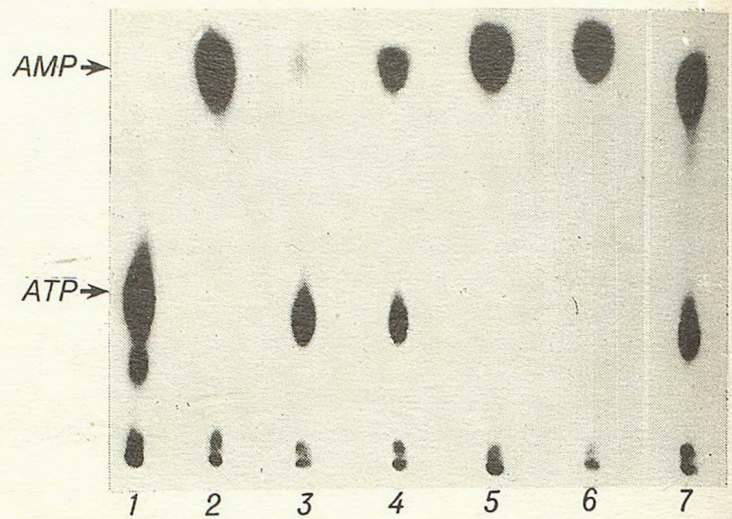
Т а б л и ц а

Значение кинетических параметров для АТФ-азной и АДФ-азной реакций

	K _m АТФ	V _{max} АТФ	K _m АДФ	V _{max} АДФ
Мембраны легких	90 мкМ	175 нмоль/мин/мг белка мембран	40 мкМ	33 нмоль/мин/мг белка мембран
Эндотелий легочной артерии	660 мкМ	134 нмоль/мин/мг белка мембран	200 мкМ	33 нмоль/мин/мг белка мембран
		34 нмоль/мин/10 ⁶ кл.		9 нмоль/мин/10 ⁶ кл.

циклазы) под действием легочных мембран. Эта особенность легких показана также в экспериментах на изолированном перфузированном легком [12]. Перфузия легких растворами АТФ, АДФ и АМФ приводила к гидролизу данных нуклеотидов до аденозина. На аналогичной модели было показано, что время выхода меченых нуклеотидов совпадало с выходом ¹⁴С-декстрана, который не захватывается легочными клетками и может являться маркером сосудов [9]. Это позволило сделать вывод, что основная нуклеотидгидролизующая активность в легких приходится на эндотелиальные клетки сосудов, непосредственно контактирующие с перфузируемым раствором. Показано также, что подобная АТФ-деградирующая активность присуща монослою культивируемых эндотелиальных и гладкомышечных клеток [18, 19]. В наших экспериментах по исследованию данной активности в разных типах клеток было установлено, что АТФ гидролизует до АМФ мембранами, выделенными из целых легких, и мембранами клеток, формирующих сосуды (эндотелий легочной артерии, пупочной вены, эндотелиальные и гладкомышечные клетки аорты). В мембранах альвеолоцитов II порядка — клетках альвеол, секретирующих сурфактант, данная активность не была обнаружена. Интересно отметить, что мембраны эндотелиальных клеток разных сосудов содержат сравнимую по величине АТФ→АМФ деградирующую активность. В свою очередь скорость гидролиза АТФ мембранами целого легкого немного выше, возможно, благодаря наличию АТФ-деградирующей активности в мембранах гладкомышечных и других типов легочных клеток, а также благодаря более высокому уровню экспрессии ферментов, гидролизующих АТФ, в легком по сравнению с культивируемыми клетками.

Известно, что более половины от общего количества эндотелиальных клеток человека приходится на эндотелий легочных сосудов. Принимая во внимание высокую АТФ-деградирующую активность эндотелиальных клеток, можно заключить,

Рис. 7. Гидролиз [α -³²P] АТФ мембранами разных типов клеток.

Среда инкубации (V=50 мкл, алиquotу 1 мкл наносили на РЕИ-целлюлозу перед началом инкубации (1)) содержала 0,2 мМ АТФ, 2 мкКи [α -³²P] АТФ 20 мкг мембранного белка, выделенного из целых легких (2); альвеолоцитов II порядка (3); эндотелия пупочной вены (4); эндотелия легочной артерии (5); эндотелия аорты (6); гладкомышечных клеток аорты (7).

что метаболическая активность легких в отношении гидролиза адениловых нуклеотидов обусловлена высоким содержанием кровеносных сосудов в данной ткани.

Помимо очистки крови малого круга кровообращения от АТФ и АДФ, функциональная роль эндотелия легочных сосудов заключается также в инактивации циркулирующих в кровяном русле ряда метаболически активных веществ: тромбина, серотонина, некоторых простагландинов, ANF, брадикинина [14, 17, 22]. Инактивация брадикинина, в частности, осуществляется ангиотензинпревращающим ферментом, локализованным на внешней поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток [22]. Подобная локализация ферментов, гидролизующих адениловые нуклеотиды может определяться их функциональной нагрузкой, связанной с очисткой крови от избыточных количеств адениловых нуклеотидов, являющихся вазоактивными и тромбообразующими агентами. Можно полагать, что эффективная деградация АТФ и АДФ на внешней поверхности плазматической мембраны клетки может снижать действующие концентрации этих нуклеотидов вблизи пуринергических рецепторов и способствовать ослаблению агонистзависимой активации пуринергических рецепторов и сопряженных с ними систем вторичных мессенджеров. Высказывалась гипотеза о том, что нуклеотидазная активность может быть присуща самим пуринергическим рецепторам. Однако подробный анализ связывания пуриновых нуклеотидов и их оптически активных аналогов с рецепторами, а также их деградация мембранными нуклеотидазами показал, что рецепторная и АТФ-дегради-

ующая активности присущи разным белковым молекулам [10].

Выявленные в наших экспериментах особенности протекания мембранозависимой деградации АТФ указывают на то, что образование АМФ из АТФ происходит за счет последовательного отщепления терминального фосфата от нуклеотида согласно схеме: $АТФ \rightarrow АДФ \rightarrow АМФ$, а не за счет АТФ-пирофосфатазной активности, заключающейся в отщеплении пирофосфата от АТФ. В пользу этого вывода свидетельствуют следующие экспериментальные факты: 1) гидролиз АТФ до АМФ происходит с образованием промежуточного продукта реакции АДФ; 2) устойчивый к гидролизу по β - γ фосфорильной связи, но не по α - β фосфорильной связи аналог АТФ—AppNHp не подвергается деградации до АМФ под действием мембран и эффективно препятствует последовательному гидролизу АТФ до АДФ и АМФ под действием мембран; 3) добавление избытка «холодного» АДФ и его аналога АДФ β S (в качестве «ловушки» для $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АДФ) в среду гидролиза препятствует гидролизу $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АДФ до $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ и тем самым снижает скорость накопления регистрируемого продукта реакции — $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ. Эти данные свидетельствуют в пользу согласованного протекания реакций деградации: $АТФ \rightarrow АДФ \rightarrow АМФ$, где продукт каждой последующей реакции тормозит реакцию, приводящую к его образованию. Как доказательство согласованного протекания АТФ-азной и АДФ-азной стадий гидролиза может служить тот факт, что добавление в среду инкубации избытка АМФ (продукта АДФ-азной стадии реакции) тормозит гидролиз АДФ, накопление которого в свою очередь приводит к торможению АТФ-азной стадии реакции.

Последовательный механизм гидролиза АТФ до АМФ под действием нуклеотидаз эндотелиальных клеток аорты был установлен также Pearson et al. [17].

Способность AppNHp и АДФ β S эффективно тормозить как АТФ-азную, так и АДФ-азную активности может свидетельствовать в пользу того, что гидролиз АТФ до АДФ и гидролиз АДФ до АМФ может катализироваться одним и тем же ферментом. Более высокое сродство к АДФ (промежуточному продукту), чем к АТФ (исходному субстрату) также может свидетельствовать в пользу такого предположения.

Выявленные особенности деградации АТФ под действием легочных мембран указывают на то, что конечным продуктом гидролиза АТФ является АМФ. Увеличение времени инкубации мембран с $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АТФ до 90 мин не приводило к снижению радиоактивности в пятне $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ, что могло бы указывать на гидролиз $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ АМФ до аденозина (данные не представлены). Это согласуется с данными Chellian et al. [6], полученными при изучении гидролиза аденило-

вых нуклеотидов изолированными легкими. Однако, по данным Ryan et al. [22], а также Pearson et al. [18], в мембранах культивируемых эндотелиальных и гладкомышечных клеток гидролиз АТФ может завершаться образованием аденозина. Как было замечено некоторыми исследователями [7, 11], степень 5'-нуклеотидазной активности, обеспечивающей гидролиз АМФ до аденозина, может меняться при культивировании клеток, что, возможно, связано с изменением уровня экспрессии фермента или с существенным изменением его сродства к субстрату.

Известно, что в катаболизме циркулирующих в кровяном русле адениловых нуклеотидов помимо эктонуклеотидаз (АТФ-азы, АДФ-азы, 5'-нуклеотидазы) могут принимать участие и другие эндотелиальные эктоферменты — нуклеозиддифосфаткиназа, пирофосфатаза и дезаминаза [20]. Следовательно, концентрация циркулирующих в крови АТФ и продуктов его деградации может определяться согласованной работой мембранных нуклеотидаз, ферментов внутриклеточного метаболизма адениловых нуклеотидов, а также систем, обеспечивающих транспорт АТФ и его метаболитов через плазматическую мембрану. Кроме того, метаболизм адениловых нуклеотидов может подвергаться изменениям при различных патологических процессах, например при гипоксии [8].

В заключение следует отметить, что наличие ансамблей ферментов, метаболизирующих адениловые нуклеотиды снаружи и внутри клетки, предполагает существование взаимосвязи данных ферментативных систем с АТФ-зависимыми процессами в клетке. Возможность такой предполагаемой взаимосвязи представляет интерес и требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е. А., Панченко М. В., Виноградов А. Д. // Биохимия. — 1989. — Т. 54. — С. 1490—1498.
2. Antonov A. S., Nicolaeva M. A., Klueva T. S., Romanov Yu. A., Babaev V. R., Bystrevskaya V. B., Perov N. A., Repin V. S., Smirnov V. N. // Atherosclerosis. — 1986. — Vol. 83. — P. 1—19.
3. Antonov A. S., Lukashev M. E., Romanov Yu. A., Tkachuk V. A., Repin V. S., Smirnov V. N. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 9704—9708.
4. Berne R. M., Foley D. H., Watkinson W. P., Miller W. L., Winn R., Rubio R. // Physiological and Regulatory Functions of Adenosine and Adenine Nucleotides // Eds. H. P. Baer, J. I. Drummond. — New York: Raven Press, 1979. — P. 117—126.
5. Chance B., Nishimura M. // Meth. Enzymol. — 1967. — Vol. 10. — P. 641—650.
6. Chellian R., Bakhle Y. S. // Q. J. Exp. Physiol. — 1983. — Vol. 68. — P. 289—300.
7. Chesterman C. N., Ager A., Gordon J. L. // J. Cell. Physiol. — 1983. — Vol. 116. — P. 45—50.
8. Clemens M. G., Forrester T. // J. Physiol. (Lond.). — 1981. — Vol. 312. — P. 143—158.
9. Crutchley D. J., Eling T. E., Anderson M. W. // Life Sci. — 1978. — Vol. 22. — P. 1413—1420.
10. Cusack N. Y., Pearson J. D., Gordon J. L. // Biochem. J. — 1983. — Vol. 214. — P. 975—981.

11. Hayes L. W., Goguen C. F., Stevens A. L., Margargal W. W., Slakey L. L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1979.— Vol. 76.— P. 2532—2535.
12. Hellewell P. G., Pearson J. D. // Pulmonary Endothelium in Health and Disease / Ed. U. S. Ryan.— New York, 1987.— P. 327—348.
13. Jaffe E. A., Nachman R. L., Becker C. G., Minick C. R. // J. Clin. Invest.— 1973.— Vol. 52.— P. 2745—2756.
14. Maack T., Suzuki M., Almeida F. A., Nusseneweig D., Scarboro R., McEnroc G. A., Lewitski J. A. // Science.— 1987.— Vol. 238.— P. 675—678.
15. Maciag T., Cerundo J., Ilsley S., Kelly P. R., Forand R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1979.— Vol. 76.— P. 5674—5676.
16. Nupenko E. V., Panchenko M. P., Starikova M. G., Grishin A. V., Trachuk V. A. // Biochim. Biophys. Acta.— 1991.— Vol. 1091.— P. 213—221.
17. Pearson J. D., Gordon J. L. // Biology of Endothelial Cells / Ed. E. A. Jaffe.— Boston: Martinus Nijhoff Publ, 1974.— P. 331—342.
18. Pearson J. D., Gordon J. L. // Nature.— 1979.— Vol. 981.— P. 384—386.
19. Pearson J. D., Carleton J. S., Gordon J. L. // Biochem. J.— 1980.— Vol. 190.— P. 421—429.
20. Pearson J. D., Gordon J. L. // Annu. Rev. Physiol.— 1985.— Vol. 47.— P. 617—627.
21. Peterson G. L. // Anal. Biochem.— 1977.— Vol. 83.— P. 346—356.
22. Ryan J. W., Roblero J., Steward J. M. // Biochem. J.— 1988.— Vol. 110.— P. 795—797.

Поступила 19.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233-002.2-07:616.15-07

М. Н. Воробьева, Г. В. Трубников

ЦИРКАДИАНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Кафедра факультетской терапии Алтайского медицинского института

CIRCADIAN CHANGES OF BLOOD MICRORHEOLOGICAL PROPERTIES IN CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS

M. N. Vorobjeva, G. V. Trubnikov.

Summary

Studies of circadian rhythmicity blood microrheological parameters (erythrocytes deformability and agregability) and relative plasma viscosity in COPD patients with different degree of respiratory insufficiency and healthy subjects have been carried out. The presence of distinctive circadian rhythmicity of noted values changes both in patients and healthy subjects was determined. Microrheological values biological rhythm disorders creating critical situation for microcirculation at night and early morning hours in COPD patients grew progressively worse while intensifying of respiratory insufficiency clinical manifestation.

Резюме

Проводили исследования циркадных ритмов (ЦР) микрореологических параметров крови (агрегантной способности и формы эритроцитов) у больных хроническим обструктивным бронхитом с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН). Такие же исследования выполнили в группе здоровых лиц. Выявили наличие четких ЦР вышеозначенных параметров в обеих группах. По мере усиления ДН у больных хроническим обструктивным бронхитом увеличивались и выраженные расстройства микроциркуляции в ночные и ранние утренние часы.

Актуальность системного биоритмологического подхода к исследованию патогенеза заболеваний диктуется доказанной вариабельностью клинических проявлений патологии в течение суток [5, 6]. На основании параметра времени в физиологии пересматриваются значения «нормальных величин» [3], исследуются особенности функционирования органов и систем не только в пространстве, но и во времени. Доказано, что на протяжении суток существует волновой процесс, обеспечивающий не столько гомеостаз, сколько

ритмостаз функционирующих систем организма [22]. Проявление различных патологических процессов происходит в большинстве случаев именно в те временные моменты, когда наблюдаются крайние отклонения в показателях физиологических функций организма на протяжении суток. Следовательно, изменение циркадианной организации функций (десинхроноз) следует рассматривать как обязательный компонент общего адаптационного синдрома, являющегося, как правило, первым проявлением патологии [5].

Наличие определенной ритмичности клинических проявлений бронхолегочных заболеваний послужило основанием для ряда фундаментальных работ [17, 25], позволяющих раскрыть механизмы нарушения бронхиальной проходимости у больных неспецифическими заболеваниями легких в течение суток. В частности, показано статистически достоверное снижение МОД ночью у здоровых лиц в сочетании с уменьшением скоростных показателей выхода, что свидетельствует об уменьшении бронхиальной проходимости в ночные часы в норме, этот ритм относится к низкоамплитудным [1, 11]. Наиболее рельефно проявляется циркадианный ритм проходимости бронхов у больных бронхиальной астмой, клинически определяемый приступами удушья в ночное и раннее утреннее время [11, 19]. Кроме того, показано, что суточные кривые изменения бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой и предастмой в значительной мере отличаются от суточных кривых здоровых лиц [18], что позволяет рассматривать степень нарушения циркадианной ритмики проходимости бронхов в качестве критерия тяжести заболевания у бронхолегочных больных.

Колебания газового состава крови у больных с выраженной бронхиальной обструкцией соответствуют колебаниям уровня бронхиальной проходимости [24]. Ночью при наиболее значительных нарушениях бронхиальной проходимости отмечается и наиболее выраженная гипоксемия [14]. Хорошо известно, что в условиях гипоксии кровотоков в мелких сосудах замедлен, появляются эритроцитарные агрегаты. Одновременно ухудшаются и функциональные свойства эритроцитов, следствием чего является повышение вязкости крови, микроциркуляторный блок, увеличение артериовенозного шунтирования крови и тканевая гипоксия [10, 16]. Имеются убедительные данные [4], что по мере развития хронического обструктивного бронхита наблюдается прогрессирование расстройств текучести крови и показателей гемостаза, причем наиболее выраженные гемореологические нарушения соответствуют тяжелой дыхательной недостаточности и декомпенсированному легочному сердцу [15, 20]. Указанные изменения усугубляются тем, что при хронической гипоксии развиваются структурные нарушения легочных сосудов — утолщение средней оболочки и повышенная мускуляризация артериол, что способствует развитию гипертензии малого круга и хронического легочного сердца [26]. В этих условиях определяющее значение приобретают микрореологические свойства крови (деформируемость, агрегационная вязкость эритроцитов) и относительная вязкость плазмы как факторы, играющие первостепенную роль в микрососудистой перфузии и обеспечивающие адекватный газообмен [13, 27].

Способность эритроцитов изменять и восстанавливать свою форму считается их уникальным

свойством, важнейшим реологическим феноменом, который, наряду с агрегацией эритроцитов и тромбоцитов и плазменными факторами, определяет вязкость крови [22, 23]. При исследовании суточных колебаний коагуляции крови у здоровых лиц выявлена наиболее выраженная гиперкоагуляция в 17—18 часов, сменявшаяся к вечеру и ночи состоянием относительной гипокоагуляции [12]. У больных ИБС в отличие от здоровых испытуемых коагуляционная активность в вечерние и ночные часы была выше [8]. К сожалению, в литературе нам не встречалось данных аналогичных хронобиологических исследований у больных неспецифическими заболеваниями легких, хотя имеются многочисленные свидетельства заинтересованности системы свертывания крови в патогенезе бронхолегочных заболеваний. Кроме того, в литературе совершенно отсутствуют данные о суточной динамике микрореологических показателей крови у данной категории больных, что, возможно, связано с трудностями технического порядка.

Практическая значимость данного вопроса и отсутствие специальных исследований по его изучению у больных хроническим бронхитом послужили основанием для настоящего исследования, целью которого было выявление суточной ритмики микрореологических показателей у больных хроническим бронхитом в зависимости от выраженности дыхательной недостаточности.

Нами обследовано 46 больных хроническим бронхитом, из них 35 мужчин и 11 женщин, средний возраст $46,3 \pm 3,2$ года. Все больные находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ОКБ по поводу обострения хронического бронхита. Всем больным проводилось стандартное клиническое, функциональное и лабораторное обследование. В основу группировки больных положены величины основных показателей внешнего дыхания при клинически определяемых I, II и III степенях дыхательной недостаточности [7]. В 1-ю группу вошли 14 больных хроническим бронхитом, у которых ЖЕЛ определялась более 70 % ДЖЕЛ, МВЛ — более 60 % ДМВЛ, теста Тиффно — 60 % ФЖЕЛ и выше, без клинических признаков скрытой или явной дыхательной недостаточности. 2-ю группу составили 17 больных со снижением показателей ЖЕЛ до 50 % ДЖЕЛ, МВЛ — до 40 % ДМВЛ, теста Тиффно — до 40 % ФЖЕЛ, у которых клинически определялась компенсированная дыхательная недостаточность. 3-я группа представлена 15 больными с выраженными расстройствами вентиляции, тяжелой клинически определяемой дыхательной недостаточностью при снижении ЖЕЛ ниже 50 % ДЖЕЛ, МВЛ — ниже 40 % ДМВЛ, теста Тиффно — менее 40 % ФЖЕЛ. У 4 больных данной группы было диагностировано хроническое легочное сердце. Больные всех групп получали общепринятую терапию, исключавшую

Параметры циркадианных ритмов деформируемости эритроцитов у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц

Группы обследуемых	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (часы)	%А
Контрольная	68,06±0,47	4,53±0,67	4,29±0,57	6,66
1-я	60,53±0,39	4,82±0,67	8,03±0,53	7,96
2-я	53,23±0,26	3,13±0,37	12,87±0,46	5,88
3-я	44,74±0,27	0,78±0,48	16,08±1,30	1,76

препараты, влияющие на реологические свойства крови.

У всех больных в последние 5—6 дней госпитализации по завершении активности воспалительного процесса проводились ритмологические исследования микрореологических свойств крови. Деформируемость эритроцитов определяли собственным микрометодом в специально сконструированном устройстве [5] по их способности под влиянием центробежных сил проходить через микропористую мембрану. Использованы ядерные фильтры Института кристаллографии АН СССР (лаборатория ядерных фильтров Б. В. Мchedlishvili), диаметр пор фильтра $3\pm 0,2$ мкм. Агрегационную способность эритроцитов определяли по методу К. С. Инченко, Г. Н. Карабанова [9] с выявлением степени агрегации по И. Я. Ашкинази [2]. Относительную вязкость плазмы исследовали модифицированным капиллярным микрометодом [6], за единицу вязкости принимали вязкость воды при температуре 37 °С.

Забор крови для исследования проводился из пальца 4—5 раз в сутки примерно через равные промежутки времени в течение трех суток подряд в соответствии с теоремой Котельникова—Шеннона [21]. В течение всего периода наблюдения обследуемые строго придерживались одинакового режима сна, бодрствования и приема пищи. В контрольную группу вошли 8 практически здоровых добровольцев, которым проводилось аналогичное обследование с соблюдением всех вышеперечисленных условий.

Данные биоритмологических исследований были подвергнуты статистической обработке на ЕС-1841 с помощью пакета прикладных программ KEKS-1

(Ермолина Л. В., Катинас Г. С., Коржевский Д. Э, 1991), разработанных на базе I ЛМИ им. Н. И. Пирогова. Период ритма оценивали аппроксимационным методом, позволяющим обнаружить синусоидальные ритмы с заранее заданным — косинор-анализ и неизвестным периодом — метод наименьших квадратов в сочетании с методом последовательных приближений. В соответствии с длиной периодов определяли мезор, амплитуду и акрофазу гармоник с их погрешностями, а также ординаты аппроксимированного процесса. При этом за эталонное время принимали 00.00 часов местного времени.

Ритмометрический анализ временных рядов ДЭ, АЭ и ОВП (см. ниже) выявил с высокой степенью достоверности ($p<0,05$) наличие колебаний этих показателей с периодом, близким к 24 часам, что доказывает их циркадианную ритмичность. Результаты косинор-анализа (для длительности периода 24 часа) ритмов исследуемых показателей представлены в таблицах 1—3. Состояние ритмики микрореологических параметров крови у здоровых лиц определено как функциональный оптимум изучаемых процессов.

Из табл. 1 видно, что акрофаза деформируемости эритроцитов (ДЭ) у здоровых лиц наступает в ранние утренние часы. Сравнение акрофаз ДЭ у больных хроническим бронхитом показало закономерное отставание акрофаз на 4 часа (для 1-й группы) и на 8 часов (для 2-й группы). Для больных 3-й группы характерна антифазность ритмов ДЭ по сравнению с контрольной группой (16 и 4 часа соответственно).

Временной интервал между акрофазами ритмов агрегационной способности эритроцитов (АЭ)

Таблица 2

Параметры циркадианных ритмов агрегации эритроцитов у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц

Группы обследуемых	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (часы)	%А
Контрольная	1,54±0,03	0,15±0,05	16,58±1,03	9,74
1-я	1,30±0,01	0,13±0,01	9,89±0,19	10,00
2-я	1,58±0,03	0,10±0,04	9,78±1,34	6,33
3-я	2,01±0,03	0,30±0,04	4,93±0,57	14,93

Параметры циркадианных ритмов относительной вязкости плазмы у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц

Группы обследуемых	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (часы)	% А
Контрольная	1,63±0,01	0,04±0,02	2,71±1,49	2,45
1-я	1,42±0,01	0,22±0,02	5,65±0,38	15,49
2-я	1,83±0,03	0,20±0,06	4,35±1,07	10,92
3-я	2,08±0,05	0,43±0,07	5,81±0,61	20,67

здоровых лиц и больных хроническим бронхитом также увеличивается по мере утяжеления дыхательной недостаточности, однако в данном случае наблюдается опережение показателей у больных в 1-й группе в среднем на 8, во 2-й — на 9 и в 3-й группе на 12 часов. Наблюдается синхронизация акрофаз ритмов АЭ во 2-й и 3-й группах (табл. 2).

Косинор-анализ выявляет статистически достоверную циркадианность относительной вязкости плазмы (ОВП) с акрофазами, наступающими в ночное время (в контрольной группе) и рано утром (у больных хроническим бронхитом) с временным интервалом между показателями здоровых и больных в среднем 3 часа, а между группами больных в среднем 1 час. Ритмы всех трех показателей отличает высокая степень статистической достоверности ($p < 0,05$) и выраженности циркадианной ритмичности, о чем свидетельствуют высокие значения относительной амплитуды (%/А), рассчитанной по формуле: $\%А = (\text{амплитуда/мезор}) \cdot 100$. Показатели мезора достоверно отличаются от данных контрольной группы ($p < 0,05$) и соответствуют степени выраженности вентиляционных нарушений (см. табл. 1—3).

Таким образом, в результате исследования выявлено, что у практически здоровых лиц микрореологические показатели крови подвержены циркадианным колебаниям. Судя по невысоким значениям относительных амплитуд, уровень ДЭ, АЭ и ОВП сохраняется приблизительно одинаковым в течение суток. Обнаруженные закономерности дополняют представления классической физиологии предположением, что реологический гомеостаз в норме поддерживается относительной стабильностью микрореологических показателей в течение суток с наиболее благоприятными значениями в ночное время.

У больных хроническим бронхитом без симптомов дыхательной недостаточности выявлено достоверное смещение акрофаз ритмов всех изучаемых показателей на утреннее время. У больных хроническим бронхитом с клиническими признаками дыхательной недостаточности обнаруживаются более выраженные сдвиги акрофаз ритмов ДЭ на дневные часы. При оценке АЭ выявлено, что у больных без признаков дыхательной недостаточности и при наличии умеренно выра-

женной дыхательной недостаточности акрофаза АЭ наступает в утренние часы. У этих больных помимо того наблюдаются низкие показатели ДЭ, что, по-видимому, создавало у них в это время неблагоприятные условия для микроциркуляции.

