

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'91

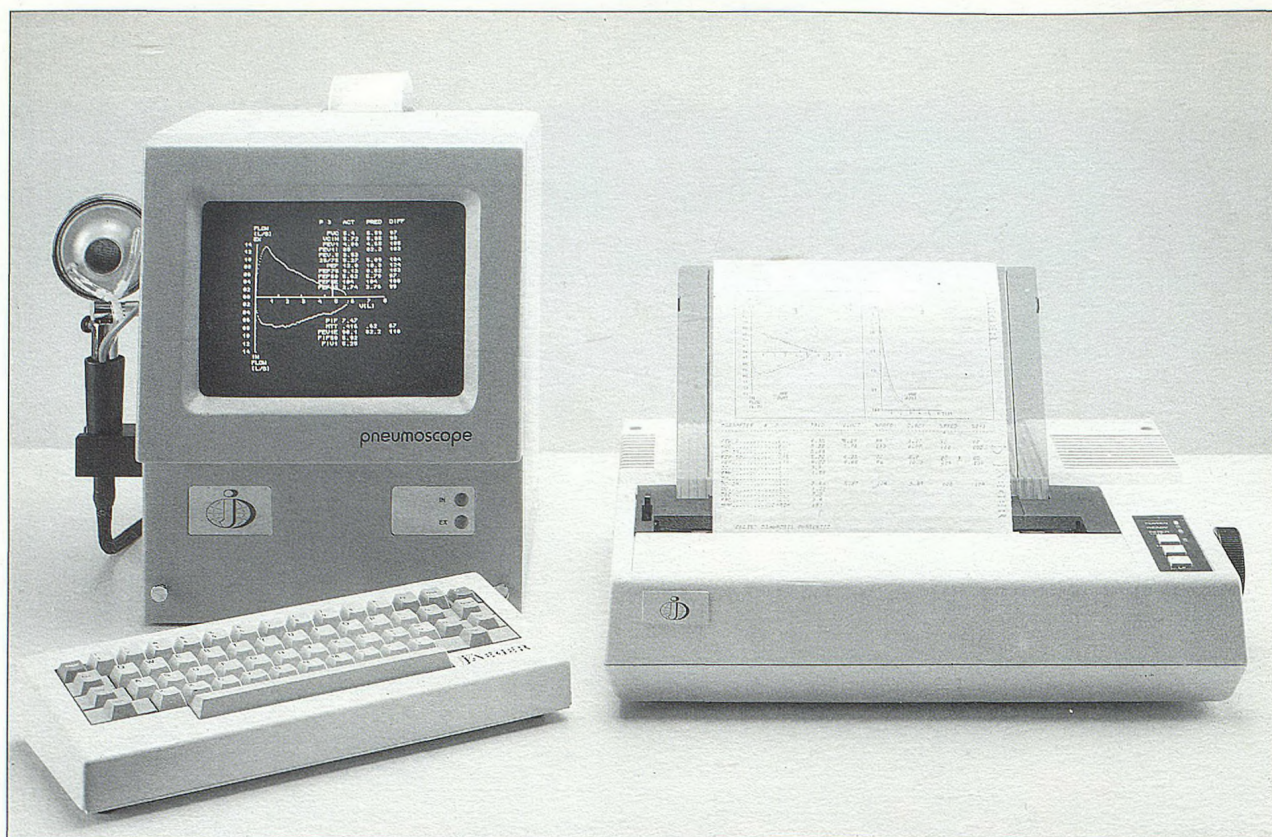


2

1149683

1991 N 4

2

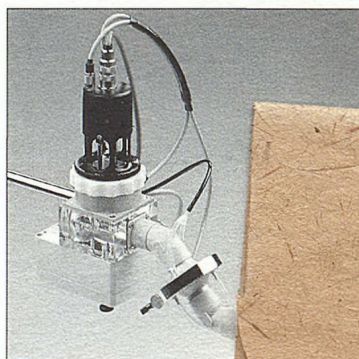


Диагностика функции легких с помощью пневмоскопа фирмы „Егер“.

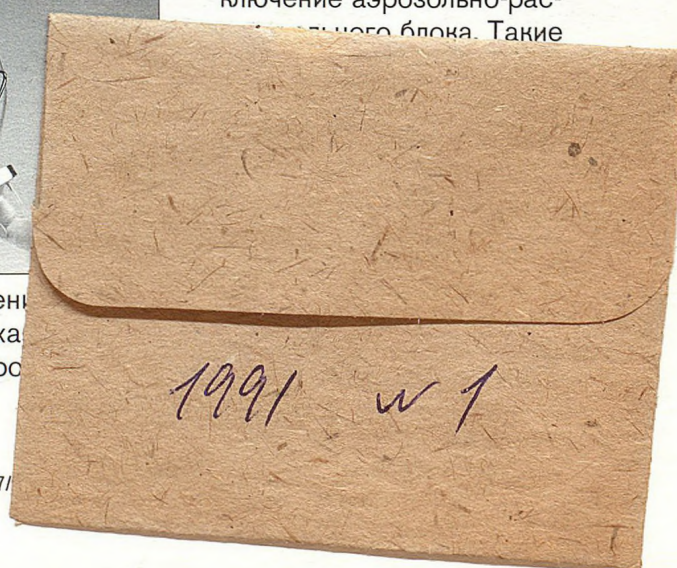
Все больше пациентов обращается сегодня к врачам по поводу заболевания органов дыхания. Причиной этого является все возрастающее загрязнение окружающего воздуха вредными, аллергенными веществами. В этих условиях становится жизненно необходимым заблаговременное терапевтическое обследование функции легких. Наша фирма, один из ведущих на мировом рынке поставщиков кардио-респираторных диагностических систем, делает это возможным в наиболее оптимальном варианте. Кроме спирометрии, измерения потока-объема,

FEV1 и максимально-возможной вентиляции, наш пневмоскоп выполняет также обследование сопротивления дыхательных путей (последнее с помощью дополнительно

предлагаемых приспособлений). С помощью особого адаптера возможно подключение аэрозольно-распределительного блока. Такие



☐ Блок измерения сопротивления дыхательных путей и аэрозольный блок



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

А.Г.Чучалин - главный редактор

С.А.Булгаков Б.Т.Величковский П.П.Горбенко

И.С.Гущин И.Г.Даниляк

Н.А.Дидковский - зам. главного редактора

М.Н.Зубков С.Ю.Каганов Л.М.Клячкин

А.Н.Кокосов П.М.Котляров А.Г.Марачев

В.Е.Ноников А.А.Овчинников С.Н.Орлов

М.И.Перельман Г.З.Пискунов А.А.Приймак

Д.Г.Солдатов - ответственный секретарь

Ю.Д.Усенко Г.Б.Федосеев Е.И.Шмелев

В.С.Щелкунов

Ариэль Б. М., Барштейн Ю. А. Методология изучения пневмонии (опыт двух столетий) 56

Ariel B. M., Barshtein Yu. A. Methodology of pneumonia studies (the experience of two centuries)

Рецензия

Book Review

Клячкин Л. М. Рецензия на монографию Н. А. Дидковского, Л. И. Дворецкого «Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких» 58

Klyachkin L. M. Review of the monograph "Hereditary factors and local protection in non-specific lung diseases" by N. A. Didkovsky, L. I. Dvoretzky

Хроника. Информация

Current Events. Information

Информация Президиума Всероссийского научного общества пульмонологов 60

Information of the Presidium of All-Russia Society of Pulmonologists

Новое о лекарственных препаратах 60

New data of pharmacological products

О проведении подписки на журнал «Пульмонология» в 1991 г. 62

Subscription to "Pulmonology" journal for 1991

НА ОБЛОЖКЕ:

Андрей Рублев. ТРОИЦА. 1422—1427 г.г.

Доска; яичная темпера.

Из собрания Государственной Третьяковской Галереи.

Старинные рукописи рассказывают, как высоко чтились на Руси выдающиеся творения живописи. Иконы были предметом поклонения и особой чести. И главная из таких святынь для русского человека — «Троица» Андрея Рублева. Время, когда творил Рублев, было трудным и светлым для Руси, на Куликовом поле князь Дмитрий Донской в жестокой битве разбил грозную силу Золотой орды. И гордое осознание победы вошло в искусство гениального мастера. «Троица» стала символом возрождения Русского государства.

В основе сюжета «Троицы» лежит библейский рассказ о явлении праведному Аврааму божества в виде трех прекрасных юношей-ангелов. Ангелы изображены восседающими вокруг престола, в центре которого помещена чаша с головой новозаветного агнца, то есть Христа. Смысл этого изображения — жертвенная любовь.

Символика «Троицы» соотносена с ее живописно-стилистическими свойствами. Среди них важнейшее значение имеет цвет. Живопись Рублева отличается особая чистота цвета, благородство тональных переходов, умение придать колориту светоносность сияния.

Постигая красоту и глубину содержания, соотнося смысл «Троицы» с идеями Сергия Радонежского о созерцательности, нравственном усовершенствовании, мире, согласии, мы как бы соприкасаемся с внутренним миром Андрея Рублева, его помыслами, претворенными в этом произведении.

Наталья Панфилова

Прежде всего разрешите поздравить всех советских терапевтов с появлением нового многообещающего журнала — журнала, который не только расширит наши знания в области теоретических и практических аспектов заболеваний легких, но и объединит усилия российских ученых и врачей в разработке новых методов их диагностики, лечения и профилактики.

Трудно переоценить сегодня значимость разработки проблем пульмонологии, особенно в связи со сложной экологической обстановкой, характерной для многих районов нашей страны. Нельзя забывать и о том, что болезни легких прочно заняли третье место в печальной статистике заболеваемости и смертности. Более 10 млн человек в СССР страдают хроническими заболеваниями дыхательного тракта. И если вспомнить, что среди них такие, еще плохо поддающиеся лечению, как бронхиальная астма, легочный фиброз, хроническая пневмония, туберкулез, то становится понятным, в каком большом долгу все мы перед нашими больными.

Есть еще одна сторона, которую я вижу в связи с выходом нового журнала. Речь идет об объединении усилий специалистов различного профиля в решении проблем пульмонологии. Изучать рак легкого должны вместе онкологи, хирурги и пульмонологи; проблемы легочной гипертензии и легочного сердца пульмонологам невозможно изучить без участия кардиологов. А возьмите иммунологию! Ведь это целый раздел пульмонологии.

Есть еще один аспект, о котором обычно много говорят при формировании журнала и который быстро забывают в ходе дальнейшей работы. Речь идет о создании практической пульмонологической службы, которая должна стать основным организатором борьбы с болезнями легких.

И еще — хотелось бы, чтобы журнал стал настольной книгой не только пульмонолога, но и врача широкой практики, семейного врача, идеал которого мы сейчас стремимся создать.

Хочу пожелать журналу долгой жизни и признания широких кругов врачей и ученых.

академик Е. И. Чазов

А. Г. Чучалин (Москва)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Функция и структура легких, их физиологические особенности и патологические процессы на всех исторических этапах медицины находились в центре внимания врачей. Всегда подчеркивались большая роль, которую они играют в гомеостазе человека, и стремление научного медицинского знания глубже понять и осмыслить болезни органов дыхания, внедрить в практическую медицину эффективные превентивные, диагностические и лечебные мероприятия. Особенно возрос интерес к болезням органов дыхания в последние три десятилетия, когда сформировалась четкая тенденция к неуклонному росту таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический бронхит, профессиональные заболевания легких, рак легких, большая и разнообразная группа иммунопатологических пневмопатий. Потребовались проведение новых исследований, интернациональная кооперация ученых с тем, чтобы научно обосновать происшедшую трансформацию в легочной патологии. Национальные Европейские общества врачей работают достаточно активно, добившись впечатляющих результатов в области иммуногенетики, молекулярной биологии, в исследованиях механизмов защиты и повреждения легочных морфологических структур, газообменной функции легких; разработана новая генерация антибиотиков, стероидных гормонов, вакцин, антиаллергических препаратов, бронхолитиков; разработаны принципиально новые программы лечения, включая и такие сложные методы, как трансплантация легких.

Отечественная пульмонология оформилась в самостоятельное научное направление в середине 80-х годов. Значительную роль в этом сыграли появившиеся специализированные отделения, центры, институты пульмонологии, а также проведенные съезды, конференции, симпозиумы. Существенные изменения наступили после вступления отечественных пульмонологов в Европейское общество.

В этой вступительной статье хотелось бы отметить тех ученых и те центры, которые способствовали развитию актуального направления современной медицины — пульмонологии.