Для больных с выраженными признаками дыхательной недостаточности (III степень) характерна критическая ситуация в микроциркуляторном русле в ночные и ранние утренние часы, связанная с максимальной АЭ и минимальной способностью к ДЭ в это время суток. Низкие показатели %А ДЭ указывают на глубокие нарушения структуры ритмических колебаний ДЭ в указанной группе больных. Повышение ОВП в ночные часы у здоровых лиц компенсируется, по-видимому, минимальной в это время АЭ, однако высокие абсолютные значения ОВП у больных хроническим бронхитом в это время, особенно в ранние утренние часы, при возрастающей в этот период у них АЭ усугубляют микроциркуляторные нарушения, что наиболее выражено у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Проведенные исследования указывают на высокую практическую значимость изучения параметров циркадианной ритмики микрореологии крови у больных неспецифическими заболеваниями легких. С одной стороны, сведения об изменениях показателей ритма ДЭ могут служить объективным критерием тяжести микроциркуляторных расстройств, с другой стороны, знание характера сдвигов ритма отдельных показателей позволяет оценить вклад каждого из них в патогенез микроциркуляторных нарушений в конкретный период суток. Следовательно, на основе данных суточной динамики микрореологии крови возможно прогнозирование развития критической ситуации в микроциркуляторном русле, что, с учетом клинических данных, позволяет осуществлять направленную хронокоррекцию выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракчеев А. И. Суточные ритмы дыхания у молодых здоровых людей в условиях Сибири и Крайнего Севера // Физиология человека. — 1983. — Т. 9, № 2. — С. 290—294.
2. Ашкинази И. Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. — Л., 1977. — С. 18—22.

3. Баркова Э. Н. Фундаментальные и прикладные аспекты хронофизиологии эритропоэза // Механизмы патологических реакций.— Томск, 1988.— Т. 5.— С. 90—92.
4. Данилов И. П., Макаревич А. Э. Хронический бронхит.— Минск, 1989.— С. 92—102.
5. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Посный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии.— М., 1985.
6. Доскин В. А., Лаврентьева Н. А. // Актуальные проблемы профилактической хрономедицины: Науч. обзор / Под ред. Г. Н. Сердюковой.— М., 1985.— С. 5.
7. Жуковский Л. И. Клинико-функциональная характеристика степени дыхательной недостаточности // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания; 1-й: Тезисы.— Киев, 1990.— С. 245.
8. Заславская Р. М. Суточные ритмы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.— М., 1979.— С. 21—24.
9. Инченко К. С., Карабанов Г. Н. Определение агрегации эритроцитов в клинической практике // Лаб. дело.— 1983.— № 3.— С. 12—13.
10. Макаревич А. Э., Данилов И. П., Костин Г. И. Изменение реологических свойств крови при различных формах хронического бронхита // Здравоохран. Белоруссии.— 1981.— № 11.— С. 21—24.
11. Менишутина М. А. Хронодиагностика и хронотерапия больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1986.
12. Московко В. М. Оценка состояния десинхроноза у военнослужащих по данным исследования суточного ритма процессов гемоакуляции // Воен.-мед. журн.— 1983.— № 5.— С. 63.
13. Мчедlishvili Г. И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений.— Л., 1989.— С. 106—107.
14. Окунева Г. Н., Власов Ю. А., Шевелева Л. Т. Суточные ритмы газообмена и кровообращения человека.— Новосибирск, 1987.— С. 85.
15. Сахарчук И. И., Дудка П. Ф., Ильницкий Р. И. Реологические свойства крови при хроническом легочном сердце. Обзор // Врач. дело.— 1987.— № 3.— С. 46—50.
16. Тепляков А. Т. Микроциркуляция при патологии малого круга (Ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение).— Томск, 1988.— С. 180—189.
17. Федосеев Г. Б., Дегтярева З. Я. Биологические ритмы проходимость бронхов у здоровых лиц и больных с бронхиальной обструкцией // Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов.— Л., 1984.— С. 211—227.
18. Федосеев Г. Б., Дегтярева З. Я., Сальникова Н. В. и др. Циркадные ритмы функционирования системы дыхания у больных предастмой, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом и у здоровых лиц // Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины.— Уфа, 1985.— Т. 1, С. 133—134.
19. Федосеев Г. Б., Моисеева Н. И., Дегтярева З. Я. Хронодиагностика и профилактика приступов бронхиальной астмы // Клинико-морфологические аспекты неспецифических заболеваний легких.— Благовещенск, 1983.— С. 42—43.
20. Федорова Т. А., Саакова Л. М. Нарушения микроциркуляторного гемостаза и их терапия у больных ХНЗЛ // Актуальные вопросы профилактики неинфекционных заболеваний.— Вильнюс, 1984.— С. 178—180.
21. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова.— М., 1989.— С. 33.
22. Belboul A., Al-Khaja N., Bergman P. et al. Blood cell filtrability: reference values and clinical applications // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1990.— Vol. 50, N 3.— P. 297—302.
23. Evans E., Mohandas N. Developments of red cell rheology at the institute de pathologie cellulaire // Blood Cells.— 1986.— Vol. 12, N 1.— P. 43—56.
24. Gaultier G., Praud J. P., Clement A. et al. Respiration during sleep in children with CORD // Chest.— 1985.— Vol. 87, N 2.— P. 168—173.
25. McFadden E. R. Circadian rhythms // Am. J. Med.— 1988.— Vol. 85, N 1b.— P. 2—5.
26. Shelton D., Keal E., Reid L. The pulmonary circulation in chronic bronchitis and emphysema // Chest.— 1977.— Vol. 71, N 2.— P. 303—305.
27. Stoltz J. F. Déformabilité et aggrégabilité des hématies: intérêt en biologie clinique // Ann. Biol. Clin.— 1985.— Vol. 43.— P. 485—491.

Поступила 05.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.233-002.2-02:616.43

А. Э. Макаревич, Н. Н. Гомолко, С. С. Кисель, А. Н. Фокина

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и ЦНИЛ Минского медицинского института

THE ROLE OF HORMONAL DISTURBANCES IN CHRONIC BRONCHITIS PROGRESSION

A. E. Makarevitch, N. N. Gomolko, S. S. Kisel, A. N. Fokina

Summary

Serum levels of adrenal, hypophysis, sex hormones, PG F₂alpha, C — AMP and C — GMP were measured in 197 patients with chronic bronchitis (CB) in course of the disease evolution.

Hypohonadism, the intensity of which corresponded with CB severity and patient age, was observed. Testosterone serum level decrease was accompanied by the increase of follicle-stimulating and lutein hormones serum levels.

Mineralocorticoid and glucocorticoid adrenal function activation due to growing hypoxia was found in CB patients. Pathogenetic role of hormonal disturbances is discussed.

У 197 больных хроническим бронхитом (ХБ) в ходе его прогрессирования изучалось функциональное состояние половых желез, гипофиза, коры надпочечников, а также ПГФ_{2α}, цАМФ и цГМФ. Выявлено нарушение баланса половых гормонов по типу гипогонадизма, степень и выраженность которого пропорциональны тяжести ХБ и возрасту больных. По мере снижения содержания тестостерона отмечается повышение гипофизарной активности — рост ФСГ и ЛГ.

У больных ХБ имеет место активация глюко- и минералокортикоидной функции коры надпочечников, что следует рассматривать как следствие компенсаторных процессов в условиях нарастающей гипоксии.

Обсуждается патогенетическая роль выявленных гормональных нарушений.

Увеличение заболеваемости и последующей инвалидности от хронического бронхита (ХБ) в наиболее трудоспособном возрасте диктует необходимость всестороннего изучения механизмов прогрессирования данного заболевания.

Легкие, являясь эндогенным фильтром, регулирующим содержание половых гормонов, глюкокортикоидов, простагландинов (ПГ) в кровотоке, в свою очередь становятся органом-мишенью, подвергающимся при ХБ воздействию этих медиаторов, особенно при их дисбалансе [2, 5].

Работ, посвященных комплексной оценке роли половых гормонов, гормонов коры надпочечников, а также ПГФ_{2α}, цАМФ и цГМФ в развитии ХБ, не много, а сами данные нередко разноречивы. Так, нуждаются в уточнении причины, обуславливающие особенности течения заболевания (в частности у мужчин) и вопросы о степени и характере изменений этих гормонов и медиаторов в зависимости от формы и тяжести ХБ.

Целью данной работы явилось изучение взаимосвязи эндокринного состояния половых желез, гипофиза, коры надпочечников, ПГФ_{2α}, цАМФ и цГМФ с характером течения ХБ, в частности, с изменением бронхиальной проходимости и этапами формирования хронического легочного сердца (ХЛС) у больных трудоспособного возраста.

Обследовано 197 больных ХБ различной тяжести в фазе умеренного обострения, возраст больных 20—59 лет. Контролем служили 32 здоровых лица (26 мужчин и 6 женщин, находящихся в фолликулиновой фазе), сопоставимых по возрасту. Так как достоверной разницы содержания в сыворотке крови ПГФ_{2α}, цАМФ и цГМФ в контрольной группе в зависимости от пола не было выявлено, то в последующем значения этих показателей анализировались в разных группах ХБ вне зависимости от половой принадлежности. Остальные тесты анализировались только у мужчин.

В результате комплексного анализа (общеклинический, рентгенологический, бронхоскопический и лабораторный), а также изучения функции внешнего дыхания («Пульмо-01») и кислотно-щелочного баланса капиллярной крови («Plastomed») все больные были разделены на пять последовательных групп, которые мы рассматривали как модель эволюции ХБ — формирование ХЛС различных функциональных классов [8].

Первую группу с наиболее легкой степенью течения заболевания составили 30 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ): 24 мужчины, 6 женщин и соответственно средний возраст 38,5 и 42,0 года; легочной недостаточности (ЛН) не было выявлено у 22 лиц, у 8 больных функционально нестабильным ХНБ в первые дни обострения отмечена преходящая латентная обструкция. Вторую группу составили 54 человека с катарально-обструктивным бронхитом (ХОБ₁): 47 мужчин, 7 женщин, средний возраст соответственно 47,1 и 45,4 года; ЛН I степени отмечена у всех больных. Третью группу сформировали 55 пациентов с ХОБ₂: 50 мужчин, 5 женщин, средний возраст 52,6 и 47 лет соответственно; без признаков начинающейся сердечной недостаточности и перегрузки правых отделов сердца по ЭКГ; ЛН II степени отмечена у всех лиц. Четвертую группу образовали 20 мужчин с ХОБ, осложненным выраженной эмфиземой легких, диффузным пневмосклерозом бронхитического типа и компенсированным ХЛС с начальными проявлениями сердечной недостаточности и перегрузкой правых отделов сердца по ЭКГ (КХЛС): средний возраст 55 лет, ЛН II степени отмечена у 16 лиц, а ЛН III степени — у 4 больных. Пятую, самую тяжелую, группу составили 38 мужчин с декомпенсированным легочным сердцем (ДХЛС): средний возраст 54,6 года, ЛН III степени отмечена у всех пациентов.

Таким образом, первая группа соответствовала I функциональному классу ХЛС, вторая группа — II классу, третья и четвертая группы — III функциональному классу и пятая группа — IV функциональному классу ХЛС. Дополнительно обследовано 30 больных хроническим астматическим бронхитом (ХАБ), как с качественно новым течением ХБ: 26 мужчин, 4 женщины, соответственно средний возраст 37,3 и 36,6 года.

В сыворотке крови мужчин радиоиммунным способом определяли содержание: тестостерона, эстрадиола, лютеотропного гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), базальный уровень кортизола, альдостерона, а также дополнительно у мужчин и женщин — ПГФ_{2α}, цАМФ и цГМФ. Учитывая, что сравнение только средних величин изучаемых показателей снижает их информативность (из-за широких колебаний чис-

Изменения содержания гормонов и медиаторов у больных хроническим бронхитом ($\bar{X} \pm \sigma$)

Показатели	Контроль	$\bar{x} \pm 1,65\sigma$	ХНБ	ХОБ ₁	ХОБ ₂	КХЛС	ДХЛС	ХАБ
Тестостерон, нг/мл n	10,0 $\pm$ 2,3 22	6,2—13,8	12,3 $\pm$ 6,5 22	7,8 $\pm$ 4,0* 54	7,8 $\pm$ 3,7* 27	7,0 $\pm$ 2,8* 18	5,9 $\pm$ 2,9* 30	7,8 $\pm$ 3,2* 23
Эстрадиол, нмоль/л n	0,13 $\pm$ 0,03 19	0,08—0,18	0,22 $\pm$ 0,09* 20	0,29 $\pm$ 0,12* 54	0,29 $\pm$ 0,11* 27	0,28 $\pm$ 0,17* 18	0,24 $\pm$ 0,12* 26	0,38 $\pm$ 0,18* 21
ЛГ, мИИ/мл n	4,7 $\pm$ 1,7 26	1,9—1,7	5,2 $\pm$ 2,8 14	7,1 $\pm$ 3,4* 45	6,2 $\pm$ 3,3* 20	5,0 $\pm$ 2,1 14	5,2 $\pm$ 2,8 20	6,4 $\pm$ 3,2* 20
ФСГ, мИИ/мл n	4,3 $\pm$ 2,1 26	0,8—7,8	5,1 $\pm$ 2,9 16	5,5 $\pm$ 2,8* 47	7,0 $\pm$ 3,4* 20	6,0 $\pm$ 3,0* 16	5,0 $\pm$ 2,5 20	4,8 $\pm$ 2,4 20
Кортизол, нмоль/л n	507 $\pm$ 158 26	247 $\pm$ 767	758 $\pm$ 380* 20	829 $\pm$ 380* 55	814 $\pm$ 340* 24	646 $\pm$ 307 13	789 $\pm$ 349* 20	795 $\pm$ 410* 23
Альдостерон, пг/мл n	106 $\pm$ 53 12	19 $\pm$ 193	139 $\pm$ 102 20	332 $\pm$ 196* 43	346 $\pm$ 176* 18	238 $\pm$ 120* 11	238 $\pm$ 137* 16	260 $\pm$ 163* 16
ПГФ _{2a} , пкг/мл n	200 $\pm$ 50 22	118—283	222 $\pm$ 111 9	218 $\pm$ 96 14	200 $\pm$ 65 11	230 $\pm$ 142 6	208 $\pm$ 95 8	286 $\pm$ 90* 10
цАМФ, пмоль/л n	4,6 $\pm$ 1,5 11	2,1—7,1	1,6 $\pm$ 0,5* 12	1,8 $\pm$ 0,7* 32	1,9 $\pm$ 0,6* 10	—	1,5 $\pm$ 0,5* 6	1,9 $\pm$ 0,4* 14
цГМФ, пмоль/л n	2,9 $\pm$ 1,2 11	0,9—4,9	2,1 $\pm$ 0,8 12	2,0 $\pm$ 0,7* 32	2,0 $\pm$ 0,8* 10	2,3 $\pm$ 1,1 6	1,9 $\pm$ 0,5* 7	1,9 $\pm$ 0,6* 13

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ относительно контроля.

ленных значений тестов), также определяли частоты отклонения (%) изучаемых параметров из референтного интервала нормы ($\bar{x} \pm 1,65\sigma$).

Исследование показало (таблица), что в группе ХНБ в среднем содержание тестостерона превысило, но не достоверно ($p < 0,1$), нормальные значения на 14 % (28 % случаев более 13,8 нг/мл).

Вероятно, рост содержания тестостерона при ХНБ происходит компенсаторно: из-за повышения его биосинтеза, уменьшения клиренса и накопления свободного тестостерона в кровяном русле за счет снижения концентрации транспортных белков.

У больных ХОБ₁ уровень тестостерона был существенно ниже контроля на 22 % (в 40 % случаев менее 6,2 нг/мл). По мере дальнейшего утяжеления функционального класса ХЛС концентрация тестостерона еще более снижалась: при ХОБ₂ — на 25 %, при ДХЛС — на 41 %, соответственно в обеих группах в 46 % случаев менее 6,2 нг/мл.

В ходе утяжеления ХБ, по мере формирования стойкой обструкции и ХЛС поражаются гонады, что ведет к закономерному снижению содержания тестостерона как вследствие хронического действия гипоксии и интоксикации, так и, возможно, из-за повышенного периферического превращения тестостерона в эстрадиол.

Выраженное снижение тестостерона (менее 3,0 нг/мл), особенно у ряда лиц с ДХЛС (в 26 %), видимо, объясняется истощением резервных возможностей эндокринной функции половых желез.

Как видно из таблицы, содержание эстрадиола заметно и достоверно нарастало при появлении выраженной ЛН и признаков перегрузки правого желудочка (III и IV функциональный класс ХЛС).

Так, если при ХНБ уровень эстрадиола превысил контрольные значения на 69 %, то при ХОБ₂, КХЛС и ДХЛС — более чем в 2 раза (в половине случаев превышая 0,18 нмоль/л). Наибольшее повышение эстрадиола отмечено при ХАБ (в 2,4 раза выше нормы).

Анализ соотношений тестостерон—эстрадиол показал, что наиболее часто преобладал вариант: нормальный уровень тестостерона — повышенный эстрадиола (при ХНБ, ХАБ, КХЛС и ДХЛС), тогда как при ХОБ_{1,2} превалировал такой вариант: снижение тестостерона — рост эстрадиола.

Можно предположить, что рост эстрадиола носит компенсаторный характер в условиях хронической гипоксии и обеспечивает защитные реакции мужского организма, в частности, определенный вазодилатирующий эффект на гладкую мускулатуру бронхов.

Вероятно, изменения в содержании и соотношениях половых гормонов по мере прогрессирования ХБ (ХНБ→ХОБ_{1,2}→КХЛС→ДХЛС) являются защитно-приспособительной реакцией и обусловлены активацией системы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников и реципрокными отношениями между половыми гормонами и гормонами коры надпочечников.

Соответственно универсальному принципу обратной связи и как проявление гипогонадизма при снижении содержания тестостерона активировалась функция гипофиза, о чем свидетельствовало достоверное повышение уровней ЛГ и ФСГ.

Так, содержание ЛГ (стимулирующего выработку тестостерона) в большей степени увеличено при ХОБ₁ и ХОБ₂: соответственно на 51 и 32 % и в 31 и 44 % случаев более 7,5 мИИ/мл.

При проявлении клинических признаков начинающейся и стойкой правожелудочковой недостаточности (КХЛС и ДХЛС) уровень ЛГ несколько снижался, но не до нормальных значений.

Содержание ФСГ (инициирующего сперматогенез) было максимально повышенным при ХОБ₂ (на 62 % и в 49 % случаев более 7,8 мИИ/мл) и в меньшей степени при КХЛС (на 40 % и в 27 % случаев более 7,8 мИИ/мл).

Рост уровня ЛГ и ФСГ при обострении заболевания (особенно при ХОБ₁ и ХОБ₂) следует рассматривать как показатель повышения гонадотропной функции гипофиза. Это повышение ЛГ и ФСГ также можно связать с нервной и нейрогуморальной стимуляцией гипофиза в ответ на многолетнее существование ХБ.

Таким образом, однонаправленное увеличение секреции ЛГ и ФСГ у наших больных можно рассматривать как компенсаторную реакцию гипофизарной системы на подавление инкреторной функции тестикул. При этом следует учитывать, что мужские половые гормоны оказывают стимулирующее влияние на репаративные процессы, а ЛГ, например, способствует синтезу ПГЕ — мощного бронходилататора.

В нашем исследовании обострению ХБ, как правило, предшествовали ОРЗ, грипп, которые снижают сперматогенез и нарушают функцию тестикул [7]. Сопряженное нарастание гипоксии и интоксикации по мере утяжеления ХБ способствует нарушению половой функции. Таким образом, формируется порочный круг: легкие → гонады, влияющие друг на друга и способствующие нарастанию патологического процесса в обоих органах [6].

Во всех группах больных, но особенно при ХОБ₁ (в 1,6 раза и в 60 % случаев более 767 нмоль/л) достоверно был повышен уровень кортизола. Такой его рост можно связать с выраженной активацией адаптивных процессов в организме больного, особенно при небольшой длительности заболевания (длительность ХОБ₁ в среднем составила 8,6 года).

Вероятно, гиперсекреция кортизола у больных ХБ является результатом воздействия гипоксемии как на центральные механизмы, так и прямо на функцию коры надпочечников [3]. Кроме того, в условиях хронической гипоксии снижается способность легочной ткани инактивировать кортизол [9].

Так как обострение ХБ у наблюдаемых нами больных было умеренно выраженным, то можно предположить, что активность воспалительного процесса в бронхах не является ведущим фактором в росте уровня кортизола.

В целом такую активацию глюкокортикоидной функции при ХБ можно рассматривать как положительное явление: из-за неспецифического противовоспалительного и иммунодепрессивного действия кортикостероидов, которые подавляют

синтез биологически активных веществ, вызывающих обструкцию бронхов (свободного гистамина, серотонина, ПГФ_{2α}), и в то же время повышают чувствительность β-адренорецепторов бронхов к действию бронхолитиков.

Клинический опыт показывает, что, несмотря на повышенную концентрацию кортизола в крови у больных ХБ в фазу обострения, иногда (при ХАБ) необходимо применять экзогенные кортикостероиды. Все это, вероятно, является результатом «поломок» в центральном гипоталамо-гипофизарном звене регуляторной функции коры надпочечников с участием «вненадпочечниковых» факторов кортикостероидной недостаточности [4]. Можно предположить, что хотя общее количество кортизола в сыворотке и превышает норму, но его активных форм мало, т. к. значительная часть этого гормона связана с белком и не может быть использована тканями.

Концентрация альдостерона также достоверно превысила контрольные значения у больных с II—IV функциональным классом ХЛС, без существенной разницы между группами. Вероятно, такой рост альдостерона можно связать с активацией адреналовой системы, ростом активности вазопрессина и серотонина (стимулирующих синтез альдостерона) в условиях хронической гипоксии.

Содержание местного гормона — ПГФ_{2α} достоверно увеличивалось только у больных ХАБ (на 43 % и в половине случаев более 283 пг/мл). В остальных группах отмечено незначительное изменение уровня ПГФ_{2α}. Вероятно, некоторый рост бронхоконстриктора ПГФ_{2α} при ХБ связан не только с нарушением его метаболизма в легких (на фоне гипоксической вентиляции), но и с параллельным увеличением содержания ЛГ и ФСГ, которые достаточно тесно взаимосвязаны с ПГФ_{2α} [1].

Достоверное увеличение уровня ПГФ_{2α} при ХАБ означает большее его значение в генезе бронхоспазма и механизмах нарушения проходимости бронхов при данной форме ХБ.

Известно, что в патогенезе бронхиальной обструкции цАМФ и цГМФ играют важную роль, т. е. влияют на высвобождение медиаторов аллергии, ПГФ_{2α} сократимости мускулатуры бронхов и количество секретируемой слизи. При обострении ХБ содержание цАМФ (посредника действия ряда гормонов) достоверно снижалось во всех группах больных, но без разницы между ними. Уровень цГМФ был также существенно уменьшен, но его снижение было выражено в меньшей степени, чем цАМФ. Так, соотношение цАМФ/цГМФ составило при ХНБ $0,9 \pm 0,3$ усл. ед., при ХОБ₁ $1,3 \pm 0,5$ усл. ед., при ДХЛС и ХАБ — $1,0 \pm 0,6$ усл. ед., что было достоверно ниже нормы ($1,9 \pm 0,6$ усл. ед., $p < 0,05$). Такой дисбаланс соотношений цАМФ—цГМФ указывает на несостоятельность системы аденилатциклаза—цАМФ (с последующей частичной блокадой β-адренорецепторов бронхов), а также на лабильность клеточ-

ных мембран (с последующим выходом протеолитических лизосомальных ферментов, повреждающих легочную ткань).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие в группах ХНБ, ХОБ_{1,2} определенных отрицательных связей цАМФ с кортизолом. Логично предположить, что гормоны коры надпочечников стимулируют синтез цАМФ в условиях его дефицита.

Полученные данные расширяют представление о патогенетических механизмах ХБ и демонстрируют, что прогрессирование ХБ сопровождается не только изменениями мукоцилиарной и иммунной систем, уровня биологически активных веществ, но и сдвигами в состоянии гормональных систем, контролируемых многие процессы в организме. Понимание гормональных закономерностей и особенностей метаболических расстройств в ходе эволюции ХБ позволит полнее оценить патофизиологические механизмы его прогрессирования и подойти к разработке методов лечения ХБ на качественно новом уровне с использованием коррекции гормонального дисбаланса.

Выводы

1. Нарушение баланса половых гормонов при ХБ происходит по типу гипогонадизма, степень и выраженность которого пропорциональны тяжести болезни и возрасту больных.

2. Взаимоотношения между гипоталамической и периферическими эндокринными железами (гонадами) носят сложный характер: по мере

снижения содержания тестостерона отмечается рост ФСГ и ЛГ.

3. У больных ХБ имеет место активация глюко- и минералокортикоидной функции коры надпочечников, что следует рассматривать как следствие компенсаторных процессов в условиях нарастающей гипоксии.

4. В генезе бронхиальной обструкции при ХАБ, в отличие от других форм ХБ, важную роль играет увеличение содержания ПГФ_{2α}.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажгихин И. С. Простагландины.— М.: Медицина, 1978.— С. 23—30.
2. Корейко А. Г., Сиваченко Т. П., Меньев Д. С. и др. Концентрация половых гормонов при хроническом бронхите у мужчин // Врач. дело.— 1989.— № 2.— С. 38—39.
3. Крзетев Т., Маринов Хр., Дмитриев Д. и др. Функциональное состояние коры надпочечников у больных с хронической дыхательной недостаточностью // Клини. мед.— 1990.— № 4.— С. 72—74.
4. Кундиев Ю. И., Краснюк Е. П. Пылевой бронхит.— Киев: Здоровья, 1990.— С. 85—86.
5. Ландышев Ю. С., Мишук В. П. Функциональное состояние гипоталамической системы // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С. 60—62.
6. Ландышев Ю. С., Мишук В. П., Попова П. П. Новые аспекты в патогенезе хронического бронхита // Там же.— 1988.— № 3.— С. 30—33.
7. Пенкер Р. Дж. Бесплодный брак.— М., 1983.— С. 104—110.
8. Сильвестров В. П., Суворов Ю. А., Семин С. Н., Марциновский В. Ю. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С. 103—107.
9. Соловьев Г. М. Роль легких в регуляции обмена И¹—ОКС и сосудистые реакции в легких при введении гидрокортизона // Кардиология.— 1973.— № 10.— С. 31—40.

Поступила 25.05.92.

Лекции

© Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, 1992

УДК 616.24-06:616.15

Л. И. Дворецкий

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Кафедра клинической гематологии и интенсивной терапии ФУВ ММА им. И. М. Сеченова

Система крови, будучи одной из важных в регуляции и поддержании гомеостаза, тесно связана с деятельностью респираторного тракта в осуществлении таких функций, как дыхание, транспорт, иммунитет и некоторые другие. В связи с этим возникновение патологического процесса в одной из систем нередко приводит к различным по характеру и выраженности нарушениям в другой системе, например к развитию эритроцитоза

у больных хронической дыхательной недостаточностью, ДВС-синдрома при острых пневмониях, бронхолегочных инфекций на фоне депрессий кроветворения и т. д. При этом качественно меняющаяся клиническая ситуация порождает новые диагностические и терапевтические проблемы, успешное решение которых в значительной степени определяется глубиной и качеством интеграции пульмонологии с клинической гематологией

как в научных исследованиях, так и в практической врачебной деятельности. Здесь уместно вспомнить о существовании в США Института сердца, легких и крови, призванного интегрировать результаты научных достижений в каждой из этих областей клинической медицины и квалифицированно решать различные мультидисциплинарные вопросы в клинике.

В своей практической деятельности врачу приходится сталкиваться с наличием у больных различной легочной симптоматикой целого ряда гематологических синдромов, которые могут быть как проявлением первичного поражения системы крови с легочными манифестациями, так и вторичными изменениями, патогенетически связанными с легочной патологией. Задача врача в подобных ситуациях заключается в умении выявить патогенетический механизм гематологических нарушений, установить причинно-следственную связь между этими нарушениями и поражением легких, а также определить целесообразность и способы коррекции имеющихся гематологических синдромов при построении терапевтической программы легочного больного.

Наиболее хорошо известной легочно-гематологической ассоциацией является повышение количества эозинофилов в крови у больных с наличием разнообразной легочной симптоматики. Клинические проявления поражений легких, сопровождающихся гиперэозинофилией, могут выражаться в виде признаков бронхиальной обструкции (от умеренно выраженного визинга до развернутых приступов бронхиальной астмы), летучих легочных инфильтратов, затяжных пневмоний, тяжелых системных васкулитов с тканевой эозинофилией и вовлечением легких (синдром Черджа — Строс). При умеренной эозинофилии крови до 10—15 % у больных бронхообструктивным синдромом диагностический поиск традиционно не выходит за рамки различных вариантов бронхиальной астмы (предастмы) или аллергических реакций (эозинофилия, лихорадка, бронхоспазм) на антибактериальную терапию острых пневмоний или обострений бронхолегочных инфекций. Эозинофилия может встречаться также у больных бронхолегочной инфекцией на фоне иммунодефицитных синдромов (дефекты Т-клеточного иммунитета, дисфункция фагоцитоза) и не быть связанной с назначением антибиотиков. В случае упорной эозинофилии и неясном характере легочного процесса следует иметь в виду различные пневмомикозы, в частности бронхолегочный аспергиллез. Наличие высокой эозинофилии, достигающей у некоторых легочных больных 30—50 % и выше (так называемые «большие эозинофилии»), заставляет включать в круг диагностического поиска опухолевый процесс, гельминтозы, злокачественные лимфомы, миелопролиферативные заболевания, сепсис, системные васкулиты. Врач должен помнить о том, что все случаи

бронхиальной астмы в сочетании с гиперэозинофилией, особенно у женщин, следует рассматривать как возможный дебют узелкового артериита, причем иногда только динамическое наблюдение за больным позволяет окончательно прояснить ситуацию. Длительно существующая эозинофилия сопровождается относительной и абсолютной нейтропенией со склонностью пациентов к бактериальным инфекциям (гнойничковые поражения кожи). Эозинофилия крови, будучи результатом укорочения клеточного цикла и увеличения времени рециркуляции эозинофилов между кровью и тканями до 44 часов (в норме около 2 часов), может возникать в ответ на различные факторы (опухоли, гельминты, иммунные комплексы и др.) и способна сама по себе оказывать повреждающее действие на легочную ткань, а также на эндокард, сосудистый эндотелий. Облигатность поражения легких при гиперэозинофилиях любого генеза объясняется преимущественным накоплением эозинофилов в слизистой оболочке бронхов и повреждающим свойством основного белка эозинофильных гранул. Степень эозинофилии обычно коррелирует с тяжестью клинических проявлений и распространенностью легочного процесса, а у некоторых больных развиваются тяжелые васкулиты, рестриктивные миокардиопатии. Правильная расшифровка природы легочно-эозинофильных синдромов важна для понимания сущности легочного процесса и внелегочных проявлений, прогностической оценки заболевания и обоснования индивидуализированной терапии. С учетом повреждающего действия эозинофилов на легочную ткань и сосуды больным с гиперэозинофилиями различного генеза показано назначение больших доз глюкокортикоидов.

Почти у каждого третьего больного хронической дыхательной недостаточностью на фоне хронических обструктивных и некоторых других заболеваний легких количество эритроцитов превышает $5 \cdot 10^{12}$ /л. Как правило, в типичных ситуациях трудности в правильной интерпретации эритроцитоза не возникает. Однако при тяжелом состоянии больных, наличии сопутствующих заболеваний, маскирующих другую патологию, высоком эритроцитозе необходимо помнить о таких причинах эритроцитоза, как некоторые злокачественные опухоли с эктопической продукцией эритропоэтина (гипернефрома, гепатома), патология почек без признаков почечной недостаточности (поликистоз, стеноз почечных артерий), некоторые виды артериальной гипертензии у мужчин среднего возраста с избыточным весом и склонностью к подагрическому диатезу (синдром Гайсбека). В ряде случаев возникают трудности в дифференциальной диагностике с миелопролиферативными опухолевыми процессами (эритремия, сублейкемический миелоз). При этих заболеваниях диагностическими ориентирами, наряду с увеличением селезенки, базофилией (важный мар-

кер миелопролиферативных заболеваний), может быть повышение в крови количества тромбоцитов и лейкоцитов. Однако следует иметь в виду условность двух последних критериев, так как тромбоцитоз иногда может быть следствием гипоксии у больных дыхательной недостаточностью, а нейтрофильный лейкоцитоз — проявлением бронхолегочной инфекции, активности пневмонического процесса и, реже, связан с началом глюкокортикоидной терапии (перераспределительный лейкоцитоз) по поводу различных клинических ситуаций в пульмонологии. Кроме того, повышение количества тромбоцитов, иногда значительное, например у больных затяжными пневмониями или другими неясными легочными синдромами, требует исключения бронхогенного рака. Тромбоцитоз в этих случаях следует рассматривать как одно из паранеопластических проявлений, наряду с лихорадкой, кожными поражениями, суставно-мышечным синдромом и другими признаками, обусловленными активацией макрофагальной системы и секрецией большого количества интерлейкина-1. Нам пришлось наблюдать молодого мужчину с развернутой клинической картиной дерматомиозита (лихорадка, артралгии, миалгии, эритематозная сыпь), которая вначале без особых сомнений была квалифицирована как идиопатический вариант заболевания. Однако при исследовании крови было обращено внимание на повышение в нескольких анализах количества тромбоцитов до $800 \cdot 10^3/\text{л}$, что дало основание заподозрить рак легкого, подтвержденный в дальнейшем после бронхоскопического исследования и биопсии. Бронхоскопия в данном случае была сделана по настоянию лечащего врача, поскольку формально показания к ней отсутствовали. Эритроцитоз у легочных больных может «запускать» и поддерживать ДВС-синдром, клинически проявляющийся усугублением дыхательной недостаточности, рецидивирующими тромбоэмболиями легочной артерии, геморрагическим синдромом, нарушениями со стороны ЦНС, а лабораторно верифицируется повышением в крови продуктов деградации фибриногена, снижением антитромбина III. Комплексная терапия у этих пациентов должна обязательно включать кровопускания с последующим введением реополиглобина или плазмы, являющейся донатором антитромбина III и пламиногена.

Значительно большие диагностические трудности возникают при наличии у легочных больных анемического синдрома, многообразного по своему патогенетическому механизму, степени выраженности и клиническому значению с точки зрения прогноза и необходимости терапевтического воздействия.

Наиболее часто в пульмонологической практике встречается анемия у больных хроническими нагноительными заболеваниями легких, некоторыми вариантами острых пневмоний, туберкулезом

легких, раком, саркоидозом. Патогенетическим механизмом развития анемии в этих случаях является активация макрофагальной системы в ответ на инфекцию или хроническое воспаление (инфекционное или неинфекционное) с последующим повышением секреции одного из медиаторов макрофагов интерлейкина-1. Последний, с одной стороны, снижает синтез трансферрина в печени, а с другой — увеличивает секрецию нейтрофилами лактоферрина, связывающего железо. Оба эти фактора ограничивают поступление железа в костный мозг для нужд эритропоэза и увеличивают его отложение в депо в виде ферритина и гемосидерина. Таким образом, биологически целесообразная реакция организма в виде активации макрофагальной системы, направленной на лишение микроорганизмов железа, например при инфекционном воспалении, «оплачивается» развитием анемического синдрома, связанного, как правило, не с дефицитом железа, а с его перераспределением в организме. Анемия при этом носит обычно умеренно гипохромный или нормохромный характер, сывороточное железо на нижней границе нормы или умеренно снижено. При дифференциальной диагностике с истинными железодефицитными анемиями следует обращать внимание на снижение железосвязывающей способности сыворотки и повышение содержания ферритина в крови. Терапия препаратами железа у данной категории пациентов малоэффективна и нецелесообразна, поскольку речь идет лишь о перераспределении железа, а не об общем его дефиците. Гораздо больший «антианемический» эффект оказывает адекватная антибактериальная терапия (при бактериальном воспалении) и трансфузии плазмы. Знание и понимание подобного механизма анемического синдрома необходимо для своевременной и правильной его расшифровки у пульмонологического больного, поскольку в ряде случаев может быть ключом к диагностике характера легочного процесса, избавляя пациента от ненужных и часто обременительных исследований. Так, снижение гемоглобина у больных с неразрешающейся острой пневмонией с тенденцией к затяжному течению, интоксикацией может свидетельствовать о развитии нагноительного процесса (абсцедирование, эмпиема плевры и др.) даже до появления типичных клинико-рентгенологических признаков указанных заболеваний.

Иной механизм анемического синдрома наблюдается при более редкой и менее знакомой практическим врачам легочной патологии — идиопатическом легочном гемосидерозе. В основе данного заболевания лежит поражение базальной мембраны капилляр альвеол (возможно, иммунокомплексной природы), в результате чего возникают внутриаальвеолярные геморрагии с развитием хронической постгеморрагической железодефицитной анемии. Дефицит железа у этих больных подтверждается снижением его уровня в сыворот-

ке крови, гипохромией эритроцитов, повышением железосвязывающей способности сыворотки, снижением содержания ферритина. Чаще болеют мужчины молодого возраста. Возможно сопутствующее поражение почек с развитием почечной недостаточности (синдром Гудпасчера). Наличие железодефицитной анемии у больных с клинко-рентгенологической картиной диффузного поражения легких может облегчать дифференциальную диагностику легочного сидероза с такими заболеваниями, как саркоидоз, экзогенный фиброзирующий альвеолит, туберкулез, а также требует назначения заместительной терапии препаратами железа.

Среди других анемических синдромов, встречающихся в пульмонологической практике, следует иметь в виду гемолитические анемии у больных вирусными и микоплазменными пневмониями. Гемолиз при этом носит иммунный характер. Расшифровка природы легочно-гематологического синдрома в этих случаях не всегда проста, особенно если учесть трудности в диагностике вирусных и микоплазменных пневмоний. Нередко на фоне относительной стабилизации легочного процесса, порой еще при отсутствии точного этиологического диагноза пневмонии, у больных ухудшается состояние, повышается температура, снижается уровень гемоглобина, в ряде случаев отмечается иктеричность склер. Развитие подобной симптоматики заставляет ошибочно подозревать возможность нагноительного процесса в легких, инфарктной пневмонии, осложнений лекарственного лечения. Для своевременного распознавания гемолиза обязательным является исследование количества ретикулоцитов в динамике (исследуются, к сожалению, не всегда своевременно) либо пунктата костного мозга (эритрономобластическая реакция). Выявление гемолитической природы анемий и последующая динамика процесса в легких позволяют иногда ретроспективно диагностировать характер легочного заболевания. При развитии гемолитической анемии у больных острыми пневмониями необходимо также иметь в виду возможность иммунного гемолиза с положительной пробой Кумбса как результата антимикробной терапии (пенициллин, цефалотин, нитрофураны). Одним из механизмов анемического синдрома у больных пневмониями может быть костномозговая недостаточность (апластические анемии, острые лейкозы). Как правило, такие пневмонии вызываются грамнегативными микроорганизмами, плохо поддаются общепринятой терапии. При расшифровке механизма анемии в этих случаях важно обращать внимание на показатели других ростков костного мозга (гранулоцитопении, тромбоцитопении) и своевременно производить исследование костного мозга.

Таким образом, клинко-патогенетический спектр анемий, встречающийся у больных с за-

болеваниями легких, достаточно широк. Задача врача заключается в умении определить патогенетический механизм анемии (дефицит железа, гемолиз, костномозговая недостаточность), выявить причину того или иного анемического синдрома у конкретного больного и, наконец, решить вопрос о целесообразности и методах коррекции анемии.

Сравнительно менее часто встречаются при легочной патологии другие цитопенические синдромы (тромбоцитопении, лейкопении в изолированном виде, а также в сочетании друг с другом). Чаще других выявляется различной степени выраженности тромбоцитопения как результат потребления клеток при ДВС-синдроме у больных острыми пневмониями тяжелого течения, при нагноительных заболеваниях легких, легочных васкулитах, тромбоэмболиях легочной артерии. Правильная трактовка природы тромбоцитопений в подобных ситуациях возможна с учетом характера легочной патологии, а также других лабораторных маркеров ДВС-синдрома (снижение антитромбина III, положительный этаноловый тест, феномен фрагментации эритроцитов), о которых пульмонолог должен быть осведомлен. Необходимо иметь в виду динамичность ДВС-синдрома с быстрой сменой его фаз и направленности лабораторных изменений, а также возможность наличия тромбоцитопении как единственного лабораторного признака ДВС-синдрома. При исключении иммунных механизмов, костномозговой недостаточности наличие ДВС-синдрома как причины тромбоцитопении у легочного больного становится весьма вероятным. Подтверждение ДВС-синдрома с помощью вышеуказанных лабораторных тестов приобретает важное практическое значение, поскольку его коррекция с помощью трансфузий свежезамороженной плазмы, гепарина и плазмафереза является существенным компонентом комплексной терапии основного заболевания.

Наличие тромбоцитопении с сопутствующей лейкопенией у больных с плевральным выпотом неясной этиологии, особенно у молодых женщин, требует исключения системной красной волчанки. Известно, что тромбоцитопения может быть дебютом системной красной волчанки (СКВ) с последующим развитием системных признаков, в частности плеврита, артралгий, лихорадки, как это наблюдалось у одной из наших пациенток.

В ряде случаев у больных с клинко-рентгенологическими признаками поражения легких в крови регистрируется лейкопения, что порождает ряд диагностических проблем, особенно при неясном характере легочного процесса. Прежде всего следует помнить о возможности лейкопений у больных острыми пневмониями тяжелого течения с большим объемом поражения, при септическом состоянии (грамнегативный сепсис) с вовлечением легких. У больных сепсисом миграция нейтрофи-

лов в легкие из сосудистого русла играет, по-видимому, патогенетическую роль в повреждении легочной ткани. Часто лейкопении регистрируются у больных с дистресс-синдромом, тяжесть которого может в известной мере определяться выраженностью лейкопении, а повторные исследования количества лейкоцитов в динамике даже предлагается использовать с целью ранней диагностики дистресс-синдрома.

При наличии бронхолегочной инфекции, атипично протекающих пневмоний на фоне нейтропении, особенно в сочетании с анемией, тромбоцитопенией и при наличии лимфаденопатии и спленомегалии, необходимо исключить некоторые гемобластозы, а также системные васкулиты (СКВ, синдром Фелти).

Врачу-пульмонологу приходится сталкиваться с больными агранулоцитозом в различные его фазы, так как в связи с некоторыми особенностями заболевания (неясная лихорадка, скудная физикальная симптоматика) и отсутствием на первых этапах результатов исследования периферической крови эти больные чаще всего направляются в стационар с предположительным диагнозом пневмония. Если исследование крови проводится в ранние сроки (первые дни поступления), то диагноз агранулоцитоза обычно не представляет трудностей, так как в крови обнаруживается относительная и абсолютная нейтропения вплоть до полного отсутствия гранулоцитов в мазке. При этом полностью сохранены эритроидный и тромбоцитарный ростки костного мозга, что позволяет исключить апластическую анемию и острые лейкозы. Следует подчеркнуть необходимость развернутого анализа крови именно в первые дни поступления больного, поскольку общее количество лейкоцитов может быть на нижней границе нормы или умеренно снижено и не настораживать врача в отношении гематологической патологии. В то же время больной может продолжать получать лекарственный препарат, «повинный» в развитии агранулоцитоза. Другая ситуация, создающая диагностические трудности, может возникать при поступлении больного в более поздние сроки заболевания, когда начинается восстановление гранулопоэза. Так, нам пришлось наблюдать поступающих с подозрением на пневмонию больных с длительностью заболевания более недели, у которых при исследовании крови отмечался умеренный лейкоцитоз с выраженным нейтрофильным сдвигом, вплоть до появления миелоцитов, промиелоцитов, моноцитов. Указанный гематологический синдром трактовался врачами как лейкомоидная реакция в ответ на наличие атипично протекающей пневмонии либо других заболеваний (сепсис), заставлял исключать миелопролиферативные заболевания. Последние анализы крови в динамике, наряду с выявляемыми анамнестическими данными (применением некоторых медикаментов чаще всего по пово-

ду ОРЗ, последующая лихорадка), позволяли ретроспективно диагностировать иммунный (гап-теновый) агранулоцитоз в фазе выхода из него. Распознавание агранулоцитоза позволяло объяснить клинко-рентгенологические особенности пневмоний у этих пациентов дефицитом гранулоцитарных клеток в крови и трудностями формирования воспалительных инфильтраций легочной ткани. Ошибки в диагностике агранулоцитоза на различных стадиях процесса связаны обычно с несвоевременным исследованием формулы крови либо вообще с незнанием указанной патологии.

У ряда больных пожилого и старческого возраста с острыми пневмониями тяжелого течения (распространенность поражения, дыхательная недостаточность, резистентность к лечению) при исследовании крови обращает на себя внимание различной выраженности абсолютный лимфоцитоз, что справедливо заставляет врача в первую очередь заподозрить хронический лимфолейкоз. При наличии генерализованного увеличения лимфоузлов и селезенки, отсутствии анамнестических указаний на заболевания крови диагноз хронического лимфолейкоза ставится относительно легко и для своего подтверждения не требует исследования костного мозга. Гораздо большие трудности возникают при изолированном абсолютном лимфоцитозе, требующем исключения не только одной из форм хронического лимфолейкоза (костномозговая форма), но также ряда других заболеваний, проявляющихся лимфоцитозом и поражением легких (вирусные инфекции, иерсиниоз, туберкулез и др.). С чисто гематологических позиций диагностика лимфолейкоза в этих случаях должна базироваться на сравнительно высоком проценте морфологически однотипных лимфоцитов в крови, наличии большого количества теней Гумпрехта (разрушенные лимфоциты), инфильтрации костного мозга мономорфными зрелыми лимфоцитами. Известны также варианты хронического лимфолейкоза с продукцией моноклонового IgM (болезнь Вальденстрема), при которых особенности течения легочных поражений определяются не только иммунодефицитом (угнетение продукции нормальных иммуноглобулинов), но и синдромом гипервязкости вследствие повышенного содержания в крови IgM. Следует помнить о возможности сочетания хронического лимфолейкоза и других лимфопролиферативных заболеваний с аутоиммунной гемолитической анемией. Помощь в диагностике могут оказывать анамнестические данные о наличии в предыдущих анализах крови лимфоцитоза, на который не всегда обращают внимание. В сомнительных случаях приходится прибегать к трепанобиопсии (выявление диффузной лимфоидной пролиферации). Правильная расшифровка природы лимфоцитоза у легочных больных имеет важное практическое значение, поскольку

позволяет уточнить характер и объяснить особенности легочного поражения, а следовательно, внести определенные коррективы в лечение — применить антибиотики широкого спектра, трансфузии плазмы, препаратов иммуноглобулинов, а при необходимости цитостатическую терапию и плазмаферез.

Таким образом, расшифровка природы легочно-гематологических синдромов, будучи не всегда легкой клинической задачей, имеет важное значение, поскольку в определенных ситуациях может быть ключом к правильной диагностике

легочного заболевания или его осложнений, способствовать своевременному распознаванию патологии системы крови и позволяет решать вопрос о целесообразности и характере дополнительных терапевтических мероприятий. Решение этой задачи требует от врача знания основных гематологических синдромов заболеваний, умения своевременно их выявлять, правильно интерпретировать и интегрировать с имеющейся легочной и внелегочной симптоматикой.

Поступила 14.10.92

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-006.363

Ф. Ю. Мухарлямов, И. Д. Копылев, Д. В. Гейне, А. Л. Черняев

ЛЕЙОМИОМАТОЗ ЛЕГКИХ. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Лейомиоматоз легких (ангиоматоз, лимфангиоматоз) — опухолевый процесс, который характеризуется разрастанием гладких мышечных волокон в лимфатических и кровеносных сосудах легких, лимфоузлах, мелких бронхах и бронхиолах с образованием большого числа мелких кист. Эта болезнь впервые была описана в 1937 г. L. Burrell и J. Ross [10] и повторно в 1966 г. J. Cornog и H. Enterline [11]. За период с 1969 по 1974 год было описано 30 подобных наблюдений [6]. Это заболевание встречается сравнительно редко, поэтому сведения о распростра-

ненности отсутствуют (в литературе описано около 80 случаев), а из-за недостаточного знакомства врачей с этой патологией оно диагностируется еще реже.

Этиология лейомиоматоза не решена. Предполагается, что это заболевание генетически детерминировано [4]. Ю.П. Лихачев, Р. С. Воронцов [6] отмечали контакт этих больных с аэрозолями. И. В. Двораковская, М. А. Шлимович [3], L. Burrell, J. Ross [10] считают, что природа этого заболевания опухолевая. Высказывается мнение, что ведущая роль принадлежит эндокринным нарушениям, т. к. это заболевание чаще возникает у женщин детородного возраста, причем дыхатель-

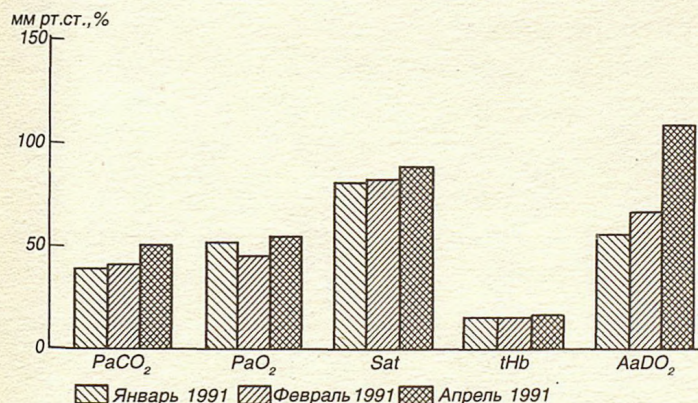


Рис. 1. Динамика газового состава крови.

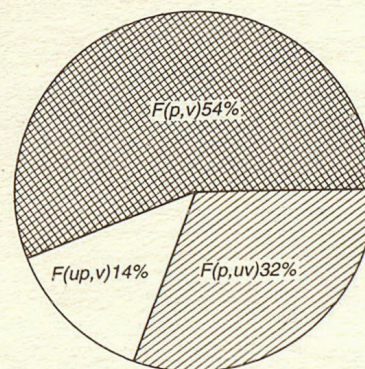


Рис. 2. Вентиляционно-перфузионные отношения.

ная недостаточность усиливается во время менструации и замедляется во время менопаузы или после удаления яичников [1, 8, 9, 11].

Из литературы известно [4, 12, 13], что наиболее частым внелегочным осложнением является поражение лимфоузлов. Это приводит к развитию асцита, перикардита, часто развивается гидропневмоторакс и плеврит. Одновременно при

поражении легких обнаруживают ангиомиомы почек и лейомиомы матки. Прижизненная диагностика возможна при лимфоангиографии и биопсии легкого. Гистологически наблюдается диффузная гиперплазия гладкомышечных волокон при отсутствии митозов, неодинаково выраженная в разных отделах легких, встречаются очаги эмфиземы, обрывки эластических волокон в межаль-

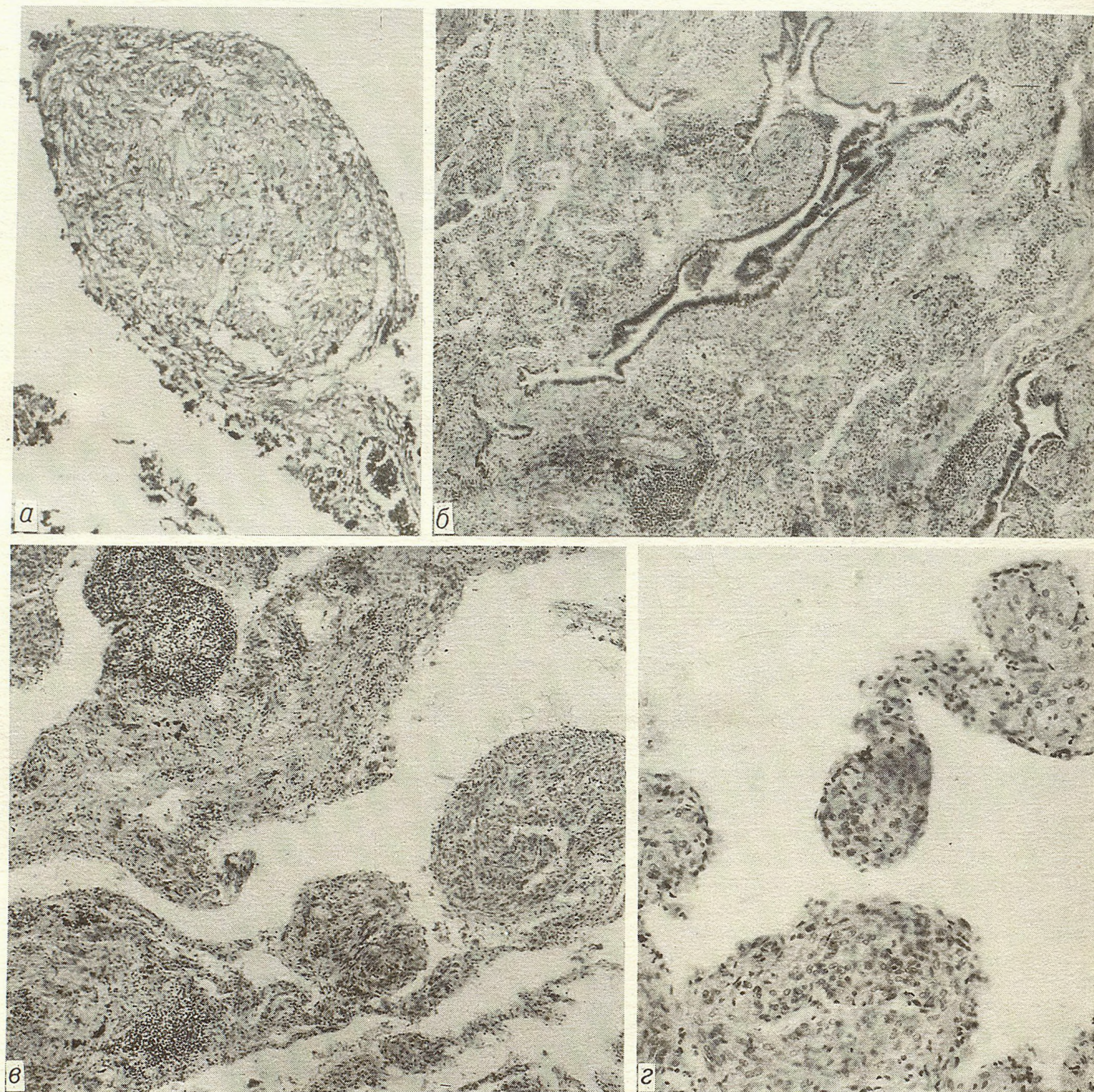


Рис. 3. Открытая биопсия легкого. Лейомиоматоз легких. Окраска гематоксилином и эозином.