Значительную роль, исходя из географическо-

го принципа, играют дальневосточные центры, такие как во Владивостоке (рук. проф. Г. И. Суханова). Особое место занимают работы видных ученых г. Благовещенска М. Т. Луценко, И. В. Ландышевой и Ю. С. Ландышева. В Якутии, благодаря большой научной активности проф. А. А. Безродных, появился специализированный научный пульмонологический центр. В отечественной пульмонологии особое место занимают диагностические пульмонологические отделения и лаборатории городов Крайнего Севера. К таким относится пульмонологическая лаборатория Норильска. Одним из первых стал научно-практический центр, созданный в Красноярске более 20 лет назад, в чем большая заслуга принадлежит проф. Ж. Ж. Раппопорту. Активно развивается пульмонология в больших городах, имеющих крупные научные центры, таких как Новосибирск (член-корр. АМН СССР Л. Д. Сидорова), Барнаул (проф. Г. В. Трубников).

Самобытна школа отечественных пульмонологов Уральского региона (г. Свердловск — проф. М. Л. Шулуто, г. Челябинск — проф. Я. И. Нестеровский). Большие традиции существуют в пульмонологических центрах Волжского региона — проф. М. М. Кириллов, Н. А. Ардаматский, Ю. А. Панфилов. Самобытны школы пульмонологов в таких медицинских институтах, как Рязанский — проф. В. Я. Гармаш, Смоленский — проф. А. И. Борохов. Особое место в истории становления и развития отечественной пульмонологии сыграли школы Москвы и Ленинграда. Московская школа формировалась под влиянием таких видных ученых, как Г. Р. Рубинштейн, И. Е. Кочнова, Б. Б. Коган, П. Н. Юренев, Л. К. Богуш, И. А. Скворцов, Ленинградскую возглавляли В. Д. Цинзерлинг, Д. М. Злыдников, Н. С. Молчанов, Ф. Г. Углов. Сегодняшний плеяда их учеников продолжает активно развивать пульмонологические проблемы (М. И. Перельман, А. Г. Хоменко, А. А. Приймак, Н. А. Дидковский, И. Г. Даниляк, О. В. Александров, Г. Б. Федосеев, А. Н. Кокосов, А. С. Симбирцев). Самобытны школы пульмонологов Украины (В. Н. Молотков, О. М. Иванюта, Н. С. Пилипчук,

Ю. Д. Усенко), Эстонии (проф. Л. Э. Яннус, проф. Х. А. Силласту), Литвы (проф. П. А. Шнипас, Р. Норейко), Киргизии (акад. М. М. Миррахимов), Казахстана (акад. Н. Д. Беклимишев), Узбекистана (А. А. Назаров, проф. А. М. Убайдуллаев), Грузии (проф. Г. В. Гургенидзе, И. В. Сулаквелидзе), Армении (проф. В. Г. Амадуни).

Сегодня уже невозможно перечислить тот круг ученых, которые представляют современную пульмонологию, ведут активные исследования и чья деятельность определяет современный уровень этой науки.

История отечественной пульмонологии лишь только убеждает в том, что дальнейшее развитие и прогресс в этой области медицинского знания тесно связаны с выходом в свет специализированного журнала «Пульмонология». Журнал должен не только сыграть роль в дальнейшем развитии научно-практического общества врачей-пульмонологов, но также способствовать более глубокому видению научных и практических проблем, развитию службы пульмонологии страны и повышению профессионального мастерства врачей.

Одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед современной пульмонологией, является проведение мультицентрических научно обоснованных эпидемиологических исследований. Если попытаться сопоставить данные распространенности основных форм легочной патологии в таких странах, как США, Англия, Франция, Германия, Италия, Скандинавские страны, и СССР, то картина выглядит приблизительно так. В СССР регистрируется существенно более низкий уровень бронхолегочных заболеваний. В качестве примера можно привести данные национального института здоровья США по группе больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. В США наблюдаются около 10 млн. человек, болеющих бронхиальной астмой, в СССР — менее одного миллиона (официальные данные МЗ СССР, 1989 г.). Однако это не только научный спор. За этими цифрами стоят такие важные государственные решения, как обеспеченность лекарственными препаратами, национальные программы профилактики легочных заболеваний. В том, что данные медицинской статистики не отражают объективной картины, убеждают также сопоставления по результатам смертельных исходов. В СССР, так же как и в других странах мира, бронхолегочные заболевания как причина смерти занимают 3—4-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, травматизма.

Таким образом, становится очевидной картина несоответствия данных медицинской статистики, официальных государственных отчетов и истинной распространенности болезней органов дыхания. Когда утверждается, что из всех наших насущных проблем эпидемиологические исследо-

вания относятся к одним из наиболее актуальных, то это вытекает из реальной необходимости строгих обоснованных научных исследований, которые должны прояснить существующие противоречия. В этой связи возникает один из наиболее острых вопросов, относящихся нас к области методологии и проведения подобных исследований. Представляется важным воспользоваться международным опытом в организации подобного рода исследований. Организации проведения исследований также должны способствовать портативные спирометры, которые серийно стали выпускаться в Туле. Большая перспектива заложена в составлении пульмозкологической карты. Трудно переоценить информацию, которую можно получать с помощью метеорологических спутников по выявлению регионов с плотным атмосферным аэрозолем, т. е. экологически особенно неблагоприятных районов. К таким регионам на территории СССР относятся промышленные города — Норильск, Чита, Красноярск, Уральский и Алтайский регионы, Донбасс, промышленные районы Казахстана, Волжских городов, таких больших центров, как Москва, Ленинград.

Эпидемиологическое обследование должно охватывать лиц с наиболее распространенными легочными болезнями: обширные группы больных острыми респираторными вирусными заболеваниями, пневмонией, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, профессиональными болезнями легких, раком легкого. Для группы хронических заболеваний дыхательных путей большое значение имеет курение, что очень важно учитывать в планируемых эпидемиологических исследованиях.

Научные исследования последних двух десятиков лет позволили сделать принципиально новые теоретические обобщения в пульмонологии. Первое из них касается раскрытия нереспираторных функций легких, которые затрагивают их участие в иммунологическом гомеостазе, в регуляции обмена большой группы биологически активных субстанций. Это научное направление и сегодня остается одним из наиболее интересных в медицине. Следующим теоретическим обобщением оказалась область исследования регуляторных механизмов. Теория нехолинергической и неадренергической регуляции существенно обогатила наши представления о множестве функций легких, их активном участии в механизмах защиты и мобилизации при повреждении различных легочных морфологических структур. Регуляторные пептиды стоят в центре внимания при исследовании острых повреждений легких и в случаях формирования хронического воспалительного процесса. Впечатляют успехи, которые достигаются в области клеточной биологии. Исследования затрагивают как отдельную клетку (эпителиальную, тучную, эозинофил, альвеоцит, лимфоцит, моноцит, фибробласт), так и их кооперацию. Интерстициальный фиброз легких удалось воспроизве-

сти в экспериментах и воссоздать картину кооперативных взаимодействий моноцитов, нейтрофилов и фибробластов. При эмфиземе легких показана патогенетическая роль нейтрофилов и их участие в повышенной продукции эластазы, при бронхиальной астме — эозинофилов, инициирующих повышенный выход хемотаксических субстанций. Дифференциация и пролиферация многих клеток остаются наиболее наукоемкими темами современной пульмонологии. Еще одна область, которая развивается на стыке нескольких научных направлений, касается исследования факторов, влияющих на колонизацию микробов, вирусов, грибов или же их ассоциаций. В самое последнее время особенно остро обсуждается и подвергается исследованию природа персистенции целого ряда вирусов в клетках легочной паренхимы. Все полнее раскрывается роль иммуногенетических механизмов в возникновении целого ряда патологических процессов.

К группе генетических заболеваний относятся муковисцидоз, эссенциальная эмфизема, определенные формы бронхиальной астмы, некоторые формы иммунодефицита. На повестку дня поставлены вопросы лечения с использованием методов генной инженерии. Сохраняют свою актуальность традиционные теперь уже исследования по участию легочной ткани в регуляции метаболической активности большого количества энзимов, клеточных гормонов, катехоламинов, дериватов арахидоновой кислоты.

Все возрастающий интерес проявляется к исследованию иммунологических механизмов защиты органов дыхания и формированию хронического аллергического воспалительного процесса. Концепция бронхоассоциированной лимфоидной ткани способствовала организации целенаправленных научных программ. Дальнейшими стимулами к исследованию роли легких в поддержании иммунологического гомеостаза явились такие проблемы, как СПИД и трансплантационный иммунитет. Современные методы диагностики особенно успешно развиваются в связи с отработкой техники бронхоальвеолярного лаважа. Его широкое клиническое применение позволяет проводить дифференциальную диагностику между такими заболеваниями, как саркоидоз, интерстициальный фиброз легких, большой группой иммунопатологических состояний, что традиционно всегда в клинике решалось с большим трудом. С развитием иммунологических диагностических методов и бронхоальвеолярного лаважа связывают и перспективу ранней диагностики рака легкого. Первые публикации в этой области являются обнадеживающими. Следующим важным направлением является создание современных иммунопрепаратов для лечения самых разнообразных форм легочной патологии: пневмонии, хронических бронхитов, бронхиальной астмы, профессиональных болезней органов дыхания.

Существенный прогресс достигнут в области

клинической пульмонологии. Этому в значительной степени способствовало внедрение фибробронхоскопии, компьютерной томографии, функционального исследования кардиореспираторной системы. Современные микробиологические, микологические, вирусологические, иммуноаллергологические методы определили прогресс в большинстве разнообразных по своей природе болезней органов дыхания. Следует отметить, что диагностика болезней органов дыхания является одной из наиболее сложных и дорогостоящих. Поэтому так важно научное обоснование диагностических программ как скринингового уровня, так и более углубленных и развернутых, необходимых в постановке таких заболеваний, как рак легкого, интерстициальных и гранулематозных болезней органов дыхания, первичной легочной гипертензии, гемосидероза, амилоидоза, лимфопролиферативных заболеваний, лекарственных пневмопатий, легочного вирусоносительства.

В терапии легочных заболеваний имеются определенные успехи. Так, в клиническую практику внедрены современные бронхолитики с селективным эффектом стимуляции β_2 -адренергических рецепторов. Впервые появляются М-холинолитики с избирательным действием на холинергические рецепторы респираторного тракта. Вновь возрос интерес к созданию комбинированных форм лекарственных средств, однако, в отличие от предшествующих препаратов, новую генерацию отличает научное обоснование составных комбинированных препаратов. В качестве примера может служить препарат беродуал (ФРГ), представляющий комбинацию β_2 -симпатомиметика и М-холинолитика.

С созданием ингаляционных стероидных гормонов удалось значительно снизить побочные эффекты, которые наблюдаются при системном их приеме. Новое поколение антибиотиков, практически всех известных групп, позволило существенно изменить течение тяжелых форм пневмоний, гнойных заболеваний легких, снизить число послеоперационных пневмоний.

Большое распространение получают немедикаментозные и профилактические программы в пульмонологии. В некоторых странах Запада (США, Норвегия, Канада) удалось добиться снижения табакокурения, что проявилось существенным снижением числа больных эмфиземой, хроническим бронхитом, раком легких.

Современное состояние пульмонологии достигло столь высокого уровня, что вряд ли в обзорной статье возможно все детально рассмотреть. В журнале «Пульмонология» предполагается обобщать научные достижения, активно способствовать развитию передовых научных идей, внедрению в практическую медицину прогрессивных методов диагностики, лечения и профилактики.

© Н. В. ПУТОВ, 1991

УДК 616.233-002.2

Н. В. Путов

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

ВНИИ пульмонологии Минздрава СССР, Ленинград

Хронический бронхит (ХБ) представляет собой весьма важную и в какой-то мере центральную проблему пульмонологии. Хорошо известна тесная патогенетическая связь ХБ с другими часто встречающимися формами неспецифических заболеваний легких, в частности с бронхиальной астмой и эмфиземой, а также с острыми инфекционными процессами в легочной паренхиме, поскольку важнейшей чертой ХБ является нарушение очистительной функции и иммунологической защиты бронхиального дерева.

Доля ХБ в структуре так называемых хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) составляет не менее 70—80 %, а по данным ЦСУ за последние годы умершие от ХБ составляли 81,8 % всех умерших от ХНЗЛ. Обострения ХБ являются причиной 2/3 (65 %) всех дней нетрудоспособности, связанных с обострениями ХНЗЛ, то есть обуславливают весьма значительные трудовые потери.

Инвалидность при обструктивном ХБ, как правило, устанавливается поздно и практически всегда не менее, чем II группы, а инвалиды живут после заключения ВТЭК всего около 6 лет (при бронхиальной астме — в среднем 22 года, то есть в 3,5 раза дольше). Несмотря на столь быстрое «вымирание» инвалидов, страдающих ХБ, они все же составляют 52,3 %, то есть более половины лиц с инвалидностью, связанной с ХНЗЛ (Лешукович Ю. В., 1990).