а — разрастание гладкомышечных клеток в замыкательных пластинках входов в альвеолы. $\times 100$; б — деформация просветов бронхиол и сосудов за счет разрастания гладкомышечных волокон, соединительной ткани; лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг бронхиол и сосуда. $\times 100$.
в — деформация ткани легких за счет разрастания хаотично расположенных гладкомышечных клеток и лимфогистиоцитарной инфильтрации. $\times 100$.
г — разрастание гладкомышечных клеток в межальвеолярных перегородках и замыкательных пластинках входов в альвеолы. $\times 250$.

веоларных перегородках. Летальный исход наступает в течение 2—10 лет от начала заболевания [2, 3, 5, 7].

Учитывая все вышесказанное, любое наблюдение этого редкого заболевания представляет интерес для теории и практики.

Больная Л., 31 год, поступила в клинику в январе 1991 г. с жалобами на одышку в покое, ощущение удушья при малейшей физической нагрузке, сухой кашель, выраженную слабость. Заболела в ноябре 1989 г. после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), сопровождавшейся сильным кашлем, через 2 месяца от начала заболевания стала отмечать нарастающую одышку при минимальной физической нагрузке; при рентгенографии грудной клетки был выявлен левосторонний экссудативный плеврит. По плевральному дренажу получена хилезная жидкость. В апреле 1990 г. произведена левосторонняя диагностическая торакотомия с взятием биопсии. С июня 1990 г. постоянно принимала преднизолон в дозе 40 мг/сут. С сентября 1990 г. отмечалось резкое ухудшение состояния: нарастание одышки, постоянное рецидивирование хилоторакса, в связи с чем больная была госпитализирована в НИИ пульмонологии МЗ РФ. При осмотре: состояние крайне тяжелое, положение вынужденное, сидя. Разлитой «теплый» цианоз, акроцианоз. Отеков нет. Пальцы кистей рук изменены по типу «барабанных палочек», выраженный цианоз ногтевых фаланг. Грудная клетка эмфизематозной формы, межреберные промежутки активно участвуют в акте дыхания. При перкуссии справа ниже угла лопатки определяется притупление перкуторного звука, при аускультации дыхание ослаблено над всей поверхностью легких, в области притупления перкуторного звука не проводится, выслушиваются рассеянные сухие хрипы, больше в верхних отделах, частота дыхательных движений 30—32 в мин. При перкуссии сердца выявлено расширение правой границы на 0,5 см, тоны сердца приглушены, ритм синусовый, ЧСС 92 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Органы брюшной полости, мочевыделительная и нервная системы без особенностей. Общий и биохимический анализы крови, а также анализ мочи — без патологии; на ЭКГ выявлено замедление проведения по правой ножке пучка Гиса, диффузные изменения миокарда левого желудочка. При рентгенографии грудной клетки обнаружено расширение правого контура сердца, инфильтративные изменения корней легких на фоне умеренного обеднения периферического легочного рисунка и наличие гидроторакса справа до уровня четвертого ребра. ЭхоКГ-исследование выявило расширение полости правого желудочка до 3,8 см, уменьшение внутренних размеров левого желудочка (КДР 4,3 см, КСР 2,8 см), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, диффузное изменение стенок трехстворчатого клапана, а также систолическую регургитацию в правое предсердие. Исследование функции внешнего дыхания у больной провести не удалось из-за крайней тяжести состояния и невозможности выполнения адекватного маневра. При исследовании газового состава крови и вентиляционно-перфузионных отношений выявлен высокий уровень артериальной гипоксемии (PaO_2 51,5 мм рт. ст.), гиперкапнии (PaCO_2 38,8—49,9 мм рт. ст.), значительное повышение уровня легочного артериального шунта (41,1 %), альвеолярного мертвого пространства (50,0 %), а также неравномерность вентиляционно-перфузионных отношений преимущественно за счет увеличения фракции перфузируемых, но не вентилируемых альвеол (36,5 %). Динамика этих изменений представлена на рис. 1, 2. Коэффициент экстракции кислорода составил 34,7 %. По данным перфузионного сканирования отмечено нарушение тканевого кровотока в обоих легких, больше в нижних долях. При цитологическом исследовании плевральной жидкости выявлена положительная реакция Ривольта, содержание белка составило 4,25 %, обнаружено небольшое количество клеток мезотелия, 95 % лимфоцитов и 5 % сегментоядерных нейтрофилов. В сыворотке крови обнаружен повышенный уровень альфа-1-антитрипсина 5,0 г/л (норма 1,960—3,550 г/л); снижение субпопуляций Т-лимфоци-

тов до 43 % (норма 50—85 %), Т-хелперов — до 25 % (норма 35—55 %), увеличение Т-супрессоров до 35 % (норма 15—30 %), а также антитела к цитомегаловирусу 1:1600 и пневмоцисте 1:120 (метод ИФА). Клинический диагноз: лейомиоматоз легких, рецидивирующий хилоторакс, хроническая легочно-сердечная недостаточность III степени.

При микроскопическом исследовании биоптата легкого выявлена полиморфная картина. Часть полостей альвеол значительно расширена с признаками внутриальвеолярного отека. В большинстве межальвеолярных перегородок обнаружены значительные разрастания пролиферирующих гладкомышечных клеток с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, наблюдается выраженная гипертрофия замыкательных пластинок входа в альвеолы (рис. 3, а, в, г), местами достигающих гигантских размеров, причем мышечные волокна в них располагаются хаотично (рис. 3, а, в). В других участках на значительном протяжении препаратов все поле зрения занимают разрастания гладкомышечных клеток со сдавлением полостей альвеол и бронхиол в виде узких щелей (рис. 3, б), по периферии таких участков выявлено резкое расширение просветов мышечных бронхов и бронхиол, заполненных гомогенной розовой жидкостью с примесью лимфоцитов. Эпителий этих бронхов местами слущен, местами атрофирован. В стенках бронхов разрастание мышечных клеток в виде округлых образований с лимфо- и гистиоцитарной инфильтрацией (рис. 3, в). Местами эти образования напоминают полипы на ножке, вдающиеся в просвет бронхов. Наблюдается чередование расширенных полнокровных сосудов и сосудов с суженным просветом за счет гиперплазии мышечной оболочки. В лимфоузле обнаружено разрастание мышечных клеток с образованием щелевидных полостей, содержащих розовую жидкость. Анализ клинической картины и данных инструментально-лабораторных методов исследования выявил тяжелое прогрессирующее гипоксическое состояние у молодой женщины, связь с инфекцией и иммунодефицитом, рецидивирующий хилоторакс, изменения со стороны правых и левых отделов сердца, легочного кровообращения. Гистологическая картина легких при открытой биопсии соответствует лейомиоматозу легких. Через три недели после поступления наступила смерть в связи с развитием терминальной легочно-сердечной недостаточности. Провести аутопсию не представилось возможным.

Таким образом, ведущими клиническими симптомами в течение двух лет явились прогрессирующая одышка и рецидивирующие хилотораксы, обусловленные основным заболеванием, у молодой женщины в детородном возрасте. В данном наблюдении этиологическими факторами скорее всего явились перенесенные ОРВИ с развитием иммунной недостаточности и гормональные нарушения, что привело к необратимому процессу в легких с развитием фатальной легочно-сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильчук И. В., Двораковская И. В., Орежесковский О. В. // Вестн. рентгенол. — 1984. — № 2. — С. 79—82.
2. Двораковская И. В., Казак Т. И. // Арх. пат. — 1983. — № 5. — С. 39—43.
3. Двораковская И. В., Шлимович М. А. // Вопр. онкол. — 1977. — № 7. — С. 62—64.
4. Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н. В. Путькова. — М.: Медицина, 1984.
5. Есипова И. К., Нестеров Е. Н. // Арх. пат. — 1963. — № 4. — С. 32—38.
6. Лихачев Ю. П., Воронцов Р. С. // Там же. — 1974. — № 2. — С. 13—17.
7. Потапова И. Н. // Там же. — 1967. — № 5. — С. 75—80.
8. Розенберг В. Д. // Вопр. охр. мат. — 1983. — № 8. — С. 75.
9. Скорняков С. Н. Рассеянно-узловатый легочный лейомио-

- матоз // Диагностика диссеминированных поражений легких.— Свердловск, 1983.— С. 76—80.
10. Burrell L., Ross J. M. // Br. J. Tuberc.— 1937.— Vol. 31.— P. 38.
11. Cornog J. L., Enterline H. T. // Cancer (Philad.).— 1966.— Vol. 19.— P. 1909—1930.

12. Marsac J., Blanchon F., Basset F. et al. // Rev. Franc. Mal. Respir.— 1978.— Vol. 6, N 6.— P. 573—588.
13. Miller W. T., Cornog J. L., Sullivan M. A. // Am. J. Roentgenol.— 1971.— Vol. 111.— P. 565—572.

Поступила 21.10.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК [615.917:547].06:[616.24+616.233]

В. Т. Ивашкин, В. Г. Алексеев, И. А. Козловский, А. И. Синопальников,
А. В. Абросимов, А. И. Молодчина

ПОРАЖЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ БЕНЗИНОМ

Кафедра терапии Военно-медицинского факультета при ЦИУВ

Одним из нередко встречающихся в клинической практике легочных воспалений неинфекционной природы, и потому не входящих в рубрику собственно острых пневмоний [3], являются т. н. бензиновые пневмонии (БП). К настоящему времени имеются многочисленные описания этой патологии [1, 2, 5, 7, 8, 10], однако многие вопросы данной проблемы еще далеки от своего окончательного решения. Во-первых, остаются неясными некоторые аспекты патогенеза БП, т. к. невозможно все многообразие клинических проявлений заболевания объяснить лишь фактом аспирации бензина в воздухопроводящие пути. Во-вторых, при различных путях поступления бензина в организм отмечается большое разнообразие бронхолегочных поражений, тогда как ряд авторов рассматривают БП как единый симптомокомплекс при ингаляционном, пероральном и аспирационном видах отравлений [7, 8, 10]. И, наконец, в-третьих, еще окончательно не решены организационные вопросы оказания медицинской помощи этой категории пораженных, в связи с чем одна часть из них лечится в токсикологических стационарах, а другая — в отделениях терапевтического профиля. Учитывая все вышеизложенное, нами было проведено целенаправленное изучение ряда патогенетических, диагностических и лечебных аспектов поражения бронхолегочной системы при отравлениях бензином.

Под наблюдением находились 34 мужчины в возрасте 17—24 лет, у 16 из которых имело место пероральное отравление бензином, у 12 — аспирационное и у 6 — ингаляционное. Все пораженные находились на обследовании и лечении в токсикологическом и пульмонологическом отделениях многопрофильного стационара.

В ходе проведенного исследования было установлено, что у 14 из 34 пораженных в клинической картине отравления бензином имели место бронхолегочные проявления (таблица). Наиболее часто поражения органов дыхания наблюдались при аспирации бензина в верхние дыхательные пути, когда при нарушении правил

эксплуатации техники больные проводили засасывание из емкости бензина через широкую резиновую трубку, используемую в качестве сифона. В этих случаях при резком вдохе вследствие некоординированных движений мышц гортани и глотки происходило попадание засасываемого бензина в ротоглотку и далее в трахею. В каждом из этих наблюдений клиническая симптоматика была достаточно типичной — сразу же в момент аспирации появлялся надсадный приступообразный кашель, в части случаев сопровождаемый кратковременным затруднением дыхания из-за развития бронхоспазма. Кашель обычно продолжался несколько минут и проходил самостоятельно. В последующем у ряда больных отмечались в течение непродолжительного времени тошнота, позывы на рвоту (проявления ирритантного гастрита вследствие одновременного заглатывания бензина) либо немотивированная слабость, головные боли, общее недомогание из-за резорбции бензина через слизистые трахеобронхиального дерева, желудка. Спустя 6—10 часов появлялись интенсивные боли в правой половине грудной клетки, резко усиливающиеся при попытке глубокого вдоха, покашливании, а затем присоединялся и озноб с повышением температуры тела до фебрильных цифр. Достаточно ти-

Таблица

Клиническая семиотика при отравлениях бензином

Вид отравления	Число наблюдений	Клинические синдромы				
		Поражения легких		Гастрит	Энцефалопатия	Нефропатия
		пневмония	бронхит			
Аспирационное	12	12	—	8	6	1
Пероральное	16	—	—	15	4	—
Ингаляционное	6	—	2	—	6	—
Всего...	34	12	2	23	16	1

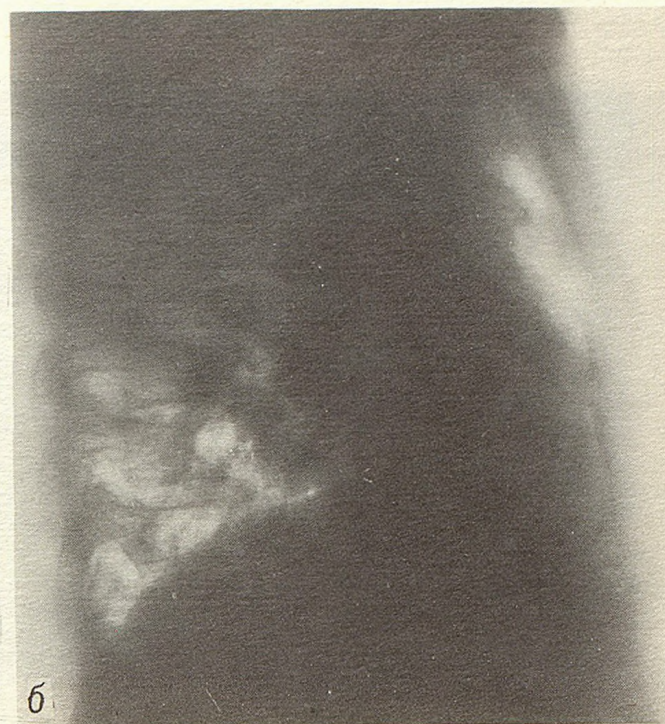
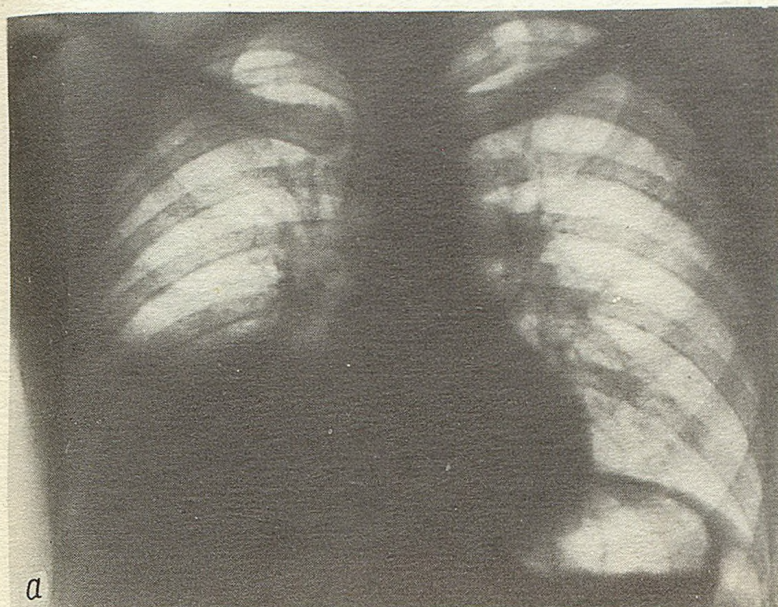


Рис. 1. Рентгенограммы органов грудной клетки больного М.
в прямой (а) и правой боковой (б) проекциях при поступлении в стационар

пичной представлялась физическая симптоматика у этой категории пораженных — над нижнебоковыми отделами правого легкого определялось нечетливое укорочение перкуторного звука, ослабление дыхательных шумов, но отсутствие хрипов, крепитации. Следует отметить, что ослабленное дыхание сохранялось, как правило, на протяжении 5—6 последующих дней, а влажные, преимущественно мелкопузырчатые, хрипы появлялись в эти же сроки и выслушивались над ограниченными участками легкого.

Определенной стереотипностью характеризовались рентгеноморфологические изменения в легких — уже в первые часы заболевания наблюдалось усиление сосудистого рисунка в прикорневых отделах правого легкого с элементами перибронхиальной инфильтрации; в последующие 4—6 часов отмечалось снижение пневматизации легочной ткани в базальных отделах правого легкого и далее — гомогенное затемнение (у 7 пациентов в процесс оказалась вовлеченная средняя доля, а у 5 — средняя доля и базальные сегменты нижней доли). При этом купол диафрагмы справа не дифференцировался, что свидетельствовало о наличии плеврального выпота. В отличие от классической ателектаз-пневмонии, описываемой при отравлениях бензином, мы ни в одном случае не наблюдали уменьшения в объеме пораженного участка (доли) легкого, смещения средостения в пораженную сторону и подъема купола диафрагмы.

В анализах клинической гемограммы на первых

этапах легочной манифестации бензинового отравления отмечались умеренный лейкоцитоз до $9,2-10,4 \cdot 10^9/\text{л}$, относительная лимфопения (6—10—10 %), ускорение СОЭ до 20—30 мм/ч. В последующем имеет место отчетливое возрастание лейкоцитоза и СОЭ. При проведении фибробронхоскопии в первые два дня от начала заболевания у 10 пораженных наблюдался лишь локальный катаральный эндобронхит и лишь у двух — фиброзно-некротический эндобронхит. В качестве клинической иллюстрации подобного рода легочного поражения при отравлении бензином можно сослаться на следующее наблюдение.

Больной М., 19 лет, около 14 часов 9.11.90 г. при засасывании из канистры бензина через толстый шланг аспирировал небольшое количество. Сразу же после этого появился мучительный непродуктивный кашель, прошедший в течение ближайших 2—3 минут. В последующем больной отмечал небольшую тошноту, немотивированную слабость, но к врачу не обратился. Около 19 часов того же дня появились нарастающие в своей интенсивности боли в правой половине грудной клетки. Утром следующего дня к сохраняющейся торакалгии присоединились познабливание и повышение температуры тела до субфебрильных цифр, что явилось поводом для обращения к врачу и последующей госпитализации с направительным диагнозом «отравление бензином легкой степени».

При поступлении в токсикологическое отделение больной предъявлял жалобы на интенсивные боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при попытке глубокого вдоха, непродуктивный кашель, познабливание, тошноту, головную боль и боли в эпигастральной области; отмечалось повышение температуры тела до $37,5-37,8^\circ\text{C}$. При осмотре обращено внимание на отставание правой половины грудной

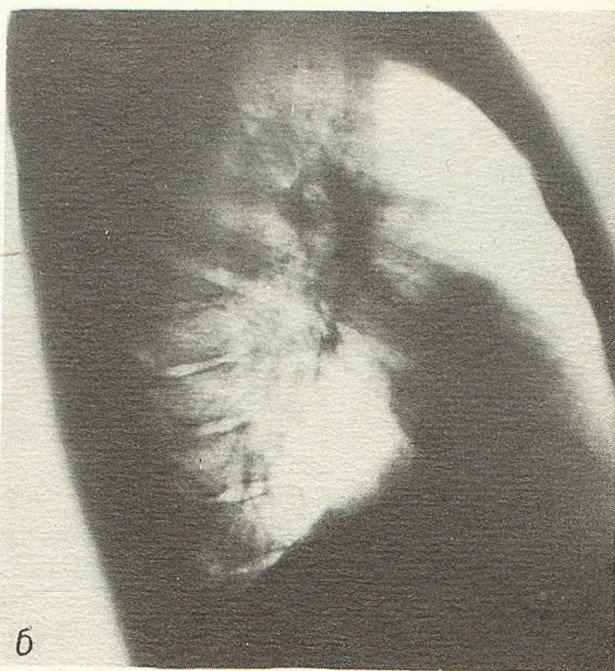
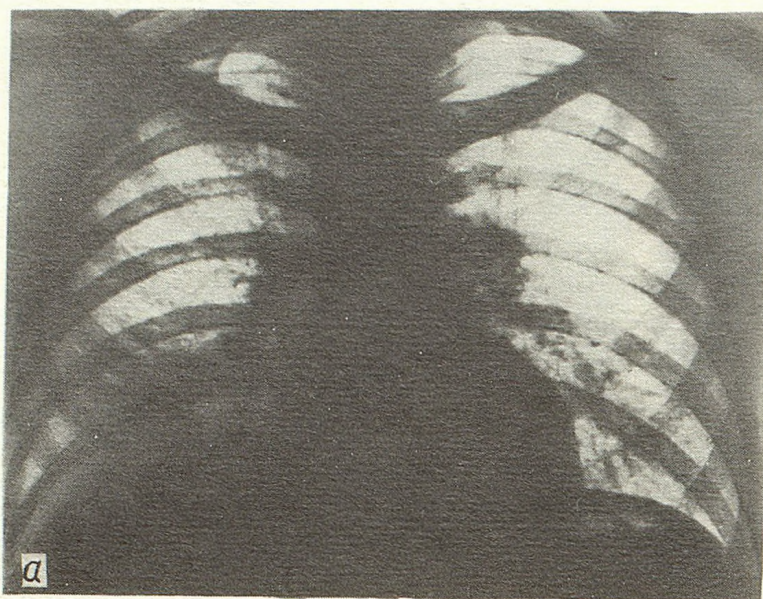


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки больного М.
в прямой (а) и правой боковой (б) проекциях на фоне лечения

клетки при дыхании, укорочение перкуторного звука над базальными отделами правого лёгкого, отчетливую асимметрию подвижности нижнего края легких — справа 3 см, слева 6 см. Дыхание над нижнебоковыми отделами правого лёгкого резко ослаблено, хрипов нет. Частота дыханий — 18 в мин. Пульс — 92 уд. в мин, ритмичный, АД — 110/70 мм рт. ст.

В анализах крови от 10.11.90 г.: Нб 143 г/л, э. $4,1 \times 10^{12}$ /л, л. $9,4 \cdot 10^9$ /л, п/я — 8 %, с/я — 76 %, лимф. — 6 %, мон. — 10 %. При рентгенографии органов грудной клетки от 10.11.90 г. отмечено лишь усиление сосудистого рисунка в прикорневых отделах правого лёгкого без очаговых и инфильтративных изменений.

С первых дней пребывания в стационаре больному была начата терапия пенициллином в/м в суточной дозе 3 000 000 ЕД, введение гемодеза до 400,0 мл в сутки, ненаркотических анальгетиков. При проведении фибробронхоскопии выявлена картина катарально-геморрагического эндобронхита в средней и нижней долях правого лёгкого. На фоне проводимого лечения сохранялись умеренные боли в правой половине грудной клетки, интермиттирующая субфебрильная лихорадка, кашель приобрел продуктивный характер с отхождением слизистой мокроты. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки на 3-й день пребывания в стационаре выявлена неомогенная инфильтрация легочной ткани, занимающая всю среднюю долю и VIII—IX сегменты нижней доли правого лёгкого; правый корень инфильтрирован, правый купол диафрагмы четко не контурируется; сердце и аорта без особенностей (рис. 1, а, б). Одновременно отмечено увеличение лейкоцитоза до $14,6 \cdot 10^9$ /л, ускорение СОЭ до 36 мм/ч.

К проводимому лечению был добавлен гентамицин в/м в суточной дозе 180 мг; проводились повторные санационные фибробронхоскопии. Постепенно состояние больного нормализовалось, а при контрольной рентгенографии органов грудной клетки от 4.12.90 г. констатировано разрешение пневмонической инфильтрации с исходом в очаговый пневмоплевروفиброз (рис. 2, а, б).

Течение БП обычно продолжается 3—4 недели, болевой синдром разрешается в продолжение первых 3—5 дней, на фоне назначения антибак-

териальных препаратов к концу первой недели заболевания, как правило, нормализуется температура тела. Вместе с тем, в отличие от обычной пневмококковой острой очаговой пневмонии при БП инфильтрация легочной ткани сохраняется более продолжительное время (не менее 14—21 дня) и во всех случаях легочное воспаление разрешается с исходом в очаговый пневмоплевروفиброз.

В противоположность этому, при поступлении бензина внутрь на первый план в картине отравления выходят симптомы острого гастрита (боли в верхней половине живота, тошнота, повторная рвота) и явления токсической энцефалопатии (головная боль, эйфория и раздражительность, сменяющиеся заторможенностью, нарушения сна, кошмарные сновидения, слабость, вплоть до адинамией). Общемозговая симптоматика закономерно наблюдается при заглатывании этилированного бензина, содержащего в своем составе небольшие количества тетраэтилсвинца. Полиморфизм клинических проявлений токсической энцефалопатии связан, в первую очередь, с содержанием в различных сортах бензина углеводородов, антиокислителей и соединений серы [9]. Существенно отметить тот факт, что в наблюдаемых нами случаях мы не смогли подтвердить обсуждаемый в литературе механизм развития легочных осложнений на почве прямого токсического воздействия на органы дыхания выделяемого через легкие бензина, принятого внутрь [5, 8]. Так, из 8 пораженных, принявших внутрь более 100 мл бензина, ни у одного не было отмечено развития легочных осложнений, хотя у всех обследуемых в течение ближай-

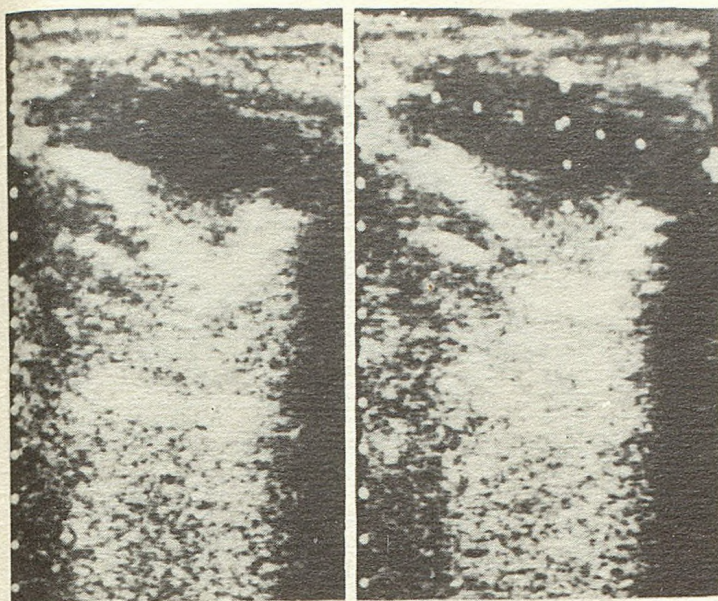


Рис. 3. Ограниченный плевральный выпот справа у больного с бензиновой пневмонией, по данным ультразвукового исследования (эхонегативное пространство между листками париетальной и висцеральной плевры)

ших после отравления 2—3 дней определялся резкий запах бензина в выдыхаемом воздухе.

У 6 из наблюдавшихся нами больных имело место ингаляционное отравление парами бензина. При этом в клинической картине отравления доминировали симптомы тяжелой токсической энцефалопатии в виде более или менее кратковременной потери сознания, судорожного синдрома; отмечалась непродолжительная гипотензия со снижением АД до 60—80/40 мм рт. ст., тахикардия до 100—110 уд. в мин. В двух случаях одновременно регистрировались и симптомы токсического бронхита: приступообразный непродуктивный кашель, затрудненное дыхание, сухие рассеянные хрипы над всей поверхностью легких. Данные явления длились обычно не более 4—6 часов и проходили самостоятельно. Ни у одного больного с ингаляционным отравлением бензином мы не регистрировали развития легочного воспаления.

Таким образом, результаты проведенного нами клинического исследования не позволяют однозначно высказаться о возможности прямого воздействия паров бензина, попадающих в легкие при вдыхании их либо выделяющихся через слизистую воздухопроводящих путей при заглатывании токсической жидкости. Скорее всего при ингаляционном и пероральном путях поступления бензина в организм повреждение альвеолярных структур оказывается «недостаточным» для развития в последующем легочного воспаления. В подобных случаях, очевидно, можно говорить лишь о прямом токсическом влиянии высоких концентраций паров бензина на трахеобронхиальное дерево с формированием симптомокомплекса токсического трахеобронхита.

Классическая же картина БП развивается только при аспирации бензина, причем даже небольших его количеств. При этом, несмотря на многочисленные исследования и клинические наблюдения, затруднительно ответить на многие вопросы, касающиеся патогенеза этой формы токсической пневмонии.

Во-первых, нет серьезных оснований всякий случай БП рассматривать с позиций аспирационной пневмонии, т. к. во многих наблюдениях отсутствуют признаки аспирационного легочного воспаления (нет рентгенологических признаков гиповентиляции, крайне редко встречаются случаи абсцедирования и др.). Во-вторых, все еще недостаточно ясным представляется генез столь яркого клинического признака БП как боли в грудной клетке, манифестирующие уже в дебюте заболевания. Не вызывает сомнений, что торакалгии носят плеврогенный характер — в пользу этого свидетельствуют связь болевого синдрома с дыхательными движениями, закономерное обнаружение ограниченного плеврального выпота (последнее наиболее надежно документируется результатами ультразвукового исследования — рис 3), образование выраженного плеврофиброза в исходе легочного воспаления. Вместе с тем, попытка связать развитие плеврита с пневмонией представляется спекулятивной, т. к. при рентгенографии органов грудной клетки на ранних этапах аспирационного отравления бензином на фоне уже имеющихся плевральных болей пневмоническая инфильтрация, как правило, отсутствует. Последняя выявляется с некоторым «опозданием», обычно не ранее 4—6 часов от момента развития болевого синдрома. Пока можно лишь предположить, что происхождение ограниченного плеврита при аспирации бензином связано с непосредственным проникновением токсической жидкости ввиду ее небольшого поверхностного натяжения, малой вязкости и липотропности через паренхиму легких непосредственно в плевральную полость с развитием асептического воспаления плевральных листков.

Так как по сути своей БП являются следствием местного воздействия бензина, приближаясь по патогенезу к неинфекционным (токсическим) пневмопатиям, на которые в последующем наслаивается банальный инфекционный процесс, то лечение этой категории больных должно проводиться в общетерапевтических (пульмонологических), а не в токсикологических стационарах с использованием современных методов терапии, в том числе и бронхологических.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абрамова Ж. И., Вольховская Р. Н. // Справочник по профессиональной патологии / Под ред. Л. Н. Грицановой, В. Е. Квшило. — М.: Медицина, 1981. — С. 24—27.
2. Ананьин А. П. // Сов. мед. — 1964. — N 4. — С. 29—33.
3. Гембицкий Е. В., Алексеев В. Г., Яковлев В. Н. // Клин. мед. — 1988. — N 9. — С. 125—133.

4. Машацтов В. Ф., Шестакова З. И., Эйхман Л. Я. // Там же.— 1986.— N 8.— С. 128—129.
5. Молчанов Н. С. // Руководство по внутренним болезням.— Л.: Медгиз, 1964.— Т. 3.— С. 212—214.
6. Розенштраух Л. С., Рыбакова Н. И., Виннер Г. М. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания.— М.: Медицина, 1987.
7. Сильвестров В. П., Федотов П. И. Пневмонии.— Л.: Медицина, 1987.
8. Справочник по пульмонологии / Под ред. Н. В. Путова, Г. Б. Федосеева, А. Г. Хоменко.— М.: Медицина, 1987.
9. Справочник профпатолога / Под ред. З. Э. Григорьева.— Л.: Медицина, 1967.
10. Яковлев В. Н., Синопальников А. И., Клочков О. И. // Клин. мед.— 1989.— N 10.— С. 38—40.

Поступила 28.08.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.24-002-022:616.155.392.32-036.12

Л. М. Михалева, Л. М. Воронина

АСПЕРГИЛЛЕЗНО-СТАФИЛОКОККОВАЯ ПНЕВМОНИЯ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Лаборатория географической патологии НИИ морфологии человека АМН РФ; лабора-
тория патологической анатомии НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В последние годы отмечается увеличение числа заболеваний органов дыхания, вызванных повсеместно распространенными в природе плесневыми грибами — аспергиллами [1, 2, 8]. Большинство исследователей указывают на вторичный характер микозов у больных с нарушениями иммунологического статуса и при дисбактериозах [3, 4, 7].

Нами проведено морфологическое исследование аутопсийных легких у больного, страдавшего хроническим лимфолейкозом, осложненным аспергиллезно-стафилококковой абсцедирующей пневмонией.

Больной К., 65 лет, поступил в больницу 03.05.92 г. с жалобами на кашель с гнойной мокротой, в которой определялись включения ржавого цвета, колющие боли в груди и животе, одышку, слабость и потливость, резкое похудание на 15 кг за последние две недели. Год назад больному был установлен диагноз хронического лимфолейкоза, по поводу которого находился на лечении в стационаре с 17.03 по 10.04.92 г. Был выписан с улучшением: количество лейкоцитов в периферической крови несколько снизилось, лимфатические узлы всех групп уменьшились в размерах. 17.04.92 возник озноб, резкое повышение температуры тела до 39 °С, появились сильные колющие боли в груди, по поводу чего больной обратился в поликлинику. Проводимое амбулаторное симптоматическое лечение не дало эффекта, и 03.05.92 больной был госпитализирован. При поступлении состояние тяжелое, выраженный цианоз видимых слизистых оболочек и кожи лица и шеи, стридорозное дыхание, высокая лихорадка. Число дыханий 24 в минуту, перкуторно над легкими коробочный звук во всех отделах с обеих сторон, аускультативно — жесткое дыхание, сухие и влажные свистящие мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон во всех отделах легких. Мокрота гнойная с примесью комочков ржавого цвета, густая, тягучая, скудная. Пульс 110 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Границы сердца расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены, акцент второго тона на аорте. Лимфатические узлы подчелюстные и паховые значительно увеличены, остальных групп — обычных размеров. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3—4 см, плотноватой консистенции, болезненная

при пальпации, селезенка не пальпируется. Анализ крови: эритроциты $3,5 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 183 г/л, цветовой показатель 0,92, тромбоциты $256 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $18,2 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы: сегментоядерные — 10 %, палочкоядерные 2 %, лимфоциты — 87 %, моноциты 1 %, СОЭ 40 мм/ч, общий белок 52,5 ммоль/л, мочевины 9,0 ммоль/л, креатинин 141 мкмоль/л; билирубин 8,5 ммоль/л; АЛАТ 12 ммоль·ч/л; АсАТ 25 ммоль·ч/л; сулемовая проба 2,0 ммоль·ч/л; тимоловая — 2,0 ммоль·ч/л, формоловая — отрицательная. Сахар крови 8,0 ммоль/л. Анализ мочи в норме. Исследование мокроты: среди клеток плоского эпителия и нейтрофилов определяется большое количество спор грибов. Микобактерии туберкулеза не выявляются. Рентгенологические изменения в легких за время пребывания в стационаре имели отрицательную динамику. При поступлении в верхних долях обоих легких определялась инфильтрация легочной ткани с вовлечением в процесс плевры. Справа — мелкие очаги различной формы неоднородной структуры. Через неделю в обоих легких в области корней выявлялись множественные тени, местами сливающиеся в единый фокус неоднородной структуры. Корни не структурировались. Проводился дифференциальный диагноз между инфильтративным туберкулезом легких с распадом и двусторонней плевропневмонией с абсцедированием. Больному была назначена комплексная терапия, включающая антибактериальные, противоспалительные, дезинтоксикационные и симптоматические средства. Состояние больного ухудшалось. Смерть наступила на 11-е сутки пребывания в стационаре от дыхательной недостаточности и интоксикации. Труп больного К., 65 лет, был направлен в патологоанатомическое отделение с диагнозом: Хронический лимфолейкоз, генерализованная форма с преимущественным поражением лимфоузлов средостения. Двусторонняя абсцедирующая плевропневмония. Интоксикация. ДН III ст. Легочно-сердечная недостаточность II ст. Кахексия. Хронический обструктивный бронхит. Эмфизема легких. Пневмосклероз.

При вскрытии основные патологические изменения были обнаружены в органах дыхания и системе кровотока. В просвете трахеи и крупных бронхов выявлялось гнойное содержимое серо-желтого цвета. В плевральных полостях жидкого содержимого не было. Левое легкое с задней поверхности плотно прилежало к париетальной плевре на участке $10 \times 6 \times 7$ см. Легкие серого цвета, тяжелые, плотные с обеих сторон, повышенной воздушности в передневерхних отделах. На разрезе ткань легких серая, с выраженной диффузной сетью плотной белесоватой ткани и желто-серыми сливными очагами плотной консистенции, выступающими над поверхностью разреза, располагающимися

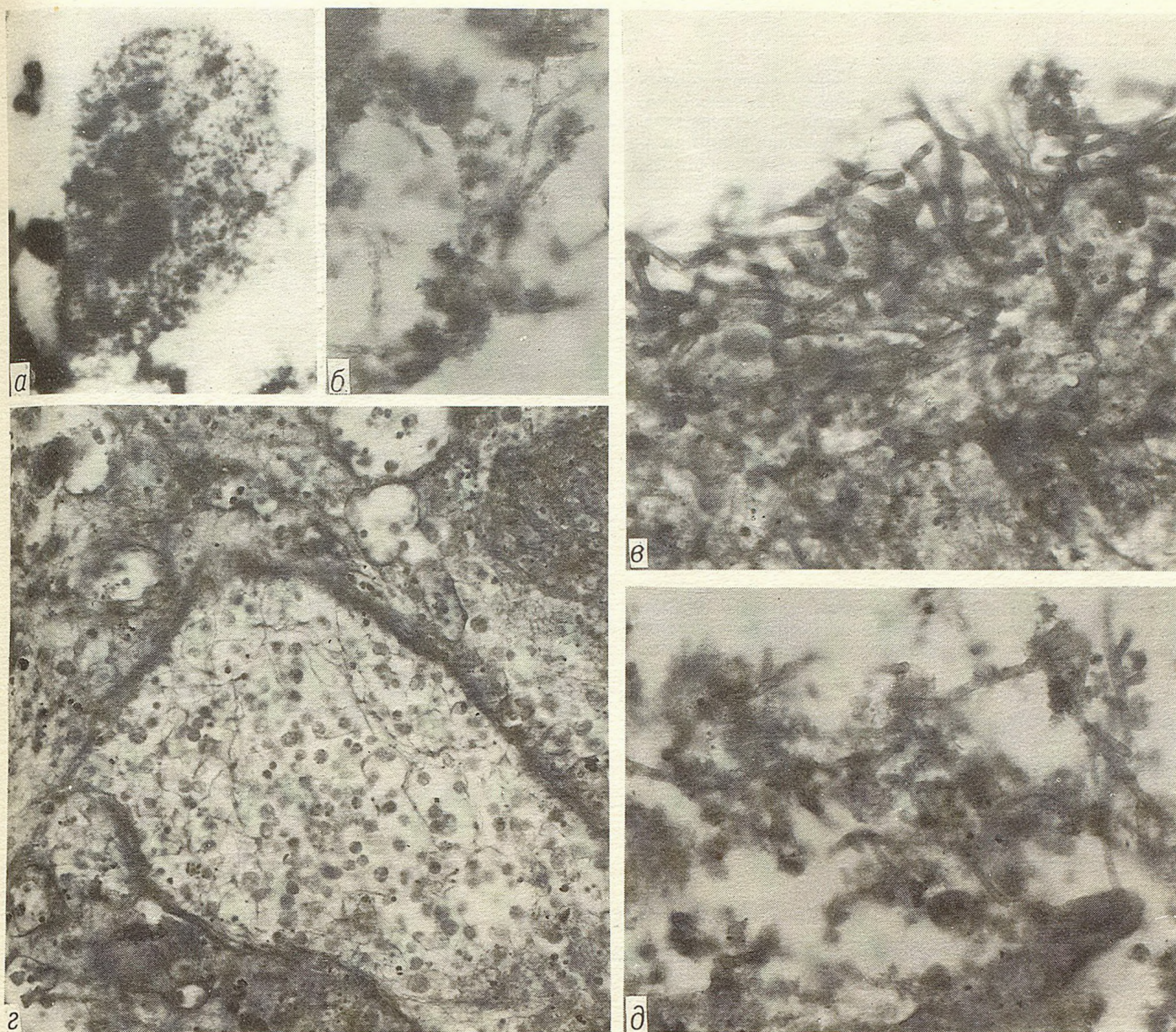


Рис. 1. Цитоморфологические изменения в легких у больного хроническим лимфолейкозом, осложненным аспергиллезно-стафилококковой пневмонией.

а — мазок-отпечаток из очага пневмонии. Колонии стафилококков, расположенных вне- и внутриклеточно. Окраска по Граму, $\times 1000$. Масляная иммерсия; б — мазок-отпечаток из очага пневмонии. Мицелий аспергилл, расположенный среди клеточного детрита. Окраска по Романовскому — Гимзе, $\times 1000$, масляная иммерсия; в — стенка субсегментарного бронха. Эпителий отсутствует, на его месте выявляется мицелий гриба, проникающий в стенку бронха. Здесь и в пп. г, д окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; г — в просвете терминальной бронхиолы, расположенной снаружи от фокуса пневмонии, клетки воспалительного экссудата и нити фибрина; д — очаг абсцедирования. Мицелий гриба определяется среди тканевого детрита.

преимущественно перибронхиально. Часть очагов с некрозами в центре. Бронхи выступают над поверхностью разреза в виде «гусиных перьев», с резко утолщенными серовато-белесоватыми стенками, просвет их несколько расширен, слизистая оболочка серого цвета. Лимфатические узлы бифуркации трахеи и паратрахеальные мягкие, размерами до $4 \times 3 \times 2$ см, сливаются в пакеты, на разрезе сочные, бело-розовые, других групп — размерами до $1,5 \times 0,7 \times 0,6$ см, аналогичного вида. Костный мозг средней трети бедренной кости и грудины красного цвета, почти однородный. Селезенка массой 280 г, дрябловатой консистенции, на разрезе темно-вишневого цвета, без соскоба пульпы. Печень массой 2400 г, плотноватой консистенции, на разрезе светло-коричневого цвета, однородная. Почки массой 330 г, плотноватой консистенции, на разрезе серо-коричневого цвета, с нечеткой границей между корой и пира-

мидами. На всех уровнях бронхиального дерева и из очагов пневмонии делали мазки-отпечатки, которые после фиксации окрашивали по Романовскому — Гимзе и по Граму в модификации D. Shanson [6]. Вырезку легких проводили, забирая все генерации бронхиального дерева и легочной паренхимы. Материал заливали в парафин. Проводили окраску парафиновых срезов гематоксилином и эозином, орсеином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Граму — Вейгерту, PAS-реакцию. При цитобактероскопическом исследовании мазков-отпечатков легких выявлялось большое количество полиморфной флоры, представленной грамположительными бактериями и грибами, располагающимися в мазке в виде свободных колоний и внутри клеточных элементов: нейтрофилов, макрофагов и в эпителии. Морфологически бактерии были представлены стафилококками, грибы — аспергиллами: округлыми и слегка вытянутыми спорами, чле-

нистым мицелием, на концах которого определялись вздутия с отходящими от них конидиями. Протоплазма спор и мицелия имела синевато-красный цвет при окраске по Романовскому — Гимзе (рис. 1, а, б). При гистологическом исследовании в просвете бронхов определялся экссудат, содержащий большое количество нейтрофилов, макрофагов, эпителия, единичные эозинофилы и лимфоциты. Гистобактериоскопически в экссудате определялись колонии стафилококков, споры и мицелий гриба. Реснитчатый эпителий местами отсутствовал, на его месте выявлялся мицелий гриба, проникающий в стенку бронха (рис. 1, в). В легочной паренхиме гистологически выявлялись очаги, имеющие характерное для стафилококковой пневмонии строение [5]. В центре очага — некротизированная ткань, в которой определялись колонии стафилококков, окруженные валом из нейтрофилов. Альвеолы, расположенные снару́жи от очага, были заполнены фибринозным экссудатом. В них бактерии не выявлялись (рис. 1, г). В части очагов определялись грибы. Экссудативный компонент в них был слабо выражен (рис. 1, д). Гистологическое исследование паренхиматозных органов и системы кроветворения выявило характерные для хронического лимфолейкоза патологические изменения. В костном мозге, лимфатических узлах, селезенке и печени обнаруживались очаги разрастания опухолевых лимфоцитов, в почках и миокарде лейкозная инфильтрация была диффузной. После морфологического исследования был выставлен диагноз: Хронический лимфолейкоз. Кахексия. Аспергиллезно-стафилококковая двусторонняя субтотальная абсцедирующая пневмония. Фибринозный плеврит. Хронический диффузный бронхит. Диффузный сетчатый пневмосклероз. Эмфизема легких. Дистрофия миокарда, печени, почек.

Таким образом, описанное наблюдение представляет интерес в связи с увеличением в последнее время больных, страдающих микозами [2, 8].

Аспергиллезно-стафилококковая пневмония у данного больного явилась осложнением основного заболевания — хронического лимфолейкоза и послужила причиной смерти, наступившей от дыхательной недостаточности. Развитие такой пневмонии стало возможным у больного с резко подавленным гуморальным иммунитетом. Безуспешность проводимого больному лечения связана с взаимной стимуляцией роста грибов и стафилококков в тканях и снижением чувствительности последних к антибиотикам у больных микст-пневмониями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Греймер М. С., Соловьева Т. Н., Козлова Н. В. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов. — Киев, 1990. — С. 188.
2. Калинина Н. В., Апульцина И. Д., Власенко С. Ю. // Пульмонология. — 1991. — № 3. — С. 21—24.
3. Котов В. С., Гервазиева В. Б. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Тезисы докладов. — Киев, 1990. — С. 191.
4. Морозов В. П., Альджамбаева И. Ш. // Там же. — С. 192.
5. Цинзерлинг А. В. // Арх. пат. — 1983. — № 11. — С. 58—66.
6. Shanson D. // Med. Intern. — 1982. — N 1. — P. 6—7.
7. Wathen C. D. // Postgrad. Med. J. — 1986. — Vol. 62, N 727. — P. 396—416.
8. Winterbauer R. H., Dreis L. F. // Semin. Respir. Infect. — 1987. — Vol. 2, N 1. — P. 57—66.

Поступила 24.08.92

Обзоры

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 612.217.08

А. А. Бичев, А. Г. Чучалин

МЕХАНИЗМЫ УТОМЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

При бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся изменением эластических свойств легочной ткани, возникают ситуации, при которых дыхательная мускулатура, межреберные мышцы и диафрагма работают с большими перегрузками. Результатом этого является развитие утомления [85].

Под утомлением респираторной мускулатуры подразумевают наступление такого момента времени, когда заданная механическая нагрузка дыхания не может быть поддержана на требуемом уровне [22]. Респираторная мускулатура представлена достаточно широкой группой мышц, однако основное внимание исследователей уделяется диафрагме, так как она осуществляет 2/3 дыхательного объема [20], и поэтому под респираторной мускулатурой в первую очередь подразумевают диафрагму. Результаты большинства экспериментов, выполненных на других группах скелетной мускулатуры, с небольшими оговорками можно отнести и к диафрагме, так как она

относится к поперечнополосатой мускулатуре. Поскольку до настоящего времени исследователями не предпринимались попытки сформулировать алгоритм патогенеза процесса утомления, то обсуждение этого вопроса в представленном обзоре является, на наш взгляд, актуальным, кроме того, имеющийся литературный материал позволяет провести детальный анализ фактов и выявить наиболее важные звенья патогенеза, а также осветить вопросы, наименее изученные на сегодняшний день.

Источники утомления респираторной мускулатуры

Любая поперечнополосатая мышца, включая и диафрагму, развивает утомление, как это было убедительно доказано, если сокращение происходит с превышением определенного потока

усилия [39, 85]. Является очевидным фактом то, что утомлению мышцы предшествует некоторый уровень физической работы, однако значение этого уровня долгое время оставалось предметом дискуссий. Как показали экспериментальные данные, диафрагма не в состоянии поддерживать уровень сокращения, который превышает 40 % от максимального усилия [85]. Однако ряд других авторов указывают на иную цифру — 16 % [11]. Очевидно, что неоднозначность результатов вызвана тем, что кроме текущей нагрузки на работоспособность респираторной мускулатуры оказывают влияние и особенности паттерна дыхания [22]. Этот фактор складывается из отношения длительности вдоха (T_{in}) к общей длительности дыхательного цикла (T_{tot}), а оба эти параметра могут значительно варьировать. Кроме паттерна дыхания большую роль играет минутная вентиляция, которая объединяет характеристики дыхательного объема и частоты дыхания. Увеличение минутной вентиляции влечет за собой увеличение общей работы респираторной мускулатуры и укорочение периода релаксации [61]. Спорный вопрос о величине порога нагрузки был разрешен довольно простым объединением параметров напряжения и паттерна дыхания в индекс «напряжение — время» ($TTdi$), который характеризует наиболее точно пороговое значение утомления для респираторной мускулатуры, равное 0,15 условной единицы [11].

Кроме увеличения нагрузки на респираторную мускулатуру, неблагоприятным фактором, ухудшающим ее работоспособность, является уплощение купола диафрагмы вследствие эмфиземы легких [56, 84]. Это подтверждается положением о том, что легочный объем является главным детерминантом длины мышц и кривизны купола диафрагмы [17]. Укорочение мышечных волокон, а также уплощение купола диафрагмы, по закону Лапласа [66], влекут за собой, как очевидный результат, уменьшение силы сокращения за счет чисто механических изменений [56, 78].

Изменения диафрагмального кровотока при утомлении респираторной мускулатуры

Увеличение мышечной работы должно компенсироваться соответствующими изменениями мышечного кровотока для обеспечения адекватного метаболизма. Существующие данные, касающиеся диафрагмальной мышцы, не позволяют внести ясность в представление, как же все-таки меняется диафрагмальный кровоток. Мы сочли необходимым рассмотреть некоторые сведения, которые, по нашему мнению, упорядочивают представление о некоторых механизмах мышечной усталости. Существующие на сегодня данные показывают, что диафрагмальный кровоток может увеличиваться с возрастанием работы, которое обусловлено дыханием через сопротивление [81, 83], оставаться неизменным или снижаться [63]. Мы рассмотрим последовательно возможные в этом случае ситуации.

Некоторыми исследователями были получены данные, что кровоток при снижении артериальной оксигенации достоверно увеличивался независимо от рабочего состояния диафрагмы. Это, как объясняется авторами, вызвано необходимостью поддержания требуемого уровня потребления кислорода. Также было показано, что сократительная способность диафрагмы при малых нагрузках не менялась несмотря на усиление степени гипоксии [10]. Как показывают эти данные, диафрагма относительно устойчива к гипоксии, а требуемое потребление кислорода поддерживается компенсаторным увеличением кровотока и утилизацией кислорода, в результате чего мышца может никак не обнаруживать снижения функциональных возможностей несмотря на усиление гипоксии. Однако были представлены доказательства, что диафрагмальный кровоток может также замедляться во время сокращений диафрагмы [12]. Компенсаторное увеличение кровотока, следовательно, возможно только при допороговых значениях нагрузки, что было косвенно показано при нагрузках на уровне $TTdi$ 0,15, когда при нормальном артериальном напряжении кислорода в 60 мм рт. ст. наблюдалась достоверная редукция сократительной способности [10].

Последние публикации указывают на тот факт, что при превышении порога усилия, составляющего 16 % от максимального, и при сохранении развиваемого усилия в течение

длительного времени в мышце наблюдаются изменения, подобные ишемическим [89, 108]. Было также показано, что работа на выносливость в виде чрезмерной и длительной нагрузки вызывает дегенеративные изменения в мышечных волокнах как у человека [35, 47, 106], так и у животных [58]. Последовательность этих изменений обнаруживает поразительное сходство с ишемическим некрозом [65, 89]. Кроме того, было найдено, что утомление быстрее наступает при изотонических сокращениях, чем при изометрических, когда длина мышечных волокон неизменна [93].

Главные причины этого усматриваются в нарушении внутримышечного кровотока, которое обусловлено сдавлением при сокращении мышц мелких артерий и вен, проходящих сквозь мышцы и фасцикулярно [40], а также в том, что длина и геометрия диафрагмы достоверно влияют на кровоток [96]. При перманентном мышечном сокращении кровотоки подвергаются воздействию двух противоположных факторов: локальной вазодилатации, которая увеличивает ток для обеспечения метаболических требований, и внутримышечного давления, которое сжимает сосуды и ограничивает кровоток [8, 93]. При высоких напряжениях происходит полное ингибирование кровотока [8]. Нарушение кровотока заключается в увеличении внутримышечного давления, которое при мощном изометрическом сокращении превышает капиллярное давление [62, 102]. Баланс между двумя этими факторами зависит, соответственно, от развиваемого напряжения [51]. Это критическое напряжение (P_{di}) у скелетной мускулатуры варьирует, по литературным данным, от 10 до 30 % от максимального ($P_{di_{max}}$) [49]. С учетом паттерна дыхания и развиваемого напряжения при нормальном артериальном давлении диафрагмальный кровоток ограничивается при $T_{in}/T_{tot}=0,5$ и 30 % P_{di} от $P_{di_{max}}$, что составляет в пересчете на индекс «напряжение — время» ($TTdi$) 0,15. Другие авторы подтверждают ограничение кровотока при $TTdi=0,2$, а при больших значениях нагрузки, то есть при возрастании P_{di} до 90 % от максимального, кровоток планомерно снижается [51]. Это находит подтверждение и в других исследованиях [12]. Несколько иное значение нагрузки, равной более 70 % от максимальной, при которой наступает полное прекращение кровотока, показано в других работах [49], но, как уже было сказано выше, без учета паттерна сокращения эти цифры могут варьировать.