Таким образом, вряд ли можно сомневаться, что ХБ имеет огромное медико-социальное значение, а его изучение является фундаментальной задачей пульмонологии. Между тем, как будет показано ниже, современные представления о ХБ как о нозологической форме остаются весьма нечеткими, а многие стороны его патогенеза невыясненными.

Целями настоящей лекции являются: анализ противоречивости ряда основных положений, касающихся проблемы ХБ, а также рассмотрение некоторых особенностей патогенеза заболевания, разумеется, без попытки исчерпывающе

ответить на все затрагиваемые вопросы и тем более осветить все стороны необъятной проблемы.

Прежде всего следует остановиться на спорности и нечеткости общепринятого определения ХБ, повлекшими за собой большие трудности в трактовке результатов его эпидемиологического изучения. В соответствии с так называемым «эпидемиологическим» определением, рекомендованным ВОЗ, ХБ является заболеванием, характеризующимся продуктивным кашлем в течение не менее трех месяцев в году на протяжении не менее двух последовательных лет, если этот кашель не обусловлен иной органической причиной (например бронхоэктазией, хроническим абсцессом, туберкулезом, опухолью и т. д.).

Несмотря на повсеместное использование этого, на первый взгляд четкого, определения и огромное число публикаций, вопрос о распространенности ХБ до настоящего времени не нашел удовлетворительного разрешения.

По ориентировочным данным, предоставляемым официальной статистикой, известно, что в 1989 году в СССР на учете в органах здравоохранения находилось 2 205 303 больных ХБ, что в расчете на взрослое население составляет 10,3‰, то есть немногим более 1 %. Это та известная здравоохранению по обращаемости более тяжелая часть больных, которая, по-видимому, обуславливает подавляющую часть трудовых потерь по временной и стойкой утрате трудоспособности, а также смертность от ХБ.

Эпидемиологические исследования, проведенные сотрудниками ВНИИП на экспериментальных базах с общей численностью населения более 1 млн. человек (Ю. В. Лешукович), показали, что в учреждениях практического здравоохранения по разным причинам недоучтены примерно 30 % лиц, реально страдающих ХБ (имеющие трудовые потери, испытывающие дискомфорт от заболевания и т. д.). Если принять во внимание эту поправку и с известными ого-

ворками экстраполировать результаты проведенного в разных регионах исследования на всю страну, то можно предположить, что распространенность ХБ среди взрослого населения СССР составляет около 16⁰/₀₀, в том числе 13⁰/₀₀ в городе и 20⁰/₀₀ в сельской местности, а общее число больных достигает примерно 3,5 миллионов, то есть превышает суммарное число больных туберкулезом и злокачественными опухолями всех локализаций (Лешукович Ю. В., 1990).

Приведенные выше цифры принято подвергать сомнению, поскольку известно, что большинство лиц, имеющих симптом длительного продуктивного кашля, но не страдающих клинически выраженными обострениями или функциональными расстройствами, как правило, не обращаются за врачебной помощью и не учитываются системой здравоохранения. По широко распространенному мнению, своевременное выявление таких лиц позволило бы установить ранний диагноз и мерами вторичной профилактики предупредить прогрессирование болезни. Это явилось поводом для массовых, так называемых скрининговых, исследований, весьма популярных за рубежом в 60-х — начале 70-х годов, а у нас — с 70-х годов до последнего времени.

Логическим обоснованием таких исследований служило умозрительное, но отнюдь не доказанное допущение, что хронический продуктивный кашель, существенно не беспокоящий больного и представляющий собой один из механизмов очищения дыхательных путей от чрезмерных загрязнений, содержащихся во вдыхаемом воздухе, является начальным признаком прогрессирующего процесса, ведущего к трудопотерям, инвалидизации и смерти. Авторы многочисленных работ стремились не только выявить ХБ на ранней стадии, но и установить его доклинические проявления («предболезнь», «предбронхит», «группа риска» и т. д.). Это вполне соответствовало так называемому «профилактическому направлению советской медицины», которая именно благодаря этой своей особенности якобы выгодно отличается от медицины развитых стран Запада.

Проведенные эпидемиологические исследования дали весьма трудно сопоставимые результаты, различия которых (в десятки и более раз!) невозможно было объяснить разными условиями жизни и работы населения. Так, распространенность ХНЗЛ (около 80 % которых составлял ХБ) равнялась в Белоруссии 2,92⁰/₀₀ (Лломако М. Н. и др., 1980), на Украине — 4,5⁰/₀₀ (Молотков В. Н. и др., 1980), а в Краснодарском крае 294⁰/₀₀ (Павлишук С. А. и др., 1987) и в Латвии 456⁰/₀₀ (Уткин В. В. и др., 1980), с более чем 150-кратным различием между крайними показателями. Даже при исследовании распространенности ХНЗЛ у механизаторов сельского хозяйства, то есть у примерно однородной по возрасту и характеру работы группы насе-

ния, показатель распространенности колебался от 29⁰/₀₀ (Росинская Л. Н. и др., 1980) и 38—58⁰/₀₀ (Молотков В. Н. и др., 1980) до 333⁰/₀₀ (Поляков В. В. и др., 1984) и 417⁰/₀₀ (Васильева О. С., 1980) с различием между крайними показателями более чем в 14 раз.

Близкие к максимальным показатели представляли и иностранные авторы, по данным которых ХБ были поражены более 1/5 (215⁰/₀₀) французских фермеров (Pariente R., 1979), почти четверть (235⁰/₀₀) взрослых жителей ЧСР (Novak M., 1978), почти треть (295⁰/₀₀) фермеров Финляндии (Hunt E., 1978) и металлургов Франции (320⁰/₀₀ — Polu J., 1980).

Разумеется, эти несообразно большие показатели блестяще подтверждают значимость пульмонологии как раздела медицины, но насколько они реальны? Ведь выше шла речь о 3,5 миллионах больных ХБ в нашей стране, а по данным скрининга получаются цифры, достигающие многих десятков миллионов (сотни промилле), учесть и обеспечить которые не смогло бы все наше здравоохранение, даже если бы оно занималось исключительно неспецифическими заболеваниями легких.

В чем причина этой несообразности? По-видимому, в несовершенстве приводившегося выше эпидемиологического определения ХБ, в том, что отнюдь не все, у кого отмечается симптом длительного продуктивного кашля (например, т. н. «кашель курильщика»), попадающие под определение ХБ, являются реально больными или же лицами, у которых можно прогнозировать необратимое прогрессирующее поражение бронхолегочной системы.

Попытки объективизировать скрининговый диагноз ХБ функциональными методами, на которые возлагались большие надежды, к сожалению, их не оправдали и повели к дополнительному завышению числа выявляемых больных за счет лиц, не имеющих даже симптома длительного продуктивного кашля. Так, по данным Ю. В. Лешуковича, уменьшение скоростных показателей форсированного выдоха на величину более 1,65 сигмы от должных (этот критерий в свое время рекомендовался, в том числе и сотрудниками ВНИИП, как ранний признак бронхиальной обструкции) встречается примерно у трети всего взрослого населения, причем в возрасте 40—49 лет в 40 %, в возрасте 50—59 лет — в 60 %, а в более старшем возрасте — в 80 % случаев. Естественно, что у больных ХНЗЛ соответствующие отклонения встречаются еще чаще, однако отличить по этому критерию больных с умеренными обструктивными нарушениями от здоровых не представляется возможным. Однократное снижение максимальных объемных скоростей форсированного выдоха (МОС₅₀, МОС₇₅) почти в половине случаев не подтверждается при повторном исследовании в динамике. Величина ОФВ₁ отличается несколько большей стабиль-

ностью, однако патогномичными оказались лишь значительные отклонения, наблюдающиеся уже при наличии клинических признаков обструкции. Таким образом, диагностическое и прогностическое значение небольших отклонений скоростных показателей форсированного выдоха оказалось близким к нулю.

Чрезвычайно большой интерес представляют данные, полученные сотрудниками ВНИИП при многолетнем исследовании населения экспериментальных областей, при котором было установлено, что число обострений ХНЗЛ на 1000 и число инвалидов по ХНЗЛ на 10 000 населения являются весьма стабильными показателями, почти не зависящими от числа выявляемых в различных регионах больных. Так, при выявляемой распространенности ХНЗЛ $22^0/_{00}$ на 1000 жителей приходилось 18 обострений ХНЗЛ и 7,9 инвалида на 10 000, при распространенности $86^0/_{00}$, то есть почти вчетверо большей, — соответственно 15 и 8, а при распространенности $294^0/_{00}$ (пример из литературы) — 16 и 8. Таким образом, чем больше число больных ХНЗЛ (и ХБ) выявляет скрининг, тем меньше обострений и случаев инвалидности приходится на каждого больного. Расчет показал, что при распространенности $294^0/_{00}$ на одного больного в год должно приходиться всего 0,04 случая обострения. Иначе говоря, при такой распространенности каждый выявленный больной имеет вероятность перенести одно обострение в 25 лет, а подавляющее большинство вообще не имеют обострений, то есть вряд ли могут считаться больными людьми.

Таким образом, было установлено парадоксальное обстоятельство, состоящее в том, что реальный вред для здоровья населения в связи с ХБ практически не зависит от распространенности, выявляемой по критерию ВОЗ, что заставляет усомниться в корректности этого критерия.

Анализ показал, что при распространенности ХНЗЛ, превышающей $25^0/_{00}$, в том числе в десятки раз, дальнейшего увеличения числа обострений (трудопотерь), инвалидности и смертности населения не происходит, а цифра $25^0/_{00}$ того же порядка, что и приводившаяся выше распространенность ХБ, составляющая, как уже упоминалось, до 80 % распространенности ХНЗЛ и основанная отнюдь не на скрининговых исследованиях.

Сказанное выше находит косвенное подтверждение и в поразительном совпадении уровней смертности от ХНЗЛ в промышленно развитых странах, несмотря на противоречивость данных о распространенности этих заболеваний. Так, в СССР (городское население) этот показатель составил 34,5:100 000 (ЦСУ, 1984), в среднем по 24 странам Европы — 34,2 (ВОЗ, 1978), во Франции — 36,3 (Kermarek J., 1983), в ФРГ — 37,1 (Heinrich F., 1984). Лишь в США смертность от ХНЗЛ составила 25,8 (Rank F. et

al., 1984), что, возможно, следует объяснить успехами в борьбе с курением.

Как уже упоминалось, главной задачей скрининга считалось выявление ранних форм ХБ с целью предупреждения перехода этих форм в более тяжелые, в том числе обструктивные, формы заболевания. Однако длительное наблюдение за обнаруженными при скрининговых исследованиях больными не выявило тенденции к прогрессированию у основной массы наблюдавшихся. Характерны в этом отношении данные В. В. Полякова. Через 6 лет наблюдения у 22,5 % больных со скрининговым диагнозом ХБ, в том числе и у части больных с ранее выявленным обструктивным бронхитом, никакой патологии дыхательной системы вообще не удалось обнаружить. Еще почти у 10 % с ранее выявленным ХБ констатирована лишь патология ЛОР-органов. Таким образом, почти у трети (31,9 %) больных диагноз хронического бронхита через 6 лет был снят. Больные, оставшиеся на учете, также не отяжелели в большинстве случаев. При необструктивном бронхите они давали в среднем всего 0,37 случая и 2,9 дня трудопотерь в связи с обострениями заболевания в год, а при обструктивном бронхите соответственно 0,42 случая и 6,6 дня.

Сказанное, конечно, не означает, что обструктивный бронхит, выраженный клинически, является безобидным заболеванием. По данным Ю. В. Лешуковича, больные обструктивным бронхитом живут в среднем на 8 лет меньше, по сравнению со средними показателями продолжительности жизни (любопытно, что больные необструктивным бронхитом живут даже несколько дольше по сравнению со средними показателями). Однако обструктивный бронхит встречается значительно реже необструктивного, особенно в случаях, когда выявленная распространенность составляет десятки и тем более сотни промилле, а надежные методы выявления этой формы на ранних стадиях, как было показано выше, к сожалению, пока что не разработаны, по крайней мере для условий скрининга.

К такому же неутешительному мнению о значении скрининговых исследований пришли и крупные зарубежные эпидемиологи, в том числе и десятилетиями занимавшиеся данной проблемой (например, S. Perdizet и F. Neukirch, 1988). С этим, по всей вероятности, связано то обстоятельство, что в последние годы в развитых странах сокращаются в прошлом весьма популярные, но дорогостоящие и трудоемкие скрининговые исследования, и главное внимание уделяется проведению в жизнь хорошо известных мер первичной профилактики (борьба с курением, производственными вредностями и т. д.).