Переход к индексу «напряжение—время» позволяет конкретизировать цифру порогового значения усилия, при котором происходит ограничение диафрагмального кровотока. При этом в одном случае $TTdi=0,145$ [9], а в другом, хотя авторы и подтверждают предыдущие данные [51], может не наблюдаться полного прекращения кровотока даже при $TTdi=0,5$. Это легко объясняется различием экспериментальных моделей у разных авторов. Например, в одном случае диафрагма имела меньшую подвижность из-за открытой грудной полости, и сосуды не сдавливались [51], тогда как при неповрежденной грудной клетке и сохранной функции диафрагмы сдавление может иметь место [9].

Все представленные выше результаты подтверждаются достоверной линейной зависимостью между диафрагмальным кровотоком и индексом «напряжение — время» [83]. Значение индекса $TTdi$, которое считается порогом утомления для диафрагмы [11], поразительно совпадает, как это видно из представленных выше фактов, с пороговым значением нагрузки, за которым следует ограничение и ухудшение мышечного кровотока. Исходя из этих соображений, можно предположить, что утомление развивается преимущественно из-за несоответствия выполняемой диафрагмой работы и мышечного кровотока, который при больших нагрузках объективно снижается.

Возрастание работы диафрагмы, соответственно, требует увеличения потребления кислорода мышцей, о чем можно судить по тесной линейной зависимости между $TTdi$ и потреблением кислорода диафрагмой [83]. Однако при $TTdi=0,25$, то есть при запороговых нагрузках, потребление кислорода диафрагмой достоверно снижается [51]. Хотя снижение PaO_2 дает одинаковый эффект и при изотонических, и при изометрических сокращениях в виде падения силы сокращения [92], мы склонны считать, что главная причина этого явления

состоит в неадекватности мышечного кровотока, тем более что увеличение кровотока при заданном уровне кислородообеспечения, исходя немыслимо, достоверно увеличивает генерируемую силу [7]. Гиперкапния, вызванная неэффективностью вентиляции, только усиливает падение силы диафрагмы, но никак не вызывает его [91], при том, что гиперкапния дает до 50 % снижения сократительной силы при постоянной электрической стимуляции [63, 91]. В зависимости от давления перфузии мышцы потребление кислорода может падать, что объясняется ограничением кровотока в большей степени [51], причем доказано, что кровоток в диафрагме зависит от давления перфузии [50].

Помимо высокого сопротивления, которое является одной из причин повышения нагрузки диафрагмы при obstructивных заболеваниях легких, на работу диафрагмы могут влиять некоторые другие факторы, которые отсутствуют при работе других скелетных мышц. Специфичность работы диафрагмы заключается в том, что на нее действуют два фактора: плевральное и брюшное давление, соответственно с противоположным эффектом. Обнаружено, что высокие значения плеврального давления оказывают меньшее ограничивающее влияние на кровоток, нежели высокое брюшное давление. Но с увеличением длительности сокращения, то есть соотношения T_{in}/T_{tot} , наблюдается планомерное падение кровотока, поскольку кровоток ограничивается длительностью периода релаксации [19].

Вопрос о влиянии кровотока на гистологические изменения в мышцах, которые при утомлении объективно присутствуют [29], к настоящему времени остается открытым. Как было показано, через 6 часов после чрезмерной и длительной нагрузки, без достоверных изменений в мышечном кровотоке, дегенерации волокон предшествует разбухание около 30 % мышечной массы по сравнению с контролем [76, 77]. Такое разбухание наблюдается и в соединительной ткани, причем в большей степени за счет более высокой осмотической активности интерстиция [77]. Считается, что это разбухание влечет за собой повышение внутрисосудистого давления, которое вызывает ишемические изменения [32], однако данные указывают, что некроз наблюдается после того, как уходит разбухание [77]. Основываясь на результатах, представленных выше, динамические изменения мышечного кровотока при экстремальных нагрузках можно рассматривать как чередование ишемии и реперфузии, при этом чем длительнее период сокращения и короче релаксация, тем длительнее ишемия мышечной ткани. Развивающаяся при высоких значениях нагрузки мышечная контрактура увеличивает этот период дополнительно, что усиливает эффект ишемии и обуславливает прогрессирующую микроциркуляторную дисфункцию, следствием которой являются увеличение проницаемости сосудов для плазменных белков, формирование отека и увеличение сосудистого сопротивления [26, 57]. Однако не следует полагать, что изменения микроциркуляции при утомлении происходят в полном объеме, как это было бы при полной окклюзии питающих сосудов, тем более было показано, что некроз возникает при значениях внутримышечного давления, не превышающих пороговое, и что перфузия мышцы может не нарушаться [77]. Это указывает на, возможно, другие механизмы дегенерации мышечных волокон.

Клеточные и метаболические изменения

В данной статье, к сожалению, не рассматриваются вопросы, связанные с нервной регуляцией мышечного сокращения, так как объем статьи ограничен. Мы упомянем лишь то, что существующие компенсаторные механизмы — передаточный и центральный типы утомлений, позволяют предотвратить перегрузку диафрагмальной мышцы, при которой наступает ограничение мышечного кровотока, и тем самым предохранить от метаболических изменений [1, 2]. Однако в случаях высокого уровня нагрузки и невозможности ее избежать эти изменения все же наступают вследствие тканевой гипоксии и нарушения кровотока, которые влекут за собой накопление кислых продуктов метаболизма, поскольку в этих условиях энергия должна вырабатываться анаэробным путем с образованием лактата [62]. Преобладание анаэробного гликолиза

влечет за собой истощение запасов гликогена и высокоэнергетических фосфатов [3, 18, 37]. Эти изменения метаболизма сопровождаются развитием стойкой мышечной контрактуры, сопутствующей любому утомлению [27], и прогрессирующим падением силы сокращения.

Традиционно утомление мышц связывалось с истощением запасов гликогена и/или нарушениями в протеиновой системе. Безусловно, эти изменения присутствуют, но в последних стадиях развития процесса, тогда как в начале следует ожидать развития метаболического ацидоза. М. Dawson et al. показали предвосхищающие падение сократительной способности изменения клеточной pH и снижение концентрации фосфокреатина (PCr) [24]. J. Metzger и R. Fitts установили, что утомление хорошо коррелирует с внутриклеточным накоплением H^+ -ионов. В восстановительном периоде, следовавшем за утомлением, наблюдалась достоверная корреляция между PCr и pH, что говорит об их тесной линейной зависимости [69]. Почти все исследования с ^{31}P -спектроскопией демонстрировали снижение уровня PCr и pH линейно вместе с мышечной усталостью [48]. Такая же линейная зависимость наблюдается и в исследованиях динамики PCr и внутриклеточной pH ($R=0,95$) по мере падения силы сокращения [13, 67, 68]. Внутриклеточная pH, как было показано, линейно зависимо снижается вместе с максимальными произвольными сокращениями [70]. Экспериментальное снижение внутриклеточной pH, как стало известно, значительно ускоряет проявление утомления и снижение тетанического сокращения [48, 86, 99]. Существует предположение, что внутриклеточный ацидоз, вызванный дефицитом кислорода, тормозит гликолитический фермент фосфофруктокиназу, что ограничивает использование углеводов как важного энергетического пула [101]. Эти данные находят подтверждение и в других работах [21, 44, 87]. Таким образом, на основе этих данных можно сделать предположение, что снижение PO_2 и pH реально вызывает метаболические изменения [63].

Однако утомление не может быть вызвано только снижением pH [48]. На основе экспериментов с длительным наблюдением динамики утомления некоторые авторы указывают на отсутствие зависимости внутриклеточной pH от силы сокращения и концентрации макроэргов [60]. Это подтверждается и другими наблюдениями, авторы которых указывают на малую роль pH в падении мышечного сокращения [46]. Эти динамические наблюдения показывают, что pH снижается только на 0,1 и затем может не меняться. Показано восстановление pH после начального падения, обусловленного ацидозом, до некоторого плато или устойчивого состояния, что наблюдается еще до начала проявлений утомления. Важно то, что ацидоз возникает только в первые минуты нагрузки, а затем возвращается к исходному уровню на плато независимо от частоты стимуляции мышцы [60]. Существует мнение, что ацидоз в первые минуты нагрузки вообще возникает из-за запаздывания адаптации кровотока, и степень его проявления зависит только от метаболического типа волокна [64]. Тем не менее оказывается, что pH, неорганический фосфат и PCr могут иметь комплексную взаимосвязанную роль в развитии утомления. Обеспечивающий энергетический обмен цикл «фосфокреатин-аденозинтрифосфат» в виде формулы $H^+ + PCr + ADP \rightleftharpoons Crg + ATP$ находится в зависимости от pH среды. Снижение pH смещает равновесие этой реакции вправо [44, 87]. Принимая это во внимание, E. Le Rumeur et al. считают, что изменение каждого из этих компонентов в отдельности не в состоянии воспроизвести тот уровень утомления, который наблюдается при нагрузке [59]. Однако это далеко не так. На основе концепции энергетического обеспечения мышечного сокращения, которая получила название «creatin shuttle» [14, 15], некоторые авторы имеют экспериментальные подтверждения, что снижение концентрации PCr, участвующего в передаче фосфорного ангидрида на миофибриллярный аппарат клетки, может вызывать падение силы сокращения [103, 104]. Кроме этого было продемонстрировано, что концентрация ATP при утомлении может вообще поддерживаться на исходном уровне, тогда как PCr достоверно снижается [99]. Безусловно, чрезмерная нагрузка вызывает истощение до 60 % ATP и 90 % PCr [44, 87], однако снижение сократительной способности мышцы может происходить и без изменения кон-

центрации АТФ [42]. В ряде других исследований также была подтверждена независимость уровня АТФ от наблюдающегося падения силы и числа периодов сокращения при стимуляции [13, 31]. Продемонстрировано также, что ригор миофибрилл, развивающийся, как считалось ранее, от дефицита АТФ, может быть устранен при добавлении в клеточную среду РСг, даже если при этом в клетке полностью отсутствует АТФ [104]. Кроме этого продемонстрировано сохранение низкой концентрации АТФ при восстановлении сократительной способности мышцы [75].

Однако некоторые данные показывают, что само снижение макроэргов, вероятно, может не влиять на функцию и силу сокращения. Было доказано, что в случае снижения РСг и АТФ мышца в состоянии демонстрировать вполне нормальную функцию, то есть при искусственном снижении макроэргов в мышечной клетке, несмотря на то, что РСг падает до 10 %, мышечная сила снижается лишь на 45 % [46]. В других случаях продемонстрировано лишь 27 и 36 % падения для АТФ и РСг соответственно на фоне утомления после электрической стимуляции в условиях нагрузочного дыхания и гипоксии диафрагмы [82]. В случае же ингибирования тканевого дыхания на уровне митохондрий наблюдается одновременно: снижение РСг, АТФ и силы сокращения, причем РСг падал сильнее, нежели АТФ, что хорошо сочетается с другими данными [99]; и увеличение неорганического фосфора и АДФ. Явного проявления ацидоза при этом не наблюдалось. Только при устранении внутриклеточных РСг и АТФ полностью путем связывания фосфатной группы наблюдалось падение рН вниз, значительное увеличение неорганического фосфата, при этом наблюдалось прекращение полностью сокращения и начинал расти конечный тонус расслабления, который до этого пребывал в неизменности, что указывает на развитие контрактуры [46].

На основе наблюдений, во время которых было замечено, что при электрической стимуляции, то есть без изменения ионного мембранного баланса, при развитии утомления наблюдается корреляция между РСг и силой сокращения по типу обратной пропорциональности, когда РСг снижается почти до нулевых значений, но затем на фоне падения механической работы мышцы следует довольно быстрое восстановление уровней АТФ, РСг и рН до некоторого плато или устойчивого состояния, близкого к исходному, хотя и без восстановления сократительной способности мышцы, некоторые авторы считают, что транспорт РСг внутри клетки вообще не ответственен за поддержание уровня сокращения [13, 60].

Более того, установлено, что степень восстановления РСг оказывается прямо пропорциональна уровню утомления. Восстановление РСг в процессе нагрузки показано и в других исследованиях [60]. Существует мнение, что это происходит в результате различной функции разных типов волокон [33, 60].

При анализе полученных данных был сделан вывод, что утомление поддерживается механизмом, который не зависит от энергетического состояния мышечной клетки, и оно происходит благодаря ионному дисбалансу клеточной мембраны, что находит свое отражение в инактивации волокон в ответ на стимуляцию [86]. Последний тезис, безусловно, является верным предположением, хотя и не содержит полного объяснения процесса. Если же предположить действительно отсутствие влияния РСг на силу сокращения, в этом случае, как указывает Е. Le Rumeur, ссылаясь на J. Hoerter и других авторов [46, 94], то вся концепция «creatine shuttle» оказывается неверной.

Это противоречие разрешается, на наш взгляд, довольно просто и указанные данные скорее подтверждают, нежели опровергают вышеуказанные утверждения о значимости макроэргов в обеспечении мышечного сокращения. Причина кроется в недооценке значения параметров электрической стимуляции, поскольку концентрация РСг зависит от типа и особенностей воздействия [31]. Как оказалось, на динамику макроэргов при стимуляционном утомлении оказывают влияние частота стимуляции и длительность релаксации после одиночного сокращения, то есть чем выше частота стимуляции, тем восстановление энергетических компонентов клетки полнее, однако при этом уровень падения компонентов также пропорционален частоте стимуляции [86]. Конечно, разумно было бы предположить, что включаются известные компенсаторные механизмы, например, передаточное утомление [1, 2], которое предотвра-

щает худшее метаболическое утомление. Тем не менее авторы настаивают на том, что это происходит не из-за нарушения нервно-мышечной передачи, так как аналогичные данные можно получить и при прямой стимуляции мышцы [60].

Анализируя эти противоречивые данные графически и получая зависимость изменений параметров от частоты стимуляции, видно, что чем выше частота стимуляции, тем ближе уровень плато концентрации РСг к исходному состоянию, однако на определенной частоте стимуляции наблюдается «провал». Уровень отклика амплитуды силы сокращения носит несколько иной характер: чем выше частота стимуляции, тем сильнее падение амплитуды. Известно, что величина силы сокращения мышечного волокна зависит от ферментативной активности креатинкиназы, которая находится в едином комплексе креатинкиназа — АТФ — миозин. Концентрация РСг в клетке в свою очередь поддерживается уровнем тканевого дыхания и его утилизацией в миофибриллах за счет указанного комплекса. По-видимому, электрическая стимуляция вызывает активный распад комплекса креатинкиназа — АТФ — миозин, тогда как скорость реакции по восстановлению АТФ оказывается недостаточной. Фосфокреатин в этом случае используется не эффективно, перестает расходоваться, и его концентрация накапливается, что видно из результатов, тогда как сила сокращения соответственно падает. В пользу такой точки зрения говорят результаты NMR исследований на мышце *in vitro* о том, что неорганический фосфат (кислый буфер H_2PO_4) способен напрямую ингибировать актомиозиновую формацию миофибриллы [25]. Как видно из результатов многочисленных исследований, увеличение неорганического фосфата есть неотъемлемое звено цепи развития утомления в мышце [13, 27, 48, 59, 60]. Информация о том, что при этом возрастает утилизация АТФ, на наш взгляд, лишь подтверждает это предположение, поскольку в исследованиях, которые будто бы указывают на незначительную роль макроэргов в обеспечении сокращения, при оценке динамики АТФ не делалось разграничений на миофибрилярную и цитоплазматическую АТФ, а оценивалась концентрация целиком [13]. Кроме того, как подтверждается в других работах, уровень РСг, необходимый для переноса энергии, все же сохранялся в их исследованиях в необходимой величине [46, 52, 94]. В ряде исследований была подтверждена независимость уровня АТФ от наблюдающегося падения силы и числа периодов сокращения при стимуляции, так как в этом случае важна длительность периода сокращения относительно релаксации [13, 31]. Таким образом, есть все основания предположить, что именно против процесса деградации комплекса креатинкиназа — миозин — АТФ *in vivo* направлены предохранительные механизмы центрального и передаточного утомления.

Вполне естественно, что в условиях энергетического дефицита нарушается электрическая активность клетки, связанная с функцией ионных насосов. Смещение электромиографического спектра в сторону низких частот при утомлении объясняется не столько снижением внутриклеточной рН вследствие накопления молочной кислоты, сколько изменениями в Na^+ и K^+ распределении [53, 95]. Кроме того, только увеличение внеклеточного K^+ способно редуцировать возбудимость множества мышечных волокон [53]. Важная роль ионного баланса в обеспечении мышечного сокращения была показана в экспериментах, когда выведение из клетки ионов кальция обуславливало падение сократительной способности до нулевых значений [16, 105]. Возможно, что при утомлении вследствие нарушений метаболизма энергетике ионных насосов не происходит адекватная реабсорбция ионов кальция в саркоплазматический ретикулум миоцита. Было показано, что при утомлении может быть замедление Ca^{2+} -транспорта и прогрессивное уменьшение Ca^{2+} -транзиентов, что происходит из-за ограничения потребления кальция саркоплазматическим ретикулумом и/или увеличения сродства с кальцийсвязующими протеинами [16]. Логическим следствием этого будет увеличение клеточной концентрации кальция [74]. Это проявляется в виде развития мышечной контрактуры, снижения кальциевого тока в Т-трубочках и снижения силы сокращения. Правда, некоторые исследования указывают на то, что в условиях гипоксии электрическая активность и Ca -поток могут не меняться, тогда как сократительная сила снижается [103]. Здесь возможно рас-

хождение данных из-за различных условий экспериментов. Тем не менее, согласно концепции «creatine shuttle» сначала меняется концентрация PCr, а лишь затем функция кальциевых насосов. Причина этого, как уже было сказано, заключается в энергетическом дефиците, то есть снижении концентрации внутриклеточных PCr и АТФ влечет за собой нарушение функции энергозависимых ионных насосов сарколеммы и ретикула. Функция же саркоплазматического ретикула может быть изменена даже малыми изменениями свободной АТФ [25].

Все вышеуказанные изменения проявляются в изменении скорости релаксации мышцы [25, 27, 28, 45]. Распад комплексов креатинкиназы — АТФ — миозин также влечет за собой увеличение тонуса расслабления мышцы, что косвенно подтверждает предположение, высказанное выше, о важности этого звена мышечного сокращения [36]. Помимо этого волокна разных типов, которые составляют диафрагму, имеют разные скорости расходования и восстановления энергетического материала. Результаты, полученные Р. Tesch et al. при прямой биопсии мышцы, показали кроме различия концентраций таких энергетических компонентов, как АТФ, PCr и Cr (креатин), у различных типов мышц, существенную разницу динамики падения концентрации PCr после нагрузки в зависимости от типа мышечного волокна. Так, у «быстрых» волокон гликолитического типа исходная концентрация PCr, будучи большей, чем у «медленных» волокон, снижается значительно быстрее и больше после нагрузки. Восстановление же концентрации клеточного PCr у «быстрых» волокон протекает значительно медленнее [100]. В условиях гипоксии снижение PCr достигает только 50 %, зато наблюдается значительное падение гликогена (70 %) против стабильного уровня у скелетных мышц [63]. Картина такова, что диафрагма, благодаря преобладанию в ней гликолитических волокон, расходует в основном гликоген, тогда как скелетные мышцы — в основном глюкозу. Возможно, благодаря именно этой особенности, в скелетных мышцах восстановление PCr происходит быстро, за 4 минуты [43], тогда как на восстановление в диафрагме уходит до 1 часа [63]. Считается, что низкая скорость восстановления макроэргов получается из-за сниженного общего аденин-нуклеотидного пула (TAN) [41, 81], что достаточно очевидно, так как увеличение концентрации свободных АДФ и АМФ, которые преобладают при ишемии, активизирует пути их деградации [34], в то время как утилизация АТФ по мере падения силы сокращения возрастает [13]. Вероятнее всего, атрофия «быстрых» гликолитических волокон диафрагмы, которая наблюдается при длительно протекающем утомлении [29, 98], происходит ввиду влияния указанных факторов, поскольку короткий период релаксации диафрагмы оказывается недостаточным для адекватного энергетического восстановления.

Говоря о негативной роли утомления диафрагмы при obstructивных заболеваниях, следовало бы упомянуть его положительные стороны, когда оно присутствует лишь кратковременно. Как правило, допороговый уровень нагрузки, самое главное отличие которого от утомления состоит в том, что мышечный кровоток при тренировке остается неизменным [88], оказывает тренирующее значение, что очень важно для профилактики негативных изменений со стороны респираторной мускулатуры при дыхательной недостаточности. Было показано, что мышцы после тренировки демонстрируют увеличение митохондриальной плотности и активности оксидативных энзимов фосфорилирования [23]. Соотношение P_i/PCr , которое дает величину окислительного индекса, поскольку коррелирует с АТФ и отражает гидролиз АТФ [13], после тренировки значительно уменьшается при испытании на тех же уровнях нагрузки, что и исходно. Благодаря допороговым уровням нагрузки, возрастает также выносливость мышц на 63 % [71], увеличиваются оксидативная емкость и АТФ-продуктивная емкость, которые являются детерминантами выносливости [88].

Об используемой терапии

Очевидно, что поиски необходимой терапии для больных с хроническими obstructивными заболеваниями легких, у кото-

рых наблюдается синдром утомления респираторной мускулатуры, должны быть направлены на снижение нагрузки дыхания, вызванной бронхиальной обструкцией и эмфиземой легких, а также на увеличение сократимости респираторных мышц. В настоящее время эти проблемы решаются назначением гормональной терапии и препаратов метилксантинового ряда, которые получили широкое распространение благодаря хорошим клиническим эффектам, однако такая терапия имеет некоторые недостатки.

Положительный эффект теофиллина на сократительную способность поперечнополосатой мускулатуры, как считается, связан с увеличением уровня внутриклеточного кальция [4, 5, 55, 80]. Это находит подтверждение в том, что препараты-антагонисты кальция полностью ингибируют положительный эффект теофиллина [6] и даже могут угнетать генерацию мышечного сокращения [97]. Кроме того считается, что теофиллин мобилизует саркоплазматический ретикулум и увеличивает уровень внутриклеточного cАМФ [55]. Однако пороговая концентрация теофиллина, вызывающая достоверное изменение кальциевого тока, оказывается много выше максимальной терапевтической дозы [80], тогда как положительный эффект может наблюдаться при дозах значительно более низких, нежели терапевтические [5]. Таким образом, принимая во внимание, что применение препаратов теофиллина оказывает все же удовлетворительный эффект на респираторную мускулатуру, следует все-таки заметить, что механизмы действия метилксантинов остаются предметом дальнейших исследований. Неясность в этом вопросе, однако, порождает сомнения в реальности эффекта теофиллина на респираторную мускулатуру и вынуждает искать ошибки в построении планов исследований по оценке его действия [73]. Невыясненность механизмов действия теофиллина повышает риск возникновения неожиданных негативных явлений при комплексной терапии, а также ограничивает поиск компонентов, потенцирующих действие теофиллина на респираторную мускулатуру.

С другой стороны, наиболее часто используемые в пульмонологии методы лечения ставят совсем неожиданные проблемы. Известно, что традиционно применяемая при хронических obstructивных заболеваниях легких гормональная терапия вызывает мышечную миопатию скелетной мускулатуры [30, 79]. Действительно, длительное применение гормонов достоверно снижает мышечную массу [72], причем в отношении к общей массе тела падение массы диафрагмальной мышцы оказывается доминирующим, хотя морфологических изменений при этом не выявлено [90]. Замечено также, что высокие дозы даже при кратковременном назначении достоверно снижают мышечную массу, преимущественно диафрагмы [90]. Это объясняется тем, что диафрагма преимущественно состоит из «быстрых» волокон, которые более чувствительны к гормональным воздействиям, нежели «медленные» [54]. Гормональное воздействие усиливает мышечный энергетический катаболизм [38], что в условиях высокой нагрузки может являться причиной быстрой энергетической деградации «быстрых» волокон и их последующей атрофии, хотя это может быть не так, поскольку морфология мышц в экспериментальных наблюдениях остается без изменений, а поперечное сечение снижается только у скелетных мышц [90]. И хотя при этом не было обнаружено увеличения утомляемости респираторной мускулатуры, но гормональная терапия обнаруживает снижение максимального изометрического сокращения и мышечной выносливости в зависимости от длительности применения гормона [30, 72, 90, 107]. Подобные побочные эффекты гормональной терапии, несомненно, увеличивают риск ухудшения состояния пациентов и прогрессирования дыхательной недостаточности, что определяет дальнейшие задачи исследований в этой области.

В заключение следует сказать, что хотя мы не ставили перед собой задачу создать всеобъемлющую концепцию мышечного утомления, поскольку допустимо множество мнений на этот счет, но приведенные выше данные позволяют построить следующую схему: 1) источник утомления — чрезмерная работа; 2) повышение работы изменяет внутримышечный кровоток и потребление кислорода; 3) клеточные изменения и изменение клеточных структур. Последнее звено подразделяется на: а) истощение макроэргов и повреждения по типу ишемии; б) структурные изменения в миофибриллах за счет снижения

свободного пула PCr, необходимого для поддержания комплексов АТФ — миозин путем передачи последним фосфорного ангидрида; в) невозможность восстановления миофибрилл в связи с тем, что не образуются новые связи АТФ — миозин, стабилизирующие структуру миофибриллярной нити; г) нарушение ионного обмена из-за дефицита PCr.

ЛИТЕРАТУРА

- Aldrich T. K. Central fatigue of the rabbit diaphragm // *Lung*.— 1988.— Vol. 166, N 4.— P. 233—243.
- Aldrich T. K. Transmission fatigue of the rabbit diaphragm // *Resp. Physiol.*— 1987.— Vol. 69, N 3.— P. 307—309.
- Asano T., Shigenobu K., Kasuya Y. Effect of hypoxia and reoxygenation of tissue ATP level and electrical and mechanical function of isolated guinea pig ventricular muscles // *J. Pharmacol. — Bio — Dyn.*— 1984.— Vol. 7, N 1.— P. 63—66.
- Aubier M. Effect of the theophylline of diaphragmatic function // *Chest*.— 1987.— Vol. 92, N 1.— Suppl.— P. 275—315.
- Aubier M., Roussos C. Effect of theophylline on respiratory muscle function // *Ibid.*— 1985.— Vol. 88, Suppl.— P. 915—975.
- Aubier M., Viñes N., Figuet J. Effect of hypocalemia on diaphragmatic strength generation // *J. appl. Physiol.*— 1985.— Vol. 58, N 5.— P. 2054—2061.
- Barclay J. K. A delivery-independent blood flow effect on skeletal muscle fatigue // *Ibid.*— 1986.— Vol. 61, N 3.— P. 1084—1090.
- Barcroft H. Circulation in skeletal muscle // *Handbook of Physiology*. Sect 2. Circulation.— Washington, 1963.— Vol. 11.— P. 1353—1385.
- Bark H., Scharf S. M. Diaphragmatic blood flow in the dog // *J. appl. Physiol.*— 1986.— Vol. 60, N 1.— P. 554—561.
- Bark H., Supinski G. S., Bundy R. J., Kelsen S. Effect of hypoxia on diaphragm blood flow // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1988.— Vol. 138, N 6.— P. 1535—1541.
- Bellemare F., Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue // *J. appl. Physiol.*— 1982.— Vol. 53, N 5.— P. 1196—1206.
- Bellemare F., Wight D., Lavigne C. M., Grassino A. Effect of tension and timing contraction on blood flow of the diaphragm // *Ibid.*— 1983.— Vol. 54, N 5.— P. 1597—1606.
- Bergstrom M., Hultman E. Energy cost and fatigue during intermittent electrical stimulation of human skeletal muscle // *Ibid.*— 1988.— Vol. 65, N 4.— P. 1500—1505.
- Bessman S. P. The creatine phosphate energy shuttle: the molecular asymmetry of a "pool" // *Analyt. Biochem.*— 1987.— Vol. 161, N 2.— P. 519—523.
- Bessman S. P. The creatine-creatine phosphate energy shuttle // *Ann. Rev. Biochem.*— 1985.— Vol. 54.— P. 831—862.
- Blinks J. R., Rudel R., Taylor S. R. Calcium Transients in isolated amphibian skeletal muscle fibers: detection with acquirin // *J. Physiol. (Lond.)*— 1978.— Vol. 277.— P. 291—323.
- Braun N. M. T., Arora S. N., Rochester D. F. Force-length relationship of the normal human diaphragm // *J. appl. Physiol.*— 1982.— Vol. 53, N 1.— P. 405—412.
- Broberg S., Kent S. Adenine nucleotide degradation in human skeletal muscle during prolonged exercise // *Ibid.*— 1989.— Vol. 67, N 1.— P. 116—122.
- Buchler B., Magder S., Katsardis H. et al. Effect of pleural pressure and abdominal pressure on diaphragmatic blood flow // *Ibid.*— 1985.— Vol. 58, N 3.— P. 691—697.
- Campbell E., Agostoni E., Newson D. J. // *The Respiratory Muscles: Mechanics and Neurological Control*.— 2nd Ed.— London: Lloyd-Luke, 1970.— P. 145—160.
- Chance B. S., Eleff S., Leigh J. S. et al. Mitochondrial regulation of phosphocreatine / inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: a gated ³¹P-NMR study // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*.— 1982.— Vol. 79.— P. 6714—6718.
- Clanton T. L., Dixon G. F., Drake J., Gadek J. E. Effect of breathing pattern on inspiratory muscle endurance in humans // *J. appl. Physiol.*— 1985.— Vol. 59, N 6.— P. 1834—1841.
- Constable S. H., Favier R. J., McLane J. A. Energy metabolism in contraction rat skeletal muscle: adaptation to exercise training // *Amer. J. Physiol.*— 1987.— Vol. 253.— P. C316—C322.
- Dawson M. J., Gadian D. G., Wilkie D. R. Mechanical relaxation rate and metabolism studied in fatiguing muscle by phosphorus magnetic resonance // *J. Physiol. (Lond.)*— 1980.— Vol. 299.— P. 465—484.
- Dawson M. J., Smith S., Wilkie D. R. The H₂PO₄ — may determine cross-bridge cycling rate and force production in living fatiguing muscle // *Biophys. J.*— 1986.— Vol. 49.— P. 268.
- Diana J. N., Laughlin M. H. Effect of ischemia on capillary pressure and equivalent pore radius in capillaries of the isolated dog hindlimb // *Circulat. Res.*— 1974.— Vol. 35.— P. 77—101.
- Edwards R. H. T., Hill D. K., Jones J. A. Metabolic change associated with the slowing of relaxation of fatigued mouse muscle // *J. Physiol. (Lond.)*— 1975.— Vol. 252.— P. 281—301.
- Esan S. A., Bellemare F., Grassino A. Changes in relaxation rate with diaphragmatic fatigue in humans // *J. appl. Physiol.*— 1983.— Vol. 54, N 5.— P. 1353—1360.
- Farkas G. A., Roussos C. Diaphragmatic alterations in sedentary and exercised emphysematous hamsters // *Chest*.— 1984.— Vol. 84, N 6.— Suppl.— P. 55S.
- Ferguson G. T., Irvin C. G., Cherniak R. M. Effect of corticosteroids on diaphragm function and biochemistry in the rabbit // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1990.— Vol. 141.— N 1.— P. 156—163.
- Fitts R. H., Holloszy J. O. Effect of fatigue and recovery on contractile properties of frog muscle // *J. appl. Physiol.*— 1978.— Vol. 45, N 3.— P. 899—902.
- Friden J., Sfakianos P. N., Hargens A. P., Akeson W. H. Residual muscular swelling after repetitive eccentric contractions // *J. orthoped. Res.*— 1988.— Vol. 6.— P. 493—498.
- Gardner P. F., Olha A. E. Contractile and EMG characteristics of rat plantaris motor unit types during fatigue in situ // *J. Physiol. (Lond.)*— 1987.— Vol. 385.— P. 13—34.
- Geisbuhler T., Altschuld R. A., Trewyn R. W. et al. Adenine nucleotide metabolism and compartmentalisation in isolated heart cells // *Circulat. Res.*— 1984.— Vol. 53.— P. 536—547.
- Geller S. A. Extreme exertion rhabdomyolysis // *Hum. Path.*— 1973.— Vol. 4.— P. 241—250.
- Gendvilene V., Jurevicius J., Kudzmaitile R., Janushkevicius Z. The effect of phosphocreatine and glucose on contractile force and development of contracture of guinea pig's heart in hypoxia // *Phosphocreatine* / Ed. V. A. Saks, Y. G. Bobkov.— Torino: Minerva medica, 1987.— P. 169—176.
- Gertz I., Hendensterna G., Hellers G., Wharen J. Muscle metabolism in patients with COPD and acute respiratory failure // *Clin. Sci.*— 1977.— Vol. 52.— P. 395—400.
- Goldberg A., Goldspink D. Influence of food deprivation in various mammalian tissues // *Amer. J. Physiol.*— 1975.— Vol. 288.— P. 310—317.
- Grassino A., Bellemare F., Laporta D. Diaphragmatic fatigue and the strategy of breathing in COPD // *Chest*.— 1984.— Vol. 85, N 6.— Suppl.— P. 51S—54S.
- Gray S. D., Carlsson E., Staub N. C. Site of increased vascular resistance during isometric muscular contraction // *Amer. J. Physiol.*— 1967.— Vol. 213.— P. 683—689.
- Green H. J., Thomson J. A., Houston M. E. Supramaximal exercise following training induced hypervolemia // *J. appl. Physiol.*— 1987.— Vol. 62, N 6.— P. 1954—1961.
- Gudbjarnason S., Mathes P., Ravens K. G. Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in muscle // *J. molec. cell. Cardiol.*— 1970.— Vol. 1.— P. 325—339.
- Harris R. C., Edwards R. H. T., Hultman E. The time course of PCr resynthesis during recovery of the m. quadriceps

- femoris in man // *Phluger's Arch.*— 1976.— Bd 367.— S. 137—142.
44. *Harris R. C., Sahlin K., Hultman E.* Phosphagen and lactate contents of m. quadriceps femoris of man after exercise // *J. appl. Physiol.*— 1977.— Vol. 43, N 2.— P. 852—857.
 45. *Herve Ph., Lecarpentier Y., Brenot F.* Relaxation of the diaphragm muscles: influence of ryanodin and fatigue // *Ibid.*— 1988.— Vol. 65, N 5.— P. 1950—1956.
 46. *Hoerter J. A., Laner C., Vassort G., Gueron M.* Sustained function of normoxic hearts depleted in ATP and PCr: A ³¹P—NMR study // *Amer. J. Physiol.*— 1988.— Vol. 255.— P. C192—C201.
 47. *Hoppeler H.* Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscles // *Int. J. Sports Med.*— 1986.— Vol. 7.— P. 187—204.
 48. *Hultman E., Del Canale S., Sjohlm H.* Effect of induced metabolic acidosis on intracellular pH, buffer capacity, and contraction force of human skeletal muscle // *J. clin. Invest.*— 1985.— Vol. 69.— P. 505—510.
 49. *Humphrey P. W., Lind A. P.* The blood flow through active and inactive muscles of forearm sustained handgrip contractions // *J. Physiol. (Lond.)*— 1963.— Vol. 166.— P. 120—135.
 50. *Hussain S. N. A., Roussos C., Megder S.* Autoregulation of diaphragmatic blood flow in dogs // *J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 64, N 1.— P. 329—336.
 51. *Hussain S. N. A., Roussos C., Magder S.* Effect of tension, duty cycle and arterial pressure on diaphragmatic blood flow in dogs // *Ibid.*— 1989.— Vol. 66, N 2.— P. 968—976.
 52. *Jacobus W. E.* Respiratory control and the integration of heart high energy phosphate metabolism by mitochondrial CK // *Ann. Rev. Physiol.*— 1985.— Vol. 47.— P. 707—725.
 53. *Juel C.* Muscle action potential propagation velocity changes during activity // *Muscle Nerve.*— 1988.— Vol. 11.— P. 714—719.
 54. *Kelly F. J., Soldspink D. F.* The differing responses of four muscle types to dexamethasone treatment in the rat // *Biochem. J.*— 1982.— Vol. 208.— P. 147—151.
 55. *Kentera D., Varagic V.* The effects of cyclic N-2-O-dibutyladenosine 3'-5'-monophosphate, adrenaline and aminaphylline on the isometric contractility of the isolated hemidiaphragm // *Brit. J. Pharmacol.*— 1975.— Vol. 54.— P. 375—381.
 56. *Kim M. J., Druz W. S., Danon J. et al.* Mechanics of the canine diaphragm // *J. appl. Physiol.*— 1976.— Vol. 41, N 1.— P. 369—382.
 57. *Korthuis R. J., Granger D. N., Townsley M. I., Taylor A. E.* The role of oxygen-derived free radicals in muscle microvascular permeability // *Circulat. Res.*— 1985.— Vol. 57.— P. 599—609.
 58. *Kuipers H., Drukker J., Frederic P. M. et al.* Muscle degeneration after exercise in rats // *Int. J. Sports Med.*— 1983.— Vol. 4.— P. 45—51.
 59. *Le Rumeur E., Le Movec L., Chagneau E. et al.* Phosphocreatine and pH recovery without restoration of mechanical function during prolonged activity of rat gastrocnemius muscle: an in vivo ³¹P—NMR study // *Arch. int. Physiol. Biochim.*— 1989.— Vol. 97, N 1.— P. 381—388.
 60. *Le Rumeur E., Le Moyec L., Toulouse P. et al.* Muscle fatigue unrelated to phosphocreatine and pH: an "in vivo" ³¹P—NMR spectroscopy study // *Muscle Nerve.*— 1990.— Vol. 13.— P. 438—444.
 61. *Leith D. E., Bradley M. R.* Ventilatory muscle strength and endurance training // *J. appl. Physiol.*— 1976.— Vol. 41, N 2.— P. 508—516.
 62. *Lind A. R., Mc Nicol G. W.* Cardiovascular responses to holding and carrying weights by hand and by shoulder harness // *Ibid.*— 1968.— Vol. 25, N 1.— P. 261—267.
 63. *Lockhat D., Roussos C., Janurol D.* Metabolic changes in the loaded hypoperfused and failing diaphragm // *Ibid.*— 1988.— Vol. 65, N 4.— P. 1563—1671.
 64. *Mackie B. G., Terjung R. L.* Blood flow to different skeletal muscle fiber types during contraction // *Amer. J. Physiol.*— 1983.— Vol. 245.— P. H265—H275.
 65. *Makitie J., Teravainen H.* Ultrastructure of striated muscle of the rat after temporary ischemia // *Acta neuropath.*— 1977.— Vol. 37.— P. 237—245.
 66. *Marshall R.* Relationships between stimulus and work of breathing at different lung volumes // *J. appl. Physiol.*— 1962.— Vol. 17, N 3.— P. 917—921.
 67. *Mekhfi H., Ventura-Clapier R.* Dependence upon high energy phosphates of the effects of inorganic phosphate on contractile properties in chemically skinned rat cardiac fibers // *Phluger's Arch.*— 1988.— Bd 411.— S. 375—378.
 68. *Metzger J. M., Fitts R. H.* Fatigue from low and high-frequency muscle stimulation: contractile and biochemical alteration // *J. appl. Physiol.*— 1987.— Vol. 62, N 5.— P. 2075—2085.
 69. *Metzger J. M., Fitts R. H.* Role of intracellular pH in muscle fatigue // *Ibid.*— N 4.— P. 1392—1397.
 70. *Miller R. G., Boska M. D., Moussavi R. S. et al.* ³¹P—NMR magnetic resonance studies of high energy phosphates and pH in human muscle fatigue // *J. clin. Invest.*— 1988.— Vol. 81, N 4.— P. 1190—1196.
 71. *Minotti J. R., Johnson E. C., Hudson T. L.* Training-induced skeletal muscle adaptations are independent of systemic adaptations // *J. appl. Physiol.*— 1990.— Vol. 68, N 1.— P. 289—294.
 72. *Moore B. J., Miller M. J., Feldman H. A., Reid H. B.* Diaphragm atrophy and weakness in cortisone-treated rats // *Ibid.*— 1989.— Vol. 67, N 6.— P. 2420—2426.
 73. *Moxham J.* Aminophylline and respiratory muscles: an alternative view // *Clin. Chest. Med.*— 1988.— Vol. 9.— P. 325—336.
 74. *Nayler W. G., Poole-Wilson P. A., Williams A.* Hypoxia and calcium // *J. molec. cell. Cardiol.*— 1979.— Vol. 11.— P. 683—706.
 75. *Neely J. R., Grottyhann L. W.* Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused hearts // *Circulat. Res.*— 1984.— Vol. 55.— P. 816—824.
 76. *Peeze Binkhorst F., Kuipers H., Heyman J., Frederik P. M.* Exercise-induced focal skeletal muscle fiber degeneration and capillary morphology // *J. appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66, N 6.— P. 2865—2867.
 77. *Peeze Binkhorst F., Slaaf D. W., Kuipers H., Tangelder G.-J.* Exercise-induced swelling of rat soleus muscle: its relationship with intramuscular pressure // *Ibid.*— 1990.— Vol. 69, N 1.— P. 67—73.
 78. *Pengelly L. D.* Mechanical properties of the diaphragm and their application to a mathematical model // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1979.— Vol. 119, N 2/2.— P. 33—36.
 79. *Picado C., Fiz J. A., Monserrat J. M., Grau J. M.* Respiratory and skeletal muscle function in steroid-dependent bronchial asthma // *Ibid.*— 1990.— Vol. 141, N 1.— P. 13—20.
 80. *Rall T. W.* Central nervous system stimulants: The Xantines // *The Pharmacological Basis of Therapeutics* / Ed. A. S. Goodman, A. Gilman.— New York: Macmillan, 1980.— P. 592—607.
 81. *Robertson C. H., Foster G. H., Johnson R. L.* The relationship of respiratory failure to the O₂ consumption, lactate production by, and distribution of blood flow among respiratory muscles // *J. clin. Invest.*— 1977.— Vol. 59, N 1.— P. 31—42.
 82. *Rochester D. F., Arora N. S., Goldberg S. K.* Effect of oxygen on diaphragmal phosphagen depletion in a canine model of acute respiratory failure // *Clin. Res.*— 1980.— Vol. 28.— P. 431A.
 83. *Rochester D. F., Bettini G.* Diaphragmatic blood flow and expenditure in the dog. Effects of inspiratory airflow resistance and hypercapnia // *J. clin. Invest.*— 1976.— Vol. 57, N 2.— P. 661—672.
 84. *Rochester D. F., Braun N. M. T., Arora N. S.* Respiratory muscle strength in COPO // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1978.— Vol. 117, N 1.— P. 151—154.
 85. *Roussos C. S., Macklem P. T.* Diaphragmatic fatigue in man // *J. appl. Physiol.*— 1977.— Vol. 43, N 1.— P. 189—197.
 86. *Sahlin K., Edstrom L., Sjoholm H.* Fatigue and phosphocrea-

- tine depletion during carbon dioxide-induced acidosis in rat muscle // *Amer. J. Physiol.*— 1983.— Vol. 245.— P. C15—C20.
87. *Sahlin K., Harris R. C., Nyland B., Hultman E.* Lactate content and pH in human samples obtained after dynamic exercise // *Phlүger's Arch.*— 1976.— Bd 367.— S. 143—149.
 88. *Sahlin B., Nazar K., Costill D. L.* The nature of the training response: peripheral and central adaptations to one-legged exercise // *Acta physiol. scand.*— 1976.— Vol. 96.— P. 289—305.
 89. *Sanderson R. A., Foley R. K., McIvor G. W. D., Kirkaldy W. H.* Histological response on skeletal muscle to ischemia // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 1975.— Vol. 113.— P. 27—35.
 90. *Sasson L., Tarasiuk A., Heimer A., Bark H.* Effect of dexamethasone on diaphragmatic and soleus muscle morphology and fatigability // *Resp. Physiol.*— 1991.— Vol. 85, N 1.— P. 15—28.
 91. *Schnader C., Juan G., Howell S.* et al. Arterial CO₂ partial pressure affects diaphragmatic function // *J. appl. Physiol.*— 1985.— Vol. 58, N 2.— P. 823—829.
 92. *Seow C. Y., Stephens N. L.* Fatigue of mouse diaphragm muscle in isometric and isotonic contractions // *Ibid.*— 1988.— Vol. 64, N 6.— P. 2388—2393.
 93. *Shepherd J. T.* Circulation in skeletal muscle // *Handbook of physiology. Sect 2. The Cardiovascular System.*— Bethesda, 1983.— P. 310—370.
 94. *Shoubridge E. A., Radda G. K.* A Gated ³¹P-NMR study of tetanic contraction in rat muscle depleted of phosphocreatine // *Amer. J. Physiol.*— 1987.— Vol. 252.— P. C532—C542.
 95. *Sjogaard G., Adams R. P., Sahlin B.* Water and ion shifts in skeletal muscle of humans with intense dynamic knee extension // *Ibid.*— 1985.— Vol. 248, N 2/2.— P. R190—R196.
 96. *Supinsky G. S., Bark H., Guanciale A., Kelsen S. G.* Effect of alteration in muscle fiber length on diaphragmatic blood flow // *J. appl. Physiol.*— 1986.— Vol. 60, N 5.— P. 1789—1796.
 97. *Suzuki S., Numata H., Sano F., Yoshike J.* Effects and mechanism of fenoterol on fatigued canine diaphragm // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1988.— Vol. 137, N 5.— P. 1048—1054.
 98. *Tamacki J.* Effect of elastase-induced emphysema on properties of diaphragm // *Respiration.*— 1988.— Vol. 54, N 1.— P. 16—23.
 99. *Taylor D. J., Styles P., Matthews P. M.* et al. Energetics of human muscles: exercise induced ATP depletion // *Magn. Reson. Med.*— 1986.— Vol. 3.— P. 44—54.
 100. *Tesch P. A., Thorsson A., Fujitsuka N.* Creatine phosphate in fiber types of skeletal muscle before and after exhaustive exercise // *J. appl. Physiol.*— 1989.— Vol. 66, N 4.— P. 1756—1759.
 101. *Trivedi B., Davenport W. H.* Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase // *J. biol. Chem.*— 1966.— Vol. 241.— P. 4110—4113.
 102. *Ulf J., Styf J. J., Snurkula M., Herbert P.* Intramuscular pressure and muscular blood flow in supraspinatus // *Europ. J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 58, N 3.— P. 219—224.
 103. *Ventura-Clapier R., Vassort G.* Electrical and mechanical activities of frog heart during energetic deficiency // *J. Muscle Res. Cell. Molec.*— 1981.— Vol. 1.— P. 429—444.
 104. *Ventura-Clapier R., Vassort G.* Role of myofibrillar creatine-kinase in the relaxation of rigor tension in skinned cardiac muscle // *Phlүger's Arch.*— 1985.— Bd 404, N 2.— S. 157—161.
 105. *Vüres N., Murziano D., Seta J.-Ph.* et al. Effect of calcium withdrawal on diaphragmatic fiber tension generation // *J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 64, N 1.— P. 26—30.
 106. *Warhol M. J., Siegel A. J. J., Evans W. J., Silverman L. M.* Skeletal Muscle injury and repair in marathon runners after competition // *Amer. J. Path.*— 1985.— Vol. 118.— P. 331—339.
 107. *Wilcox P. G., Hards J. M., Bockhold K.* et al. Pathologic changes and contractile properties of the diaphragm in corticosteroid myopathy in hamsters: comparison to peripheral muscles // *Amer. J. resp. Cell.*— 1989.— Vol. 1.— P. 191—199.
 108. *Zwarts M. J., Arendt-Nielson L.* Influence of force and circulation on average muscle fiber conduction velocity during local muscle fatigue // *europ. J. appl. Physiol.*— 1988.— Vol. 58, N 3.— P. 278—283.

Поступила 25.03.92.

Рецензии

© А. Л. ЧЕРНЯЕВ, 1992

УДК 616.24-091.8

З. М. Топурия, А. П. Милованова, Ю. Г. Алексеевских. «Морфология аэрогематического барьера» — Тбилиси, 1991 г. — 142 стр. — тираж 500 экз.

Книга была написана коллективом морфологов. В монографии обобщены современные данные по ультраструктуре и функции легких в норме, при адаптационных и патологических процессах. Как известно, функция воздухоносных путей и малого круга кровообращения направлена на обеспечение адекватного альвеолокапиллярного обмена газов. Однако до настоящего времени сведения о состоянии одной из наиболее важных структур легких — аэрогематическом барьере (АГБ) носят разрозненный характер и во многом противоречивый. Поэтому следует всячески приветствовать попытку авторов рецензируемой книги обобщить накопленные собственные и литературные данные. До сих пор само понятие АГБ трактуется в литературе по-разному. Эта книга уточняет и во многом восполняет определенные пробелы наших

знаний об АГБ. Авторы достигают этой цели, обладая хорошим знанием современной литературы и имея большой собственный материал.

Книга состоит из введения, пяти глав и заключения. Библиография содержит 232 источника литературы, включая материалы 1989 года, иллюстрирована микрофотографиями хорошего качества и таблицами.

Во введении рассматривается пять морфофункциональных звеньев: внешнее дыхание, легочное кровообращение, аэрогематический барьер, кровь, как специфическая газотранспортная система, и нейрогуморальный аппарат регуляции дыхания, которые как бы фокусируются на уровне АГБ. Важность этой морфологической структуры и предопределила интерес авторов к ней. В этом же разделе анализируются три исторических этапа в изучении АГБ. Здесь же авторы книги обосновывают выбор того или иного материала для доказательства своих взглядов на роль АГБ в условиях нормы, патологии и адаптации.

Глава 1 посвящена АГБ как структурному компоненту диффузионной способности легких. Она состоит из трех разделов. В этой главе подробно рассматривается строение АГБ на морфофункциональном уровне, включающее обширные морфометрические данные об АГБ, основанные на работах Е. Р. Вейбеля. Авторы уделяют большое значение морфометрической диффузионной способности легких как аналогу клинического показателя диффузии газов. В этой же главе даются сведения об отличиях транзиторного и респираторного отделов легких у разных видов животных. Во втором разделе главы приводятся подробные данные об ультраструктуре стенок альвеол и АГБ у человека и животных. Определенное внимание уделяется участию сурфактанта в иммунных реакциях организма и трансмембранному переносу. Рассматривается роль и значение трех типов альвеолоцитов и их морфометрическая характеристика. Приводится оригинальная авторская детализация альвеолокапиллярного промежутка по морфофункциональным отделам альвеолярного капилляра. Авторы выделяют тонкий сегмент, цоколь и толстый сегмент. Представляется, что такое выделение отделов капилляров целесообразно. Третий раздел этой главы посвящен новым представлениям о роли эндотелия альвеолярных капилляров. В заголовке допущена досадная ошибка — вместо «эндотелий» написано «эпителий», в то время как речь в этом разделе идет именно об эндотелии. Желательно было бы в этом разделе более подробно остановиться на функции и роли эндотелина, вырабатываемого эндотелиальными клетками, так как к этому вопросу проявлен в последние два года значительный интерес.

Глава 2 посвящена ультраструктуре АГБ в развитии при старении легких. Глава состоит из трех разделов. Подробно представлены и рассмотрены все фазы развития легких, однако не указано из какого эмбрионального зачатка легкие развиваются. Представляют интерес данные о развитии АГБ в норме и при пневмопатии новорожденных. Старение АГБ животных изучалось на примере старения белых крыс. Авторы показывают, что при старении происходит изменение морфометрических показателей диффузионной способности легких. Старение легких человека представлено на основании литературных данных.

Глава 3 посвящена вопросам перестройки АГБ легких при экстремальных воздействиях внешней среды. Первый раздел этой главы акцентирует внимание читателей на вопросах патофизиологии диффузионной способности легких. Во втором разделе рассмотрены адаптационные изменения АГБ при экспериментальной и природной острой и хронической гипоксии, а также развитие легких в условиях хронической гипоксии. В этом разделе систематизированы данные литературы и результаты собственных исследований. Третий раздел посвящен ультраструктуре АГБ в условиях общего охлаждения организма человека и животных. Основу этого раздела составляют результаты, полученные в двух лабораториях (пульмонологии и географической патологии) НИИ морфологии человека РАМН при исследовании АГБ человека, абортинных и экспериментальных животных. Эти данные достаточно подробно сопоставлены с данными литературы. К сожалению, в этом разделе отмечается некоторое несоответствие между текстом и таблицей 7. Так, в тексте указано, что общая толщина АГБ у приезжих северян уменьшалась на 22 %, а в таблице этот показатель толщины эндотелия у северян достоверно больше, чем в контроле (стр. 85). На примере изучения АГБ у коренных жителей Севера (якутов) и аборигенных животных (северный олень) подробно показаны адаптационные изменения АГБ в виде истончения, что, по мнению авторов, способствует улучшению диффузионной способности легких в экстремальных условиях внешней среды. Однако в

заключении раздела трактовка причин перестройки АГБ представляется несколько упрощенной. Авторы считают, что это происходит за счет изменения температурного гомеостаза в области альвеол, хотя по данным литературы известно, что даже направленный холодный поток (100 °С) через трахею не снижает температуру не только в альвеолах, но и на уровне сегментарных бронхов. Не совсем учитывается и роль мертвого пространства для согревания поступающего воздуха, хотя в тексте раздела роли мертвого пространства авторы придают большое значение, особенно у северных оленей.