На основании решений, принятых на симпозиуме, организованном фирмой CIBA в 1959 году, во всем мире официально принято подразделение хронических неспецифических заболеваний

легких на три нозологические формы: хронический бронхит, эмфизема и бронхиальная астма. Эта привычная и на первый взгляд бесспорная классификация отличается поразительной, хотя и не бросающейся в глаза некорректностью, поскольку ее авторы определили каждую из рубрик по совершенно разноплановым критериям. Так, бронхит был определен по клиническому симптому и его продолжительности (продуктивный кашель на протяжении не менее трех месяцев в каждом из двух последовательных лет), эмфизема — по чисто морфологическому признаку (расширение воздухоносных пространств дистальнее терминальных бронхиол) и, наконец, астма — по патофизиологическому феномену (острое обратимое повышение бронхиального сопротивления).

Разумеется, эта особенность классификации CIBA, никем, кстати, не опровергнутой и цитируемой во всех отечественных и зарубежных руководствах по пульмонологии, не могла не сказаться на ее использовании. Так, большинство пульмонологов указывали на крайние методические трудности в разграничении ХБ, в частности обструктивной его формы, и эмфиземы легких. По-видимому, следует считать оправданным выделение относительно немногочисленной группы больных с рано развивающейся наследственной («юношеской», «генуинной», «идиопатической») эмфиземой. Что же касается массы, в основном пожилых, пациентов, со стойкой прогрессирующей бронхиальной обструкцией, то следует заметить, что в последние годы в зарубежной литературе термин «хронический бронхит» при их определении встречается все реже и почти полностью вытесняется терминами «хроническая обструктивная болезнь легких», «хроническая обструктивная бронхопневмопатия» и т. д., что явно противоречит классификации CIBA-симпозиума.

В чем же тут дело и что же в самом деле представляет собой хронический обструктивный бронхит?

Общепризнано, что при хроническом обструктивном бронхите главные функциональные расстройства связаны с нарушением проходимости в первую очередь мелких бесхрящевых бронхов. Сам термин «обструктивный» предполагает их сужение и умозрительно связывается с воспалительными и рубцовыми изменениями.

Между тем, морфометрические исследования, проведенные во ВНИИП А. Г. Бобковым, показали, что у больных, погибших от обструктивного бронхита, мелкие бронхи и бронхиолы не только не сужены, но в среднем имеют более широкий просвет, чем в норме. Так, средний диаметр бронхиол у лиц, погибших от ХБ, оказался в среднем на 30 % шире нормального, тогда как при вторичном дистальном бронхите, связанном с бронхоэктазиями, он был существенно ниже норм.

Более половины (52 %) бронхиол оказались шире, чем в норме, и лишь 13 % — уже. Таковы же данные и ряда зарубежных морфологов, например Mitchell et al. (1976), хотя достаточной ясности в литературе по этому вопросу все же нет. По представлениям крупнейшего американского пульмонолога G. Snider (1989), чем тяжелее больной, тем большую относительную роль в нарушениях бронхиальной проходимости играет эмфизема и меньшую — органические изменения в стенках бронхиол и мелких бронхов. Все это заставляет усомниться в традиционных представлениях о закономерном сужении просвета бронхов при обструктивном бронхите.

При морфологическом исследовании легких лиц, погибших от обструктивного бронхита, то есть достигших крайних стадий этого заболевания, обращает на себя внимание относительная незначительность воспалительных и фиброзных изменений в бронхах, в особенности малого калибра, при наличии практически во всех случаях выраженной, особенно в верхних долях, эмфиземы, преимущественно центриацинарного типа. Не случайно поэтому, что до CIBA-симпозиума в США посмертный диагноз хронического бронхита у таких больных практически не ставился, а констатировалась эмфизема легких, тогда как в Великобритании преимущественным был диагноз хронического бронхита, что нашло отражение в классификации CIBA.

Сказанное позволяет предположить, что при обструктивном бронхите именно эмфизема является важнейшим фактором обструктивных нарушений легочного дыхания, обуславливающим прогрессирующее и необратимое последних.

Механизм воздействия эмфиземы на легочную вентиляцию и газообмен можно представить следующим образом. В результате деструкции межальвеолярных перегородок уменьшается общая поверхность газообмена, а с другой стороны, снижается эластическая отдача легочной ткани. В результате этого бесхрящевые бронхи лишаются поддерживающей их растягивающей силы и коллабируются на выдохе, а по мере нарастания эмфиземы и смещения так называемой «точки равного давления» проксимально коллапс распространяется на более крупные бронхи и даже трахею, что ведет к резкому повышению сопротивления, в особенности на выдохе. Из-за клапанного механизма нарушаются опорожнение и вентиляция альвеол, возрастает остаточная емкость легких, а из-за необходимости активного усилия для обеспечения выдоха и нарушения функции диафрагмы вследствие ее уплощения — возрастают энергозатраты на дыхание, развивается усталость дыхательных мышц и прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Таким образом, эмфизему нельзя считать неким необязательным осложнением обструктивного бронхита или же сопутствующим заболеванием.

Она является едва ли не главным фактором, обуславливающим основные функциональные нарушения, прогрессирование заболевания и, в конечном итоге, гибель больного. По всей вероятности, не будет ошибкой считать, что именно прогрессирующая эмфизема отличает обструктивный бронхит от относительно безобидно текущего бронхита необструктивного, поскольку изменения в самих бронхах при обструктивном бронхите не имеют качественных различий, что было подтверждено на совещании экспертов по морфологической классификации хронических неспецифических заболеваний легких в Женеве в 1976 году.

Безусловно, что при ХБ определенное значение имеют и такие механизмы обструкции, как воспалительный отек бронхиальной слизи, закупорка просвета слизи и, наконец, бронхоспазм. Значение этих факторов состоит в том, что, в отличие от эмфиземы, они обратимы или частично обратимы и лечебное воздействие на них в условиях нарастающей декомпенсации дыхания позволяет вывести больного из тяжелого или даже терминального состояния.

Таким образом, представление о принципиальной неправильности дифференцирования обструктивного бронхита и эмфиземы, требуемого классификацией CIBA (за исключением рано развивающейся наследственной эмфиземы, упоминавшейся выше), имеет достаточно веские основания, на что указывали и такие известные английские пульмонологи, как М. Fletcher и N. Pride (1984) в статье, специально посвященной двадцатипятилетию CIBA-симпозиума.

Как уже упоминалось, в зарубежной литературе термин «хронический обструктивный бронхит» почти полностью вытеснен термином «хроническая обструктивная болезнь легких». Однако при таком подходе хронический необструктивный бронхит, составляющий весьма неопределенную, но подавляющую массу выявляемых при скрининговых исследованиях больных, как бы выпадает из поля зрения, а это вновь наводит на размышления, связанные с тем, что было сказано в предыдущей части лекции. По-видимому, очень значительную, если не подавляющую часть больных так называемым необструктивным бронхитом составляют практически здоровые лица с симптомом продуктивного кашля, тогда как у остальных имеется реальное нарушение здоровья, связанное в основном с повторными обострениями инфекционного процесса в дыхательных путях.

Весьма большой научный и практический интерес представляет вопрос о происхождении эмфиземы при хроническом обструктивном бронхите или, если угодно, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поскольку, как показал опыт, зарубежные термины рано или поздно входят в наш обиход. Старые представления о «воздушной ловушке», перерастяжении и в дальнейшем атрофии альвеол, известные со вре-

мен Лаэннека, в настоящее время оставлены, поскольку в соответствии со сказанным выше клапанный механизм следует рассматривать скорее как следствие, а не причину эмфиземы.

По современным представлениям, универсальным механизмом развития эмфиземы является общее или же локальное (внутрилегочное) нарушение баланса в системе «протеазы-антипротеазы», ведущее при избытке протеаз или недостатке антипротеаз к аутолизу тончайших структур респираторного отдела легочной ткани. Хорошо известно, что неблагоприятное воздействие на протеазно-антипротеазный баланс оказывают те же экзогенные факторы, которые имеют отношение к этиологии изменений в бронхах при ХБ (компоненты табачного дыма, окислы серы, азота и другие оксиданты). Эти факторы способны активизировать протеолитическую активность, одновременно подавляя ее ингибиторы. Однако они в равной мере действуют и при обструктивном, и при необструктивном бронхите и не могут объяснить преимущественное развитие эмфиземы в первом случае.

Важнейшим источником протеаз, в частности наиболее важной из них — эластазы, являются полинуклеарные лейкоциты (Snider G., 1984 и др.), скопление и разрушение которых в легочной ткани обычно связывается с бактериальным воспалением. Последнее по не вполне ясным до сих пор причинам может приводить в разных ситуациях к развитию противоположных по своей сути процессов: эмфиземе и пневмосклерозу, встречающихся при ХБ в различных соотношениях.

В соответствии со сказанным при рассмотрении вопроса о происхождении приобретенной эмфиземы следует остановиться на этиологии и патогенезе бактериального инфекционного процесса в бронхах при ХБ.

Хорошо известно, что основными микробными возбудителями этого процесса являются так называемые пневмотропные микроорганизмы: стрептококк пневмонии (пневмококк) и гемофильная палочка, способные к адгезии на клетках бронхиального эпителия и альвеолоцитах. По данным Л. А. Вишняковой, во время обострения пневмотропные микробы высевались из бронхиального секрета в 88 % случаев, в том числе пневмококк — в 78 % и гемофильная палочка — в 32 % случаев, причем в концентрациях, принимаемых за диагностические, тогда как условно-патогенная микрофлора обнаруживалась на порядок реже и диагностических концентраций не достигала. В период ремиссии частота высева пневмотропной микрофлоры существенно уменьшалась, а ее концентрация падала ниже диагностической.

С еще большей частотой в сыворотке и в бронхиальном секрете определялись антитела к обоим пневмотропным микроорганизмам, частота выделения и концентрация которых снижались в фазе ремиссии.

Вирусологические исследования, проведенные И. В. Походзей и Н. В. Яковлевой, показали, что огромную роль в течении и обострениях инфекционного процесса в бронхах при хроническом бронхите играют и респираторные вирусы. В контрольной группе практически здоровых лиц респираторная вирусная инфекция, и притом в латентной форме, была выявлена лишь в 11 % случаев. В то же время при обострении обструктивного бронхита вирусы обнаруживались у 88 % больных, в том числе у 43 % в активной форме, у 15 % в фазе реконвалесценции, а у 30 % в форме длительного персистирования на протяжении до трех лет наблюдения, что сопровождалось высоким уровнем противовирусных антител в сыворотке. Этот факт, несомненно, представляет большой интерес и имеет большое значение для понимания сущности инфекции при хроническом бронхите.

В 3/4 случаев вирусы в бронхах встречались в виде ассоциаций, в которых чаще всего встречался вирус гриппа А, а несколько реже аденовирус и РС-вирус, особенно склонный к длительной персистенции.

При этом отмечался отчетливый супрессивный эффект вирусной инфекции на клеточный иммунитет. В острый период вирусной инфекции при ХБ число Т, Т-активных лимфоцитов и естественных киллеров снижалось, а при персистирующей инфекции это снижение (в особенности естественных киллеров) было особенно резким.

Высокая контагиозность респираторных вирусов, их резко выраженные иммуносупрессивные свойства, а также способность к персистенции позволяют предположительно высказаться об их особой роли, с одной стороны, как инициаторов обострения, а с другой — как фактора, способствующего вялотекущему и рецидивирующему инфекционному воспалению.

Безусловную роль в этом воспалении играет, как уже упоминалось, бактериальная пневмотропная микрофлора, способная вызвать лейкоцитарную реакцию, которая, в свою очередь, ведет к освобождению лейкоцитарной эластазы — главного фактора в разрушении легочной ткани, свойственном эмфиземе.

Как показали исследования И. В. Походзей и др., Н. И. Александровой и др., при необструктивном бронхите в период обострения и в секрете, и в сыворотке крови происходят относительно умеренные неблагоприятные сдвиги в состоянии факторов иммунологической резистентности, которые в фазе ремиссии в основном ликвидируются. В то же время при бронхите обструктивном эти сдвиги оказываются гораздо более глубокими при обострении и, что особенно важно, не обнаруживают отчетливой тенденции к ликвидации и в период ремиссии, оставляя респираторный тракт подготовленным к новой инвазии вирусов и бактерий.

При сопоставлении рассмотренных выше фактов

трудно не заметить, что при обструктивном бронхите, характеризующемся эмфиземой, отмечаются наиболее выраженные и стойкие нарушения местного и общего иммунитета, в особенности клеточного, и соответственно этому наблюдается более упорное и чаще рецидивирующее течение вирусно-бактериального инфекционного процесса в бронхах. В то же время при бронхите необструктивном, протекающем без выраженной эмфиземы, нарушения иммунитета находятся на качественно ином, менее тяжелом уровне, и соответственно этому инфекционный процесс выражен в гораздо меньшей степени.

Возвращаясь к данным, приводившимся в первой части лекции, следует упомянуть, что, по данным эпидемиологических исследований, проводившихся сотрудниками ВНИИП, повторные частые вспышки респираторной (вирусной) инфекции у лиц, считающихся здоровыми, с большей достоверностью, чем симптом кашля или же небольшое снижение скоростных показателей форсированного выдоха, могут свидетельствовать о возможности развития обструктивного заболевания бронхолегочной системы в будущем.

Все это позволяет высказать осторожное предположение, что между нарушениями иммунологической реактивности и эмфиземой при обструктивном бронхите есть причинная связь. На фоне сниженной реактивности, возможно, первично связанной с наследственными факторами, развивается вначале вирусная инфекция, усугубляющая иммуносупрессию, особенно при персистировании вирусов (феномен взаимного отягощения). Это способствует развитию бактериальной инфекции пневмотропными микроорганизмами, вызывающими лейкоцитарную реакцию с освобождением лейкоцитарных протеаз (эластазы) и развитием преимущественно центриацинарной эмфиземы. Однако эта гипотетическая причинно-следственная цепь требует дополнительного изучения и проверки.

Выводы

1. Хронический бронхит по своему медико-социальному значению является фундаментальной проблемой пульмонологии.

2. Общепринятое определение хронического бронхита далеко не всегда позволяет отграничить реально больных от практически здоровых лиц, а основанные на нем эпидемиологические исследования могут давать резко завышенные показатели распространенности и требуют критической оценки.

3. Прогрессирование заболевания у лиц с так называемыми «ранними» формами хронического бронхита в большинстве случаев нельзя считать закономерным. Умеренное снижение параметров форсированного выдоха имеет весьма ограниченное прогностическое значение и не позволяет с

достаточной достоверностью выявить лиц с начальными формами хронического обструктивного заболевания легких.

4. Разделение хронического обструктивного бронхита и эмфиземы как нозологических форм некорректно, поскольку эмфизема является морфологическим феноменом, органически присущим обструктивному бронхиту и в первую очередь определяет свойственные ему прогрессирующие необратимые нарушения функции легких.

5. Респираторные вирусы, наряду с пневмотропными бактериями, играют чрезвычайно большую роль в течении инфекционного процесса при хроническом бронхите. Это определяется их высокой контагиозностью, выраженными иммуносупрессивными свойствами, а также возможностью персистенции.

6. Хроническому обструктивному бронхиту свойственны качественно более тяжелые и стойкие нарушения иммунологической реактивности, что может иметь отношение к объяснению происхождения прогрессирующей эмфиземы, отличающей именно эту форму бронхита.

В заключение следует подчеркнуть, что изложенные выше факты и полемические соображения отнюдь не претендуют на роль истины в последней инстанции, а являются скорее информацией к размышлению над чрезвычайно важной, но пока не решенной проблемой хронических обструктивных заболеваний легких.

Поступила 12.01.91

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-002-022.7:579.861-053.87-092:612.017.1

В. Е. Ноников, М. Н. Зубков, Е. Н. Гугуцидзе (Москва)

ПНЕВМОКОККОВАЯ ПНЕВМОНИЯ У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ: ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Пневмококки являются общепризнанными и наиболее частыми возбудителями острых пневмоний (ОП). Их удельный вес в этиологической структуре ОП у лиц пожилого и старческого возраста достигает 70—80 % [1, 3, 4, 7]. Заболеваемость пневмококковой ОП в США среди всего населения страны составляет 1,5 %, а среди лиц старше 60 лет — 10—15 % [6]. Пневмококки как возбудители ОП в пожилом возрасте отличаются особой агрессивностью и у 15—30 % заболевших вызывают пневмококковый сепсис [8, 9] с летальным исходом у 30—65 % больных [5].

В иммунологическом аспекте развитие ОП является следствием несостоятельности механизмов местной защиты, а высокая частота генерализации инфекции при ОП в геронтологической практике определяет интерес к изучению специфического гуморального иммунитета [2].

Исследования проводили в специализированном отделении пульмонологии в г. Москве в 1984—1988 гг. Обследовано 343 больных ОП, из них: 217 лиц в возрасте 60 лет и старше, 126 пациентов в возрасте 20—59 лет (группа сравнения). Этиология ОП была установлена у всех больных по

программе, включающей сочетанное использование бактериологического (посев мокроты с количественной оценкой выделенной микрофлоры) и серологических (обнаружение бактериальных антигенов и специфических антител в сыворотке крови) методов.

Гуморальный иммунитет оценивали путем определения концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови по Манчини и на основе выявления пневмококковых антител методом встречного иммуноэлектрофореза с установлением их титров в реакциях связывания комплемента и непрямой иммунофлюоресценции по общепринятым методикам. В качестве диагностикумов использовали нативные и разрушенные ультразвуком музейные штаммы пневмококка 1, 2 и 3 сероваров и клинические изоляты, выделенные из мокроты больных. Для обнаружения пневмококковой антигенемии методом встречного иммуноэлектрофореза применяли диагностические антисыворотки фирмы Difco (США).

Результаты иммунологических исследований были внесены в банк данных ЭВМ и обработаны с помощью пакета прикладных программ для науч-

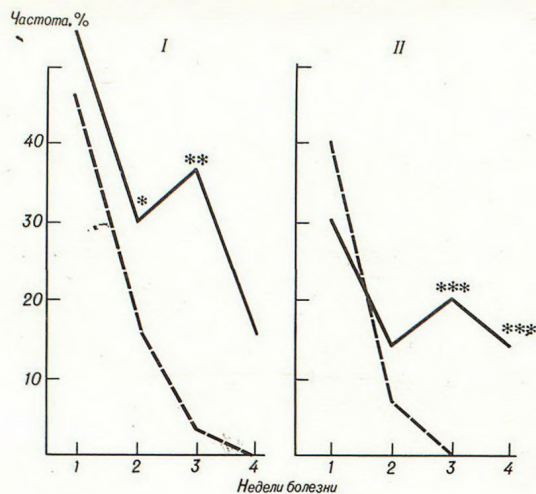


Рис. 1. Частота пневмококковой антигенемии.

По оси абсцисс здесь и на рис. 2—5 — недели болезни; по оси ординат — частота пневмококковой антигенемии (в %). I — пневмококковая ОП, II — ОП, вызванная пневмококком в составе ассоциации возбудителей. Сплошная линия — лица старше 60 лет, пунктирная линия — лица моложе 59 лет. Звездочками обозначена достоверность различия: одна — $p=0,05$, две — $p=0,01$, три — $p=0,001$.

ных медицинских исследований, разработанного в Калифорнийском университете (США).

Из общего числа обследованных больных пневмококки в качестве этиологического агента ОП фигурировали у 178 пациентов старше 60 лет и у 103 больных в группе сравнения, т. е. с одинаковой частотой — 82 %. При этом пневмококковая моноинфекция отмечалась у 28 % больных старше 60 лет и в 1,5 раза чаще (42 %) в группе сравнения ($p>0,05$). Пневмококки в составе ассоциации возбудителей, напротив, чаще выявлялись у больных пожилого и старческого возраста (в 54 % случаев), нежели у пациентов моложе 60 лет (в 40 % случаев; $p>0,05$).

Пневмококковая моноинфекция вызывала доле-вые и многодолевые ОП у 5 % пожилых больных и у 3 % больных молодого и среднего возраста, а очаговые ОП соответственно у 30 % и 48 % больных. Ассоциации возбудителей с участием пневмококков явились причиной доле-вых и многодо-левых ОП у 11 % пожилых и у 6 % молодых пациентов, а очаговых ОП — у 54 % и 43 % боль-ных соответственно.

В иммунологическом аспекте антигенемия отра-жает недостаточность механизмов местной защи-ты, тенденцию к генерализации инфекционного процесса, стимулирует выработку специфических антител и одновременно приводит к их употребле-нию путем образования комплексов антиген + ан-титело.

Изучение частоты пневмококковой антигенемии в зависимости от сроков развития ОП, возраста больного и особенностей этиологии заболевания (монокультура или ассоциация возбудителей) по-казало, что чаще всего рассматриваемый фено-мен наблюдался на 1-й неделе болезни (рис. 1).

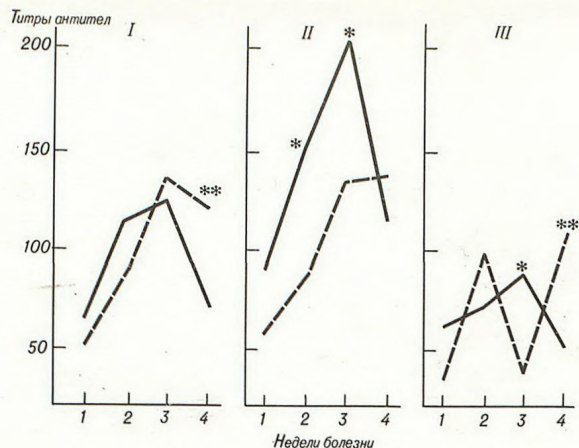


Рис. 2. Образование специфических антител к пневмококку при пневмококковой ОП.

По оси ординат здесь и на рис. 3, 4 — титры антител. I — все случаи ОП, II — ОП без антигенемии, III — ОП с антигенемией пневмококка. Сплошная линия — лица старше 60 лет, пунктирная линия — лица моложе 59 лет. Одна звездочка — $p=0,05$, две — $p=0,01$.

При пневмококковой моноинфекции антигенемия в течение 1-й недели заболевания выявлялась у 53 % больных пожилого и у 45 % лиц молодого и среднего возраста. У лиц старше 60 лет на 2-й неде-ле заболевания частота обнаружения антигенемии снижалась до 30 %, а на 3-й неделе болезни достигала 35 %. В этой возрастной группе даже в период выздоровления (на 4-й неделе от начала ОП) антигенные субстанции пневмококка в сыво-ротке крови определялись у 17 % обследованных. В группе сравнения отмечено быстрое сниже-ние частоты обнаружения антигенемии (до 17 % на 2-й неделе и до 2 % на 3-й неделе болезни), причем на 4-й неделе от начала заболевания фено-мен антигенемии не был обнаружен ни у одного больного.

При ОП, вызванных ассоциацией возбудителей с участием пневмококка, в течение 1-й недели за-болевания пневмококковая антигенемия обнару-живалась у 27 % лиц старше 60 лет и у 40 % боль-ных в группе сравнения. У лиц пожилого и стар-ческого возраста частота выявления этого феноме-на уменьшалась на 2-й неделе до 13 %, затем повышалась на 3-й неделе до 20 % и сохранялась на уровне 13 % на 4-й неделе от начала ОП. В мо-лодом и среднем возрасте уже на 2-й неделе заболевания частота пневмококковой антигенемии снижалась до 7 %, а на 3-й и 4-й неделях болезни антигенемия вообще не выявлялась.

Таким образом, можно считать установленным, что пневмококковая антигенемия наиболее часто встречается в острейшем периоде ОП на 1-й неде-ле болезни, а затем частота обнаружения этого феномена убывает. У лиц пожилого и старческого возраста антигенные субстанции пневмококка в сыворотке крови выявляются вплоть до 4-й недели заболевания, причем на 3-й неделе болезни частота обнаружения антигенемии несколько повышается.

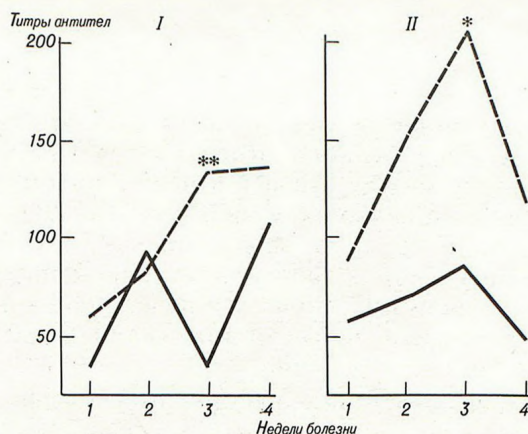


Рис. 3. Образование специфических антител к пневмококку в зависимости от антигенемии.

I — возраст 20—59 лет, II — возраст 60 лет и более. Сплошная линия — наличие антигенемии, пунктирная — отсутствие антигенемии. Одна звездочка — $p=0,05$, две — $p=0,01$.

В группе сравнения вероятность антигенемии снижается в несколько раз в течение первых двух недель от начала заболевания, на 3-й неделе ОП ее обнаружение крайне редко, а на 4-й неделе антигенные субстанции пневмококка в сыворотке крови у лиц молодого и среднего возраста не выявляются.

Обращает внимание, что вне зависимости от возраста больных ОП пневмококковая антигенемия чаще всего наблюдалась у лиц, отмечавших ознобы.