Глава 4 посвящена характеристике АГБ при легочной и внелегочной патологии. На наш взгляд, эту главу нужно отнести в заслугу авторов книги, так как работ, посвященных изменениям АГБ при патологии, мало. Данная глава принесет большую пользу патологам и клиницистам-пульмонологам для понимания механизмов развития той или иной патологии бронхоальвеолярной системы. Здесь представлены результаты собственных исследований по экспериментальному пневмокониозу, вызванному ингаляцией аэрозоля окиси меди в остром и хроническом опыте. Полученные результаты важны для понимания механизмов развития профпатологии, частота которой неуклонно возрастает в связи с неудовлетворительными условиями труда и изменением общей экологии. Интересен и важен второй раздел, посвященный патологии АГБ при хронических неспецифических заболеваниях легких. К сожалению, он очень мал по объему и авторы ограничились лишь возрастным аспектом, не приводя динамику изменений АГБ в зависимости от длительности заболевания и конкретной нозологической формы патологии легких (бронхоэктатическая болезнь, эмфизема, пневмосклероз). Авторами используется термин «хроническая пневмония», который в настоящее время не употребляется для обозначения нозологической формы (Справочник по пульмонологии, 1988 год). В третьем разделе достаточно подробно описана патология АГБ при экспериментальном циррозе печени у крыс (пример внелегочной патологии, влияющей на изменения АГБ). Эта часть главы заканчивается схемой патогенеза изменений легких при циррозе печени, в которой центральным звеном является местная гипоксия тканей. Желательно было бы в этом разделе обсудить и сопоставить изменения АГБ при общей и местной гипоксии.

Глава 5 является обобщающей, в ней суммируются все общепатологические реакции на уровне АГБ. Важно, что в этой главе анализируются изменения АГБ, связанные с наркотизмом, в эксперименте. Это позволяет разделить артефакты и патологические изменения АГБ. Здесь авторы выделяют и подробно рассматривают общепатологические реакции на уровне АГБ: альтерация клеточных компонентов АГБ, патология сурфактантной системы, нарушение проницаемости АГБ, нарушение протеазно-антипротеазных систем, воспаление и иммунопатологические процессы, проблема интерстициального фиброза, которая достаточно подробно рассматривается авторами и представлена на схеме патогенеза.

В заключении суммируются рассмотренные в монографии вопросы о роли и месте нарушений АГБ в адаптации и патологии.

Заканчивая рецензию книги, следует сказать, что она интересна, своевременна, достаточно полно отражает достижения, нерешенные вопросы и перспективы изучения АГБ в норме и патологии. Эта книга представляет интерес для научных работников, патологов и клиницистов-пульмологов.

Заведующий лабораторией патологической анатомии НИИ Пульмонологии МЗ РФ доктор медицинских наук А. Л. Черняев

ПРОТОКОЛ ЗАСЕДАНИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ МГНОТ от 17 ноября 1992 года

Повестка дня:

Место рефлексотерапии в комплексном лечении клинко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы. Клячкин Л. М., Давыдов О. В., Яковлев В. Н., Щегольков А. М.

В настоящее время проблема терапии бронхиальной астмы (БА) остается актуальной. Прогрессирующее распространение, усугубление тяжести, отсутствие эффективного медикаментозного лечения БА диктуют необходимость поиска новых подходов к патогенетическому лечению и в этом отношении методы рефлексотерапии (РТ) заслуживают серьезного внимания.

В работе проведено исследование эффективности метода РТ, основанного на сочетании классических методов (корпоральной иглотерапии и аурикулотерапии) с пролонгированными способами воздействия на точки акупунктуры (микро-глоаурикулотерапии и точечной аутогемотерапии) с учетом клинко-патогенетического варианта БА (атопический — 19 больных, инфекционно-зависимый — 29, смешанный — 29, дисгормональный — 40, нервно-психический — 25).

На лечении находилось 134 человека (больных), которые были распределены на 4 группы:

I — контрольная (30 больных), лечившихся современными противоастматическими средствами.

II — основная (38 больных), получивших комплексное лечение, включая методы РТ.

III — 34 больных, лечившихся только методами РТ.

IV — 32 больных гормонозависимой формой, лечившихся комплексно с применением РТ.

В результате проведенного лечения установлено, что из 104 больных, принимавших РТ, у 90 (86,4 %) больных получены отличные результаты и хорошие результаты, удовлетворительные — у 8 (7,6 %), неудовлетворительные — у 6 (5,7 %).

Средняя продолжительность лечения оказалась короче, чем у больных контрольной группы, во II группе — на 11,8, в III группе — на 16, в IV — на 9,9 дня.

Отмечено статистически достоверное улучшение показате-

лей функции внешнего дыхания и крови у больных II группы, по сравнению с показателями больных I группы.

У больных гормонозависимой формой БА на фоне достигнутой ремиссии в 21 случае удалось отменить кортикостероиды, в 5 — значительно снизить поддерживающую дозу гормональных средств.

Вопросы:

— Профессор Н. А. Дидковский. Во-первых, в какую фазу заболевания — при обострении или ремиссии — следует использовать метод РТ?

Во-вторых, при какой из форм бронхиальной астмы применение РТ наиболее эффективно? И, наконец, какой категории пациентов показана РТ в виде монотерапии?

Ответы докладчика:

В наших исследованиях РТ применялась при обострении болезни. В отдельных случаях уже первый сеанс РТ купировал астматическое состояние. Эффективность лечения была приблизительно одинаковой при различных формах заболевания, в том числе при нервно-психическом и дисгормональном вариантах. На третий вопрос дать ответ затруднительно. — Доктор В. П. Ярошенко. Наблюдались ли осложнения РТ и какие противопоказания для данного метода?

Ответы докладчика:

Осложнений мы не наблюдали. Противопоказаний к применению РТ по нашему мнению нет, хотя по данным литературы РТ противопоказана при эмфиземе легких, особенно при наличии булл в легких из-за опасности развития пневмоторакса.

В заключительном слове профессор Н. А. Дидковский отметил как положительный момент то, что автор рекомендует применять РТ как один из компонентов комплексной терапии. Он подчеркнул также особую важность изучения эффективности применения РТ, так же как и других методов немедикаментозной терапии в фазу ремиссии заболевания с целью предупреждения развития обострений.

Новое о лекарственных препаратах

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(Материалы любезно предоставлены представительством фирмы «Ely Lilly Elanco» в Москве)

Цефалоспорины относятся к классу антибиотиков бета-лактамов. Бактерицидное действие их основано на торможении последнего этапа биосинтеза клеточной стенки. На основании микробиологических и клинических критериев цефалоспорины делят на поколения (генерации). Важным аспектом генерационной концепции является возможность индикаторной классификации цефалоспоринов, из чего следует, что одно поколение не может быть полностью заменено другим.

I поколение

Первое поколение включает в себя цефалотин, цефазолин и цефвизолин. Спектр действия характеризуется хорошей активностью против грамположительных возбудителей (стафилококков, в том числе образующих пенициллиназу, стрептококков, пневмококков), а также против часто встречающихся в клинике грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, ампициллинчувствительная *Haemophilus influenzae*). Однако они нередко неэф-

Фармакокинетика цефалоспоринов

Вид	Торговое наименование	Изготовитель	Период полураспада в сыворотке	Преобладающая илиминация	Уровень в желчи	Пенетрация в ликвор при воспалении мозговых оболочек
Парентеральные цефалоспорины						
1. ГЕНЕРАЦИЯ						
цефалотин	кефлин	Lilly	40-50 мин	почки	незначит.	недостаточная
цефазолин	кефзол/грамаксин/золицеф	Lilly/Boehr.M./Laevosan	120 мин	почки	высокий	недостаточная
цефацетрил	целоспор	Ciba	60 мин	почки	незначит.	условно показана
цефрадин	сефрил	v. Heyden	50 мин	почки		
2. ГЕНЕРАЦИЯ						
цефамандол		Lilly	60 мин	почки	очень высокий	условно показана
цефуроксим	мандокеф	Glaxo	75 мин	почки	незначит.	показана в особ. сл.
цефокситин	цурокеф	MSD	50-60 мин	почки	незначит.	условно показана
цефотиам	мефокситин	Ciba	45-60 мин	почки	высокий	нет данных
3. ГЕНЕРАЦИЯ						
латамоксеф	моксалактам	Lilly	130-165 мин	почки	высокий	10-30% уровня сыворотки
цефотаксим	цлафоран	Roussel/Hoechst	65 мин	почки	незначит.	до 15 мкг/мл после 4г/дн
цефоперазон	цефобид	Pfizer	120 мин	желчь -40% почки 21-40%	очень высокий	условно показана
цефтазидим	фортум	Glaxo	120 мин	почки	высокий	до 22 мкг/мл после 2г дозы
цефтриаксон	рокафин	Roche/Biochemie	прим. 480 мин	желчь -40% почки -60%	очень высокий	15-100 мг/кг/дн φ 5,1 мкг/мл после 6 час =5-10% уровня сыворотки
Особые модификации						
цефзулодин	монаспор/псевдоцеф	Ciba/Grunental	90-100 мин	почки		
Оральные цефалоспорины						
цефаклор	цецлор	Lilly	40 мин	почки		
цефалексин	кефлекс/цефексин/оспексин	Lilly/Glaxo/Biochemie	50-60 мин	почки		
цефрадин	сефрил	v. Heyden	50 мин	почки		
цефадроксил	дурацеф	Frika	80-90 мин	почки		

		грам-позитивные										грам-негативные										анаэробн.	
		Staph. aureus	Staph. epidermidis	streptococcus	pneumococcus	enterococcus	H. influenzae	H. influenzae (Ampicillin sensitive)	E. coli	Klebsiella sp.	Enterobacter cloacae	Serratia marcescens	Proteus mirabilis	Proteus sp. indole-pos.	Providencia	Pseudomonas aeruginosa	Clostridia	Bacteroides fragilis	Bacteroides sp.	Вид	Торговое наименование		
патентеральные цефалоспорины	I поколение	●	●	●	●	—	○	—	●	●	—	—	●	—	—	—	●	—	—	—	цефазолин	кефзол/грамаксин/ золицеф	
		●	●	●	●	—	○	—	●	●	—	—	●	—	—	—	●	—	—	—	цефалотин	кеплин N	
		●	●	●	●	—	○	—	●	●	—	—	●	—	—	—	●	—	—	—	цефацетрил	целоспор	
II поколение	●	●	●	●	—	●	●	●	●	○	●	○	●	—	—	●	○	○	○	—	цефамандол	мандокеф	
	●	●	●	●	—	●	●	●	●	○	●	○	●	—	—	●	○	○	○	—	цефутоксим	цурокеф	
	●	●	●	●	—	●	●	●	●	○	●	○	●	—	—	●	○	○	○	—	цефотиам	галоспор	
	●	○	●	●	—	●	○	●	○	○	●	○	●	—	—	●	●	●	●	—	цефокситин	мефокситин	
III поколение	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	—	ламоксеф	моксалактам	
	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	○	○	—	цефатоксим	цлафоран	
	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	○	○	—	цефтриаксон	роцефин	
	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	○	○	○	—	цефтазидим	фортум	
	○	○	●	●	—	●	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	—	цефоперазон	цефобид	
Узкий спектр цеф.		○	—	●	○	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	—	цефсулодин	монаспор/псевдоцеф	
Оральные цефалоспорины	●	○	●	●	—	○	○	●	●	—	—	●	—	—	—	—	—	—	—	—	цефалексин	кефлекс, цефексин, оспексин	
	●	○	●	●	—	○	○	●	●	—	—	●	—	—	—	—	—	—	—	—	цефадроксил	дурацеф	
	●	○	●	●	—	●	●	○	○	—	—	●	—	—	—	—	—	—	—	—	цефаклор	цеклор	
Другие группы антибиотиков, которые можно комбинировать с цефалоспоридами																							
Аминогликозиды ациламино- пенициллины амино-пенициллины	●	●	—	—	○	○	○	●	●	●	●	●	●	●	○	—	—	—	—	—	тобрамицин	тобразикс	
	—	○	●	●	●	●	—	●	○	—	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	пиперациллин	пиприл	
	—	○	○	●	●	●	—	○	—	—	—	●	—	—	—	○	○	○	○	○	амоксациллин	цламоксил	

Пояснения к обозначениям: ● очень хорошее действие ○ слабое действие
◎ хорошее действие — нет действия

Примечание: При наличии метициллин-резистентных стафилококков следует применять только - ванкомицин

фективны в отношении энтерококков, Pseudomonas aeruginosa, индолположительного протея, Serratien и анаэробов.

Цефалоспорины первого поколения из-за спектра их воздействия и существующей сегодня ситуации по распространности микроорганизмов и их устойчивости должны рассматриваться как базисные антибиотики. В связи с низкими минимальными тормозящими концентрациями и благоприятной фармакокинетикой (время полураспада 120 мин) стандартным представителем первого поколения в терапии и профилактике является цефазолин.

II поколение

Цефалоспорины второго поколения характеризуются повышенной активностью к грамотрицательным бактериям (Klebsiella, ампициллиноустойчивая Haemophilus influenzae, Proteus, Enterobacter, Serratien), в то время как псевдомонады и энтерококки к ним устойчивы. Такое расширение спектра воздействия в грамотрицательную область обусловлено способностью лучше проникать сквозь внешние слои клеточной стенки бактерий и повышенной стабильностью по отношению к бета-лактамазам.

Цефамандол сочетает хорошую активность по отношению к широко распространенным грамотрицательным палочкам (E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella, Haemophilus influenzae, Enterobacter) с активностью по отношению к грамположи-

тельным и грамотрицательным коккам (например, стафилококки и гонококки). Он является самым активным цефалоспорином второго поколения к штаммам стафилококков, образующих пенициллиназу, и обладает также высокой активностью по отношению к St. epidermidis.

Цефутоксим и цефотиам проявляют особенно хорошую эффективность по отношению к гонококкам (включая пенициллиназоустойчивые штаммы), менингококкам и являются активными в грампозитивной области (стафилококки A и B групп, St. aureus).

Цефамандол, цефутоксим и цефотиам показаны для терапии инфекции, вызванной Haemophilus, устойчивой к ампициллину. Слабая эффективность этого антибиотика по отношению к анаэробам может быть устранена сочетанием его с метронидазолом.

Цефокситин обладает хорошей активностью по отношению к бактероидам и устойчив к бета-лактамазам Bacteroides fragilis. Цефокситин также эффективен по отношению к Serratia marcescens и Proteus vulgaris. Эффективность относительно стафилококков и Haemophilus слабее, чем эффективность цефамандола. Благодаря воздействию на анаэробы, цефокситин показан для терапии перитонита и других внутрибрюшных инфекций.

Низкая эффективность цефалоспоринов второго поколения по отношению к Pseudomonas может быть устранена сочетанием с аминогликозидами, например с тобрамицином. Сочетание цефалоспоринов первого и второго поколения с

аминогликозидами приводит к расширению их спектра воздействия, усилению антимикробной активности благодаря синергизму, а также к замедлению или препятствию развития устойчивости микроорганизмов.

III поколение

Цефалоспорины третьего поколения характеризуются более интенсивной активностью по отношению к энтеробактериям, включая мультирезистентные микроорганизмы (например, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, индолположительный протей, *Providencia*), высокой стабильностью по отношению к самым различным бета-лактамазам, более широким спектром воздействия на грамотрицательную флору (например, *Pseud. aeruginosa*, *Citobacter*, *Acinetobacter*). В то же время их эффективность по отношению к грамположительной флоре, в частности к стафилококкам, значительно ниже, чем у цефалоспоринов I и II поколений. Таким образом, в лечении тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательной флорой, особенно в случае мультирезистентности, в том числе у больных со сниженной сопротивляемостью, цефалоспорины III поколения необходимо применять только в сочетании с аминогликозидами. Следует отметить, что использование цефалоспоринов III поколения, особенно в монотерапии, может привести к селекции таких возбудителей, как псевдомонады, *Serratia*, а также мультирезистентных стафилококков и грибов.

Цефалоспорины третьего поколения обладают различной активностью по отношению к *Pseud. aeruginosa*. Наиболее эффективными по отношению к данному возбудителю являются цефтазидин и цефанеразон. При этом желательна их комбинация с аминогликозидами.

Цефтриаксон, цефтаксим и цефотаксим не эффективны по отношению к анаэробам, что компенсируется их комбинацией с метронидазолом.

Латамоксеп обладает высокой активностью по отношению к анаэробам, грамотрицательным микроорганизмам и устойчив к бета-лактамазам. При хирургических вмешательствах на кишечнике (резекции, перфорации, при развитии перитонита), при гинекологических инфекциях латамоксеп показан для монотерапии еще до определения возбудителя. В связи с хорошим проникновением в ликвор, а также из-за длительного времени полураспада латамоксеп и цефтриаксон могут рассматриваться как средства выбора при лечении грамотрицательных менингитов.

Побочные действия цефалоспоринов

Аллергические реакции на цефалоспорины наблюдаются у 2 % больных. Перекрестная аллергия между цефалоспоридами и пенициллинами встречается не так часто, примерно в 6—12 % случаев.

При парентеральном применении цефалоспоринов могут возникать местные реакции в виде флебитов, эритемы, локальных болей. Боли предупреждаются сочетанием этих препаратов с лидокаином.

Цефалоспорины (кроме цефалоридина) обычно не оказывают нефротоксического действия, т. к. не накапливаются в почечной ткани и не оказывают повреждающего действия на нефроны и проксимальные каналцы. Так как цефалоспорины элиминируются почками, их доза должна соответствовать функции почек, хотя при использовании препаратов с билиарной элиминацией (цефтриаксон, цефоперазон) у лиц со сниженной функцией почек увеличивается выделение препаратов с желчью. Однако надо помнить, что в этом случае усиливается воздействие цефалоспоринов на флору кишечника.

В отдельных случаях при лечении цефалоспоридами наблюдается преходящее увеличение содержания печеночных ферментов в крови (SGOT, SGPT, alk. Phosph.).

При парентеральном введении цефалоспоринов иногда отмечают эозинофилию и положительную непрямую реакцию Кумбса.

Желудочная и кишечная диспепсии (тошнота, рвота, понос и др.) при парентеральном введении цефалоспоринов возникают редко. Однако цефалоспорины III поколения могут уже после однократного введения привести к изменениям кишечной флоры, например, к повышению количества энтерококков, появлению мультирезистентных стафилококков, *Pseud. aeruginosa*, *Serratia*, грибов и др. микроорганизмов. При терапии цефалоспоридами в отдельных случаях развивается колит, в т. ч. псевдомембранозный, который может быть обусловлен наличием *Cl. difficile*. Однако частота этого побочного действия заметно меньше, чем при терапии антибиотиками или клиндамицином.

При применении цефалоспоринов II и III поколений (например, латамоксеп, цефоперазон) могут наблюдаться гипопротромбинемия (вследствие нарушения утилизации витамина «К») или изменение агрегационной способности тромбоцитов. Чаще такие осложнения возникают у больных с истощением, со злокачественными заболеваниями или при одновременном назначении лекарств, влияющих на систему свертывания крови. Гипопротромбинемия ликвидируется парентеральным введением витамина «К».

Такие цефалоспорины, как латамоксеп, цефамандол, цефанеразон, вызывают эффект Antabus в случае одновременного употребления алкоголя.

О ПРОВЕДЕНИИ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ» в 1993 г.

Уважаемый читатель!

Началась подписка на журнал «Пульмонология» на I полугодие 1993 года. Стоимость подписки составляет 500 рублей для России и стран ближнего зарубежья и 750 рублей для стран Балтии (стала дороже рассылка).

Предлагаем воспользоваться заготовленным нами бланком почтового перевода, который можно отправить из любого отделения связи.

Подписной комплект будет включать в себя два номера журнала «Пульмонология» и два приложения к нему.

Об условиях подписки на II полугодие 1993 года будет сообщено дополнительно.

С уважением, редакция журнала «Пульмонология»

№ _____
(по реестру ф. 11)

№ _____
(по реестру ф. 10)

ПРИЕМ

ИСПРАВЛЕНИЯ НЕ ДОПУСКАЮТСЯ.
Отправителю рекомендуется оплачивать
доставку денег на дом адресату.

Наименование предприятия связи, к-гербовая печать	Календ. шт. места подачи	№ по ф. 6	сумма, вид услуги, подпись оператора
ПОЧТОВЫЙ ПЕРЕВОД на <u>500</u> руб. <u>00</u> коп.			
Пятьсот рублей 00 копеек			
К у д а <u>Москва р/с 700250 в Первомайском филиале МИБ</u>			
<u>код банка 2831213 МФО 201177</u>			
К о м у <u>Всероссийское научное общество пульмонологов</u>			
От кого _____			
А д р е с _____ (почтовый индекс и подробный адрес)			(шифр и подпись)

ЛИНИЯ ОТРЕЗА

Министерство
связи Союза ССР

ТА Л О Н

к почтовому переводу

на _____ руб. _____ коп.

От кого _____

А д р е с _____
(почтовый индекс и подробный адрес)

Министерство
связи Союза ССР

№ _____
(по реестру ф. 11)

ИЗВЕЩЕНИЕ

о почтовом переводе № _____
(по тетр. ф. 5)

На 500 руб. 00 коп.

К у д а Москва р/с 700250

в Первомайском филиале МИБ

код банка 2831213 МФО 201177

К о м у Всероссийское научное

общество пульмонологов

ОТ _____ ДО _____
(куда явиться за получением и время)

Обведённое жирной чертой заполняется отправителем

Вторичное извещение

выписано _____
(дата)

Плата за доставку

_____ руб. _____ коп.

ОПЛАТА

Подлежит оплате

_____ (подпись)

Наименование
предприятия

Дата

Номер

Сумма

Расписка получателя

Сумма Пятьсот рублей 00 копеек
(рубли прописью, копейки цифрами)

Получил " _____ " _____ 19 ____ г. _____ (подпись)

Оплатил _____
(подпись оператора)

Отметки (о дссылке, возвращении и причинах неоплаты)

(календ. шт. места получен.
или для перечисления)

ЛИНИЯ ОТРЕЗА

Для получения денег предъявите
это извещение и документ,
устанавливающий личность.
На извещении предварительно укажите
сведения об этом документе

Предъявлен _____
(наименование документа)

Серия _____ № _____
выданный " _____ " _____ 19 ____ г.
(дата)

кем _____
(наименование учреждения,

выдавшего документ)

Паспорт прописан*)

(где, когда и по какому адресу)

Получатель

(подпись)

*) Сведения о прописке пас-
порта заполняются только при
получении переводов, адресован-
ных „до востребования“.

Оплатил

(дата)

(календ. шт.
места получ.)

(подпись)

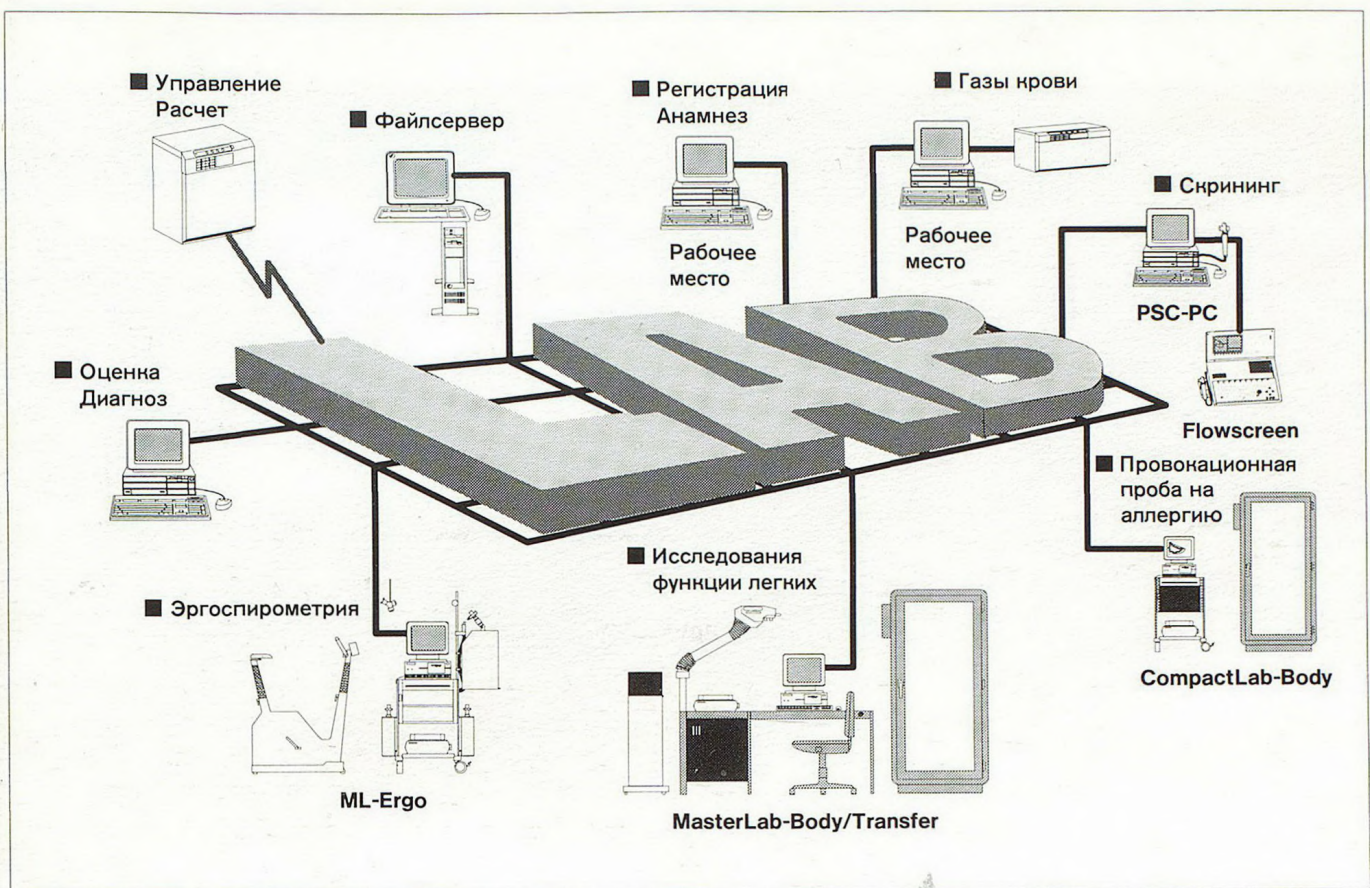
Для письменного сообщения

Подписка на журнал „Пульмонология“

(I полугодие 1993г.)

ЛИНИЯ ОТРЕЗА

Старр. кр. укрупн. тип., з. 2334. 1986 г.



Больше времени для всего самого существенного остается благодаря системе лабораторного управления данными фирмы ЕГЕР

Система лабораторного управления данными фирмы ЕГЕР 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 электронную память тексты, измеренные величины, кривые и графики, которые при первой же необходимости в Вашем распоряжении. Система управления лабораторными данными фирмы ЕГЕР 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.

105077 Москва · 11 Парковая ул., 32/61 · Институт пульмонологии,
ГКБ № 57, корп. 4 · Бюро фирмы ЭРИХ ЕГЕР · Телефон: 465-28-45

ERICH JAEGER GmbH & Co. KG · P.O. Box 5846 · D-8700 Würzburg 1 · Germany
Tel.: 09 31/419 02-0 · Telefax: 09 31/419 02 46 · Telex: 179318116 = medex d

ERICH
JAEGER



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 аллергенными 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.

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 (Ross) 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.



☐ Измерение сопротивления дыхания с помощью приспособления Росс.