Изучение специфической сероконверсии при пневмококковой ОП (рис. 2) показало, что титры антител к пневмококку у лиц старше 60 лет на 1-й неделе болезни были незначительно выше, чем в группе сравнения, затем они нарастали и удваивались на 2—3-й неделях заболевания. Для 4-й недели болезни характерно снижение титров специфических антител до их уровней на 1-й неделе ОП. У лиц молодого и среднего возраста титры антител удваивались на 2-й неделе заболевания и достигали максимальных значений на 3-4-й неделях от начала ОП, а на 4-й неделе болезни концентрации пневмококковых антител в 1,5 раза превышали аналогичные показатели у лиц старше 60 лет.

Наличие или отсутствие пневмококковой антигенемии у больных ОП обуславливало различия в характере специфического гуморального иммунного ответа. Так, у лиц пожилого возраста, когда антигенные субстанции пневмококка в сыворотке крови не выявлялись, образование специфических антител шло быстрее и в более значимых титрах до 3-й недели заболевания, после чего содержание антител резко снижалось. У лиц молодого и среднего возраста в течение первых двух недель болезни титры пневмококковых антител нарастали медленнее, но на 4-й неделе они достигали максимальных значений (превышавших в 2 раза исходные уровни).

При пневмококковой антигенемии, сопровождавшей ОП, динамика специфического иммунного ответа претерпевала изменения. У лиц пожилого и старческого возраста нарастание титров антител к пневмококку происходило постепенно, а их значения были в 2 раза ниже, чем в отсутствие антигенемии. В группе сравнения отмечалось более быстрое по срокам увеличение концентраций антител при временном падении их уровней на 3-й неделе болезни.

Достоверность снижения титров специфических антител к пневмококку при пневмококковой антигенемии отражена на рис. 3, где в обеих возрастных группах представлены более высокие титры специфических антител при ОП, протекающих без антигенемии. Из приведенных данных следует, что ОП, сопровождающиеся пневмококковой антигенемией, имеют признаки дефицита специфических антител к возбудителю, вероятнее всего, за счет усиленного их потребления при образовании комплексов антиген + антитело. Иными словами, пневмококковая ОП с антигенемией характеризуется гуморальным иммунодефицитом опосредованно через связывание антигенами пневмококка специфических антител.

Представлялось вполне вероятным, что у больных ОП при пневмококковой моноинфекции гуморальный иммунный ответ в виде образования специфических антител должен быть более энергичным, по сравнению с ОП, обусловленными ассоциациями возбудителей с участием пневмококка. Это предположение подтверждается данными, представленными на рис. 4, где концентрации специфических антител к пневмококку у лиц пожилого и старческого возраста при моноинфекции оказались выше, а при смешанных инфекциях с участием пневмококка отмечалось существенное снижение титров антител на 3-й неделе болезни. Наблюдаемый относительный дефицит пневмококковых антител при ОП, вызванных несколькими агентами, вероятно, можно объяснить эффектом повышенного потребления иммуноглобулинов, расходуемых на иммунную защиту одновременно от нескольких видов возбудителей.

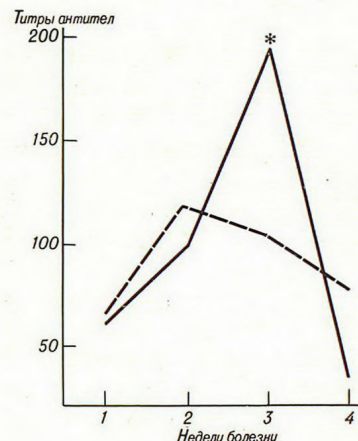


Рис. 4. Образование специфических антител к пневмококку у больных ОП в возрасте 60 лет и более.

Сплошная линия — пневмококковая ОП, пунктирная — ОП, вызванная пневмококком в составе ассоциации возбудителей. Одна звездочка — $p=0,03$.

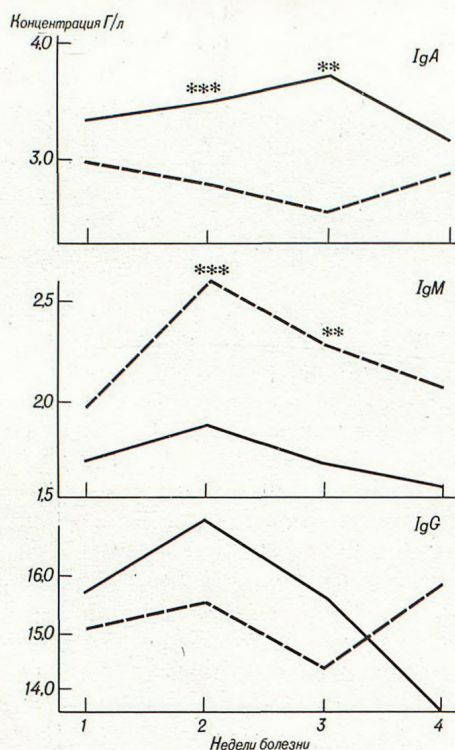


Рис. 5. Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови больных ОП.

По оси ординат — концентрация иммуноглобулинов (в г/л). Сплошная линия — лица старше 60 лет, пунктирная — лица моложе 59 лет. Одна звездочка — $p=0,05$, две — $p=0,01$, три — $p=0,001$.

Из приведенных выше данных следует, что максимальный риск относительного дефицита специфических антител у лиц старше 60 лет возникает при ОП, вызванных ассоциациями возбудителей, в сочетании с антигенемией.

Различия в специфическом гуморальном иммунном ответе у больных ОП пожилого и старческого возраста определили интерес к сравнительному изучению концентраций сывороточных иммуноглобулинов различных классов в разные периоды болезни.

Представленные на рис. 5 результаты свидетельствуют, что первичный иммунный ответ, проявляющийся продукцией IgM, был значительно более выражен при ОП у лиц молодого и среднего возраста. Принципиально различались в сравниваемых группах больных концентрации IgA во все периоды болезни. Так, у лиц старше 60 лет концентрации IgA нарастали до 3-й недели ОП, а затем снижались до исходного уровня. В группе сравнения, напротив, уровни IgA снижались от начала до 3-й недели заболевания, но затем отмечалось их нарастание.

Концентрации IgM в сыворотках крови больных ОП были выше во все сроки болезни у лиц молодого и среднего возраста и достоверно ($p>0,05$ — $0,001$) отличались от соответствующих показателей у лиц старше 60 лет в первые три недели болезни. Наибольшее нарастание IgM в сыворотке

крови молодых пациентов (с 2,0 до 2,6 г/л) отмечалось в период от 1-й до 2-й недели заболевания.

Содержание IgG в сыворотке крови было выше у больных старше 60 лет, а увеличение концентраций иммуноглобулинов этого класса отмечалось в интервале между 1-й и 2-й неделями болезни с последующим снижением на 3-й неделе ОП. У лиц молодого и среднего возраста на 3-й неделе заболевания наблюдалось кратковременное снижение уровней IgG, но на 4-й неделе ОП концентрации нарастали, достигая максимальных для этой группы больных значений.

Более высокие концентрации IgG в сыворотках крови больных пожилого и старческого возраста, вероятно, объясняются тем, что эпизод ОП для них нередко означает повторную встречу с возбудителем и преимущественное образование антител идет по типу вторичного иммунного ответа. В то же время можно допустить, что в условиях относительного дефицита IgM и продолжающегося антигенного раздражения защитная реакция является более универсальной (продуцируются иммуноглобулины всех трех классов). Вероятно, поэтому динамика продукции сывороточного IgA у больных пожилого и старческого возраста разительно отличается от таковой в группе сравнения. Гиперпродукция IgA у лиц старше 60 лет, наряду с возрастающей частотой его относительного дефицита, а также выявленные различия в концентрациях этого класса иммуноглобулинов у больных ОП в зависимости от наличия или отсутствия антигенемии ($p>0,05$) наводят на мысль о потреблении сывороточного IgA и выполнении им сходной с секреторным IgA функции, а именно — блокирования адгезивных свойств бактерий, но уже в кровяном русле, что особенно важно при бактериемическом течении ОП, столь характерном для пожилого возраста. Косвенным подтверждением этого предположения служат различия в образовании специфических антител к пневмококку в разных возрастных группах при ОП, протекающих с антигенемией (бактериемией).

Таким образом, проведенное исследование позволило установить определенные особенности специфического гуморального иммунного ответа при пневмококковой ОП у лиц старше 60 лет. Первая неделя ОП характеризуется высокой агрессивностью пневмококковой инфекции, что сопровождается максимальной (до 53 %) частотой антигенемии возбудителя. В последующие сроки от начала заболевания частота антигенемии у больных молодого и среднего возраста быстро снижается, в то время как для пожилых пациентов характерна повторная волна пневмококковой антигенемии на 3-й неделе болезни.

В начальный период (1-я неделя) ОП гуморальный иммунитет неадекватно низок по сравнению с активностью инфекционного процесса, что выражается минимальными титрами специфических антител к пневмококку в сыворотках крови больных. Поэтому при лечении пневмонии в эти сроки

наиболее существенны адекватная антибактериальная химиотерапия и заместительная иммунотерапия, заключающаяся во введении специфических донорских антител в виде различных иммуноглобулинов и плазмы крови.

У лиц старше 60 лет при ОП отмечается преимущественно вторичный иммунный ответ. Сероконверсия у них возрастает в течение первых трех недель болезни, а на 4-й неделе ОП титры антител к пневмококку обычно снижаются до исходных уровней. Специфические антитела к пневмококку достигают наибольших значений при пневмококковой пневмонии, не сопровождающейся антигенемией. Напротив, титры специфических антител достоверно ниже при пневмококковой антигенемии и при ОП, вызванных ассоциациями возбудителей с участием пневмококка. Это можно объяснить усиленным потреблением антител на образование комплексов антиген + антитело и увеличением расхода иммуноглобулинов на образование антител к разным видам возбудителей.

Принципиальные отличия динамики продуцирования IgA у лиц старше 60 лет в различные сроки болезни и корреляция этого явления с частотой антигенемии могут свидетельствовать о том, что у пожилых лиц при ОП с антигенемией (бактериемией) сывороточный IgA играет более активную роль в гуморальном иммунитете, чем принято считать. Вполне вероятно, что сывороточный IgA нарушает адгезивные свойства циркулирующих в русле крови возбудителей, предотвращая локальную колонизацию микроорганизмов и развитие сепсиса.

В ы в о д ы

1. Пневмококки являются наиболее частыми возбудителями ОП у лиц старше 60 лет как в виде моноинфекции; так и в составе ассоциаций микроорганизмов.

2. Первая неделя ОП характеризуется максимальной частотой пневмококковой антигенемии и минимальными титрами специфических антител к пневмококку в сыворотках крови больных.

3. Антигенемия возбудителя при пневмококко-

вой ОП у лиц пожилого и старческого возраста имеет характерное двухволновое (1-я и 3-я недели болезни) проявление.

4. При пневмококковой антигенемии и при ОП, вызванных смешанной инфекцией с участием пневмококка, титры специфических антител снижены, что объясняется усиленным их потреблением.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вишнякова Л. А., Путов Н. В. // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С. 15—18.
2. Инфекционные болезни в пожилом возрасте / Фокс Р., Смит С., Фримен Е. и др.: Пер. с англ.— М., 1987.
3. Ноников В. Е., Zubkov M. H., Гугуцидзе Е. Н. // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С. 30—34.
4. Bentley D. // Gerontology.— 1984.— Vol. 30, N 5.— P. 297—307.
5. Besch C., Sanders G. // Geriatrics.— 1986.— Vol. 41, N 4.— P. 55—66.
6. Fourrier A., Mouton Y. // Bull. Acad. nat. Med.— 1980.— Vol. 164, N 7.— P. 654—658.
7. Lode H. // Amer. J. Med.— 1986.— Vol. 80, N 5.— P. 70—74.
8. Madden J., Croker J., Beynon G. // Postgrad. Med. J.— 1981.— Vol. 57, N 670.— P. 502—506.
9. Murphy T., Fine B. C. // Amer. J. Med. Sci.— 1984.— Vol. 288, N 3.— P. 114—118.

Поступила 03.12.90

PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE: FEATURES OF SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE

V. E. Nonikov, M. N. Zubkov, E. N. Gugutsidze

Summary

Bacteriological examination of sputum was performed, pneumococcal antigen substances and titers of pneumococcus—specific antibodies were determined in blood serum, IgA, IgM, and IgG serum concentrations were studied in 343 pneumonia patients (217 of them over 60). It was found, that pneumococci, both as mono-infection and in microbial associations, are the most frequent cause of pneumonia in elderly patients. The first week of pneumonia is characterized by maximal incidence of pneumococcal antigenemia and minimal serum titers of pneumococcus—specific antibodies. Pneumococcal antigenemia in pneumococcal pneumonia elderly patients has a characteristic manifestation (the 1st and the 3rd weeks of the disease). Titers of pneumococcus—specific antibodies are decreased, due to increased consumption, in pneumococcal antigenemia and pneumonia induced by mixed infection with pneumococcus.

А. В. Мамонов

ОСТРЫЕ ПНЕВМОНИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

(Клинико-иммунологические параллели: новые стороны патогенеза,
возможности оптимизации прогноза, диагностики и лечения)

Кафедра внутренних болезней № 1 2-го лечебного факультета Московской медицинской
академии им. И. М. Сеченова

Одной из сторон современного научно-технического прогресса является возрастание роли химических соединений во всех сферах жизнедеятельности человека, а в связи с этим и учащение заболеваний химической этиологии, например острых бытовых отравлений. В наши дни на первое по частоте место среди них выходят отравления психотропными препаратами (ОПП) [4]. Если учесть тот факт, что в отдельные годы истекшего десятилетия в некоторых зарубежных странах число госпитализированных по поводу отравлений было сравнимым с числом госпитализированных по всем остальным неотложным состояниям, а частота ОПП как за рубежом, так и в СССР к нашим дням возросла на 150—200 % по сравнению с уровнем 60-х годов [5, 6], то становится ясной огромная значимость правильной организации и повышения эффективности лечения ОПП. В этом направлении сегодня достигнуты определенные успехи. В клиническую практику внедрены высокоэффективные средства детоксикации (гемосорбция, гемодиализ и т. п.), что позволило снизить летальность в токсикогенной фазе ОПП [3]. Однако общая летальность при этой патологии колеблется от 3 до 7 %, а при тяжелых отравлениях даже в специализированных центрах достигает 20 % [5]. Патоморфоз ОПП, обусловленный ранним применением средств активной детоксикации, приводит к тому, что среди причин смерти при ОПП на первый план выходят осложнения соматогенной фазы, т. е. того периода, в котором отравляющего вещества в организме больного уже нет и клиническая картина которого формируется комплексом компенсаторно-приспособительных реакций. В наши дни самым частым осложнением ОПП являются острые пневмонии (ОП), которые развиваются более чем у половины больных. Именно ОП являются непосредственной причиной более чем трети всех летальных исходов этих отравлений [3].

Предпосылок столь частого развития ОП при ОПП несколько. Наиболее определенными среди них можно считать центральные нарушения дыхания, бронхорею в сочетании с нарушением бронхиального дренажа, нарушения легочной гемодинамики с развитием венозного застоя, нарушения микроциркуляции [1]. Немаловажную роль могут играть и такие факторы, как повышение

инфицированности слизистых оболочек верхних дыхательных путей вследствие выполнения промывания желудка, ларингоскопии, интубации трахеи. Мы здесь не упоминаем об аспирационных пневмониях, т. к. их патогенез достаточно ясен.

В настоящее время во Всесоюзном центре по лечению острых отравлений (ВЦЛОО) комплекс лечебных мероприятий при тяжелых ОПП составлен с учетом всех упомянутых патогенетических факторов, predisposing к развитию ОП. Всем больным ОПП, поступающим в коматозном состоянии, помимо активной детоксикации, превентивно назначаются антибиотики широкого спектра действия и сульфаниламиды внутривенно, вибромассаж грудной клетки, коррекция расстройств гемодинамики, гемостаза и микроциркуляции, по показаниям проводится искусственная вентиляция легких в сочетании с санационными бронхоскопиями. Несмотря на это, добиться существенного снижения частоты развития ОП не удается. Течение этих осложнений остается тяжелым, часто развивается деструкция легочной ткани, хотя из мокроты высеивается, как правило, лишь условно-патогенная флора.

Все приведенные факты позволяют предполагать, что при ОПП имеются еще малоизученные патогенетические механизмы, недоучет которых в лечении больных не позволяет существенным образом улучшить результаты профилактики и лечения ОП.

Целью настоящей работы стало исследование иммунного статуса больных ОПП, определение связи его особенностей с частотой развития ОП и разработка на этой основе дополнительных лабораторных критериев прогноза и диагностики этих осложнений. Кроме того, мы попытались оценить лабораторно и клинически профилактические и лечебные возможности ультрафиолетового облучения крови (УФОК) как средства иммунокоррекции. Данный способ иммунокоррекции был выбран потому, что он является экстракорпоральным и не требует введения ксенобиотиков в организм больного ОПП. Кроме того, к настоящему времени уже показано положительное влияние УФОК на клиническую картину ОПП [2].

Нами обследовано 132 больных, лечившихся в ВЦЛОО, в возрасте 18—56 лет (женщин 60,

Таблица 1

Характеристика больных с ОПП по виду психотропных препаратов, тяжести отравления, наличию ОП и исходу заболевания

Вид препарата, вызвавшего отравление	Степень тяжести отравления		Развитие ОП	Умерли
	I	II—III		
Барбитураты	9	20	7	4
Амитриптилин	5	19	8	3
Бензодиазепины	11	10	3	—
Фенотиазины	5	7	2	1
Смеси указанных препаратов	11	35	12	8
Всего...	41	91	32	16

мужчин 72). Другие сведения о больных представлены в табл. 1.

У всех больных, помимо общепринятого клинико-токсикологического обследования, проводили определение лейкоцитоза с подсчетом относительного и абсолютного содержания НСТ-положительных нейтрофилов (Рак В. Н., 1970), Т- и В-лимфоцитов (соответственно Е- и ЕАС-розеткообразование), уровня иммуноглобулинов А, М, G (Мансипи, 1965), циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК (Наškova V., 1977), гемолитической активности комплемента (Кэбот и Майер, 1968) как при поступлении в стационар, так и на 3, 5 и 7-е сутки на фоне проводимого лечения. Кроме того, у 50 больных определено в те же сроки содержание глюкокортикоидов (методом конкурентного связывания с транскортином) и АКТГ (радиоиммунным методом) в сыворотке крови. Полученные цифровые данные обработаны с расчетом критерия Стьюдента, а также проведен корреляционный и факторный анализ (В. Н. Дагаев).

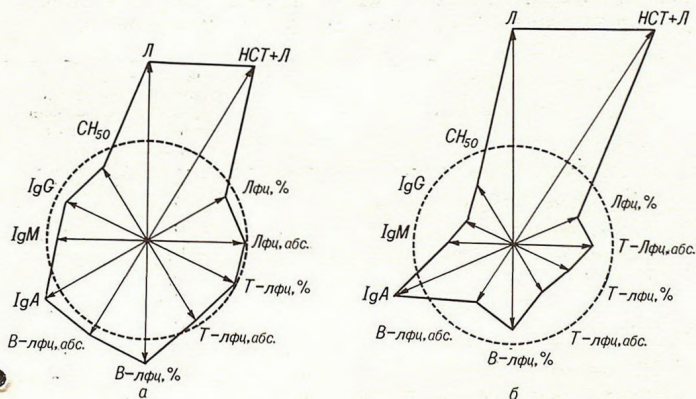
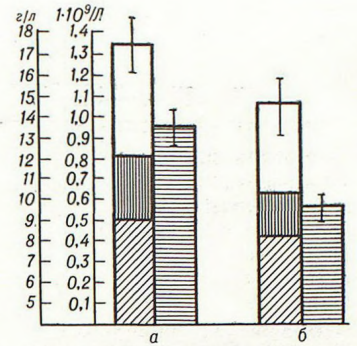


Рис. 1. Иммунограммы больных с легкой (а) и тяжелой (б) степенями интоксикации психотропными препаратами.

На радиальных осях отложены показатели (Л — лейкоциты, НСТ+Л — лейкоциты, восстанавливающие нитросиний тетразолий. Лфи — лимфоциты, Ig — иммуноглобулины, CH₅₀ — гемолитическая активность комплемента) в процентах к норме, а окружность проведена через отметки 100 %.

Рис. 2. Содержание лимфоцитов, их Т- и В-популяций и иммуноглобулина G у больных с тяжелой степенью отравления психотропными препаратами (столбики а) и у больных с осложненным последующим течением отравления (столбики б) на момент поступления в стационар.

Вертикальная штриховка — В-лимфоциты, косая штриховка — Т-лимфоциты, горизонтальная штриховка — иммуноглобулин G.



Все больные получали общепринятое комплексное лечение. ОП в соматогенной фазе развились у 32 больных и послужили непосредственной причиной смерти 9 из 16 умерших. Кроме того, еще у 2 умерших ОП признаны конкурирующей причиной смерти. Как правило, ОП носили очагово-сливной или долевого характер, у 5 больных отмечены деструктивные изменения легочной ткани. В исследование не были включены больные, имевшие признаки аспирации.

Сопоставление данных иммунологического обследования при поступлении в стационар показало, что особенности состояния иммунитета связаны не столько с видом отравляющего вещества, сколько со степенью тяжести интоксикации. Из иммунограмм, представленных на рис. 1, видно, что у больных с легкой степенью ОПП (I ст. по Е. А. Лужникову) [3] достоверные изменения иммунного статуса выражались лишь в лейкоцитозе и повышении доли НСТ-положительных нейтрофилов. Изменения всех остальных показателей не были выраженными. У больных, поступивших с явлениями тяжелой интоксикации (II—III ст.), определялось достоверное увеличение числа лейкоцитов, с резким увеличением доли НСТ-положительных нейтрофилов, достоверное уменьшение процентного содержания лимфоцитов, процентного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов при относительно стабильном содержании В-лимфоцитов. Кроме того, отмечалась выраженная депрессия уровней иммуноглобулинов G и M, гемолитической активности комплемента. Таким образом, нами констатирован факт развития вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС) вследствие ОПП.

Выраженность ВИДС коррелировала не только с выраженностью клинической картины отравления, но и с глубиной химической травмы, оцененной по степени активации гипоталамо-гипофизарно-кортико-адреналовой системы. Оказалось, что вопреки общепринятому мнению, уровень АКТГ и глюкокортикоидов в крови больных с тяжелыми ОПП достоверно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц. Обнаружены корреляции между степенью выраженности ВИДС и уровнем АКТГ и глюкокортикоидов, что позволяет нам в

Прогностическая ценность параметров иммунитета в отношении развития ОП

Параметры	Больные без ОП	Больные с ОП	p	Процент ошибки прогноза
Т-лимфоциты, %	38±9	37±7	>0,05	—
Т-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$ /л	0,599±0,045	0,420±0,033	<0,05	32
В-лимфоциты, %	23±4	30±6	<0,01	21
В-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$ /л	0,380±0,150	0,488±0,112	>0,05	—
IgA, г/л	4±2	4±2	>0,05	—
IgM, г/л	2±1	3±1	>0,05	—
IgG, г/л	15±8	10±3	<0,05	31
Суммарно все параметры				18
Уровень барбитуратов в крови, мкг/мл	19±13	14±12	>0,05	—
Длительность комы, час	14±2	32±13	<0,05	31

определенной мере объяснить патогенез ВИДС иммуносупрессивным действием упомянутых гормонов. Другим патогенетическим механизмом формирования ВИДС при ОПП, очевидно, может быть неспецифическое включение метаболических систем иммунокомпетентных клеток в обезвреживание ксенобиотика со снижением выполняемых ими специфических функций. Высказанное предположение, на наш взгляд, подтверждается обнаруженной нами активацией НСТ-теста в сочетании со снижением фагоцитарной активности нейтрофилов.

Ретроспективная оценка иммунного статуса больных, у которых течение соматогенного периода осложнилось развитием ОП, показала, что уже в момент поступления (т. е. в токсикогенной фазе) эти больные имели наиболее выраженное ВИДС. Сопоставление параметров иммунитета всех больных с тяжелой степенью отравления и больных с осложненным течением болезни выявило, что наиболее существенные различия между ними касаются (рис. 2) уровней иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулина G. Оказалось, что при прочих равных условиях выраженность ВИДС в токсикогенной фазе в известной степени предопределяет развитие ОП. Так, например, при сочетанном снижении уровней иммуноглобулина G ниже 10 г/л, Т-лимфоцитов ниже $0,345 \cdot 10^9$ /л и В-лимфоцитов ниже $0,229 \cdot 10^9$ /л при прочих равных условиях вероятность прогноза пневмонии составляет около 80 %. Следует отметить, что эти больные отличались и более высоким, чем в среднем по группе, содержанием глюкокортикоидов.

Представленные в табл. 2 данные демонстрируют достаточную прогностическую ценность параметров иммунологического обследования. При этом следует подчеркнуть, что основными параметрами, влияющими на прогноз, являются уровень иммуноглобулина G и указанных классов лимфоцитов, тогда как отдельно взятые токсико-динамические параметры обладают меньшей ценностью в отношении прогноза.

Оценка динамики иммунного статуса больных с осложненным и неосложненным течением ОПП

позволила показать, что ОПП развиваются у больных не только с выраженным при поступлении, но и длительно сохраняющимся ВИДС. На фоне развития ОП задерживается восстановление нормального содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов, длительно (до 2 недель) сохраняется выраженное снижение уровня иммуноглобулина G. При развитии ОП отмечены и некоторые «специфические» черты динамики иммунного статуса в виде нарастания к 3—5-м суткам болезни процентного содержания В-лимфоцитов, концентрации иммуноглобулина M на фоне сохранения высоких цифр НСТ-теста и повышенного содержания АКГГ и глюкокортикоидов. Если учесть, что диагностика ОП в условиях токсикологической клиники затруднена, т. к. основные субъективные и многие физикальные симптомы маскируются симптоматикой отравления, рентгеновское исследование часто малоинформативно (его приходится выполнять в

Таблица 3

Прогностическая ценность параметров иммунитета в отношении исхода ОПП (данные обследования на 3-и сутки)

Параметры	Достоверность различия между выжившими и умершими	Процент ошибок прогноза
Т-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$ /л	>0,1	—
Т-лимфоциты, %	<0,1	41
В-лимфоциты, $1 \cdot 10^9$ /л	>0,1	—
В-лимфоциты, %	>0,1	—
IgA, г/л	>0,1	—
IgM, г/л	>0,1	—
IgG, г/л	<0,05	31
ЦИК, отн. ед.	<0,05	35
Гемолитическая активность комплемента, ед.	>0,1	—
Уровень барбитуратов в момент исследования	>0,1	—
при поступлении	>0,1	—
Общая длительность интоксикации к 3-м суткам	>0,1	—

положении лежа при сохранении дыхательных движений у больного в коматозном состоянии), а лейкоцитоз может отражать тяжесть самого отравления, то можно считать, что указанные особенности динамики иммунного статуса служат дополнительными диагностическими критериями развития ОП при ОПП.

Изучение прогностической ценности параметров иммунитета в отношении прогноза исхода ОП показало (табл. 3), что, помимо показателей, определяющих прогноз ее развития (т. е. абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулина G), существенное влияние на исход оказывает уровень ЦИК, который, по нашему мнению, в данной клинической ситуации отражает усиление поступления в кровь антигенов и снижение элиминационной способности фагоцитов, участвующих в метаболизме отравляющего вещества.

Обнаружение ВИДС и отчетливая связь его выраженности с развитием ОП при ОПП позволило нам искать средство иммунокоррекции. По изложенным выше причинам нами было выбрано УФОК. Профилактический эффект УФОК оценен у 7 больных с тяжелой степенью ОПП, имевших при поступлении выраженность ВИДС, позволяющую с уверенностью прогнозировать развитие ОП. Лечебный эффект УФОК оценен у 12 больных с развившейся ОП, диагностированной на 3—5-е сутки пребывания в стационаре. УФОК проводили на аппарате «Изольда» с общей дозой 100—150 Дж на процедуру ежедневно, всего 3—5 процедур. Ни у одного больного, получавшего УФОК профилактически, ОП не возникло. Применение УФОК на фоне развившейся ОП позволило добиться ускорения сроков разрешения осложнения, уменьшения выраженности проявлений воспаления, урежения частоты деструкции легочной ткани, что отразилось на выживаемости больных. Так, если в группе больных с осложненным течением отравления, получавших УФОК, умерло только 3 больных, то из 12 аналогичных больных контрольной группы от ОП погибло 7 человек. Хороший профилактический и лечебный эффект УФОК у больных развивался на фоне ускоренного (по сравнению с больными, не получавшими УФОК) восстановления содержания Т-лимфоцитов, иммуноглобулина G, более бурного прироста содержания В-лимфоцитов и иммуноглобулина M. Положительно сказывалось УФОК и на восстановлении гемолитической активности комплемента.

Выводы

1. Существенную роль в развитии острых пневмоний, осложняющих течение отравлений психо-

тропными препаратами, играет вторичное иммунодефицитное состояние, формирующееся в токсикогенной фазе отравления.

2. Обнаружение выраженного иммунодефицитного состояния в токсикогенной фазе позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие острой пневмонии в соматогенной фазе.

3. Развитие острой пневмонии у больных с отравлениями психотропными препаратами сопровождается нарастанием процентного содержания В-лимфоцитов и повышением содержания иммуноглобулина M, что может служить дополнительным диагностическим критерием этого осложнения.

4. Включение в комплекс лечебных мероприятий, проводимых у больных с выраженным вторичным иммунодефицитным состоянием, развившимся вследствие отравления психотропными препаратами, ультрафиолетового облучения крови позволяет корректировать расстройство иммунитета и повышать эффективность профилактики и лечения острых пневмоний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананченко В. Г. Патогенез, клиника и лечение токсических коагулопатий при острых отравлениях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1977.
2. Гольдфарб Ю. С., Глуховская Н. Я., Ширинова И. Н. и др. // Клини. мед.— 1987.— № 3.— С. 49—51.
3. Лужников Е. А., Новиковская Т. В., Петрова Л. И. и др. // Всесоюзный съезд судебных медиков, 2-й: Тезисы докладов.— М., 1982.— С. 355—359.
4. Лужников Е. А., Петрова Л. И., Новиковская Т. В. и др. // Клини. мед.— 1983.— № 5.— С. 137—142.
5. Организационные принципы работы городского центра лечения отравлений: Метод. рекомендации / Сост. Лужников Е. А. и др.— М., 1985.
6. Schuster A. P. // Therapiewoche.— 1980.— Bd 30.— S. 5014—5024.

Поступила 27.12.90

ACUTE PNEUMONIAS AS A COMPLICATION OF PSYCHOTROPIC DRUG POISONINGS. CLINICO-IMMUNOLOGICAL CORRELATIONS: NEW ASPECTS OF PATHOGENESIS, OPPORTUNITIES FOR THE OPTIMIZATION OF PROGNOSIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

A. V. Mamonov

Summary

Immunological examination, conducted in 132 patients with psychotropic drug poisonings, revealed that they had developed immunodeficiencies, the extent of which in the toxicogenic phase of poisonings correlated with the incidence of pneumonias in the somatogenic phase. Simultaneous determinations of T- and B-lymphocytes and IgG levels were of the best prognostic value in respect to possible consequent pneumonias. Supplementation of therapeutic activities with ultraviolet blood treatment made it possible to control immunity disorders and increased the effectivity of prevention and treatment of acute pneumonias complicating the course of psychotropic drug poisonings.

А. П. Зильбер, М. С. Раввин, А. Н. Тарасов

**ОЦЕНКА ИНСПИРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ
ПО ИНДЕКСУ P_{100} В ПУЛЬМОНОЛОГИИ**Кафедра анестезиологии-реаниматологии с курсом усовершенствования врачей (зав. проф.
А. П. Зильбер) Петрозаводского государственного университета

Известно, что изменение центральной инспираторной активности (ЦИА) является одним из компонентов патогенеза дыхательной недостаточности при хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОЗЛ) [3]. В то же время оценка ЦИА в клинической практике трудна из-за отсутствия простого информативного теста. Одним из методов количественной оценки ЦИА является величина окклюзионного давления в первые 100 мс вдоха от уровня функциональной остаточной емкости (индекс P_{100}). Использование индекса P_{100} как показателя ЦИА в клинической практике впервые было выполнено Whitelaw W. A. et al. [22], которые, основываясь на экспериментальных работах Grunstein M. M. et al. [12], показали отчетливые преимущества этого метода перед другими инвазивными исследованиями ЦИА (регистрация электромиограммы дыхательных мышц, интегрированной нейрограммы диафрагмального нерва, гипоксическая и гиперкапническая стимуляция). Для измерения P_{100} с помощью специального клапана прерывают поток воздуха и измеряют давление разрежения у рта, достигнутое через 0,1 с от начала вдоха. Полученная величина отрицательного давления отражает разрежение вдоха, потенциально возможное при данной нейрохимической регуляции дыхания.

В настоящей работе представлены материалы по изучению индекса P_{100} у больных ХОЗЛ в стадии обострения заболевания. В отечественной литературе мы не обнаружили материалов по исследованию в клинической практике ЦИА с помощью индекса P_{100} .

Обследованы 57 человек, разделенные в соответствии с задачами исследования на две группы: 1) 27 здоровых людей (контрольная группа), средний возраст $34,8 \pm 1,8$ года; 2) 30 больных с обострением хронической дыхательной недостаточности, основной причиной которой были ХОЗЛ (хронический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких), средний возраст $44,3 \pm 1,9$ года. У всех больных исследовали статические легочные объемы и критерии кривой поток — объем максимального выдоха (легочный компьютер UTS-1/Jaeger), вязкостное дыхательное сопротивление методом форсированных осцилляций (резистомерт-пневмотахограф MRP/Nihon-Kohden). У больных ХОЗЛ дополнительно исследовали газовый состав артериальной крови (BMS-32/Radiometer). Статистическая обработка материалов

(достоверность различия средних величин, корреляционный анализ) проводилась с помощью компьютера Apple—IIe.

Для определения индекса P_{100} на кафедре анестезиологии — реаниматологии разработана специальная программа для легочного компьютера UTS-1 (А. Н. Тарасов, С. В. Круталевич). С помощью данной программы дыхательный поток, регистрируемый пневмотахографом, прерывается пневматическим клапаном на 100 мс в самом начале вдоха (на уровне функциональной остаточной емкости — ФОЕ). Микропроцессор автоматически вычисляет и выражает графически величину окклюзионного давления P_{100} и выводит результаты на экран дисплея и принтера. Определение P_{100} с помощью данной программы чрезвычайно просто, неинвазивно, не требует от больного выполнения каких-либо дыхательных маневров и дает высокую воспроизводимость результатов.

Дополнительно к измерению P_{100} выполнялись измерения так называемого «эффективного инспираторного импеданса дыхательной системы» (ЭИИ) [8], который представляет собой отношение окклюзионного давления P_{100} к объемной скорости предшествовавшего «неперекрытого» вдоха ($P_{100}/\dot{V}$).

Для оценки постуральных изменений индекса P_{100} и ЭИИ измерения выполнялись в положении сидя и лежа. Соединение с измерительной аппаратурой осуществлялось через загубник. После стабилизации дыхания следовала серия измерений с прерыванием каждого второго вдоха на 100 мс и регистрацией величины P_{100} . Во время предшествовавшего «неперекрытого» вдоха подсчитывалась $\dot{V}$. Чтобы исключить методологические и эмоциональные артефакты проводили 3 серии по 8 измерений с интервалом в 2—3 минуты. Таким образом, оценивались средние из 16—24 измерений P_{100} , $\dot{V}$, $P_{100}/\dot{V}$. Исследования выполняли в 9—11 часов утра. Больные ХОЗЛ не нарушали режим терапии, предписанный им лечащими врачами.

В табл. 1 показано существенное различие легочных тестов в двух группах обследованных. Величины индекса P_{100} и эффективного инспираторного импеданса в группе здоровых людей и больные ХОЗЛ (табл. 2, рисунок) значительно различаются ($p < 0,001$). Не получено статистически достоверного различия величин окклюзионного давления P_{100} и эффективного инспираторного импеданса при изменении положения тела (сидя —

Таблица 1

Результаты функциональных тестов дыхания ($M \pm m$) в изученных группах

Тесты	Здоровые (контрольная группа) n=27	Больные ХОЗЛ n=30
ЖЕЛ, % ДВ	98,83 $\pm$ 3,72	77,23 $\pm$ 3,2
Р _{О_вд} , % ДВ	100,15 $\pm$ 5,65	56,8 $\pm$ 5,43
Е _{вд} , % ДВ	103,37 $\pm$ 4,36	85,2 $\pm$ 5,05
ДО, л	0,76 $\pm$ 0,06	0,79 $\pm$ 0,04
МОВ, л	11,2 $\pm$ 0,76	15,75 $\pm$ 0,75
ФЖЕЛ, % ДВ	108,04 $\pm$ 2,3	75,8 $\pm$ 3,36
ОФВ ₁ , % ДВ	106,19 $\pm$ 2,52	54,4 $\pm$ 3,17
МОС ₅₀ , % ДВ	95,56 $\pm$ 4,11	25,67 $\pm$ 2,43
МОС ₂₅ , % ДВ	88,48 $\pm$ 3,85	30,93 $\pm$ 3,85
МОС ₂₅₋₇₅ , % ДВ	93,85 $\pm$ 5,02	30,13 $\pm$ 13,1
$\dot{V}$, л/с	0,45 $\pm$ 0,02	0,61 $\pm$ 0,02
ВДС _{вд} , см H ₂ O/л/с	3,62 $\pm$ 0,14	6,33 $\pm$ 2,71
РаСО ₂ , мм рт. ст.	—	36,98 $\pm$ 1,24
РаО ₂ , мм рт. ст.	—	73,98 $\pm$ 1,00

Примечание. Здесь и в табл. 3 ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ДО — дыхательный объем, Р_{О_вд} — резервный объем выдоха, Е_{вд} — емкость вдоха, МОВ — минутный объем вентиляции, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду, МОС₅₀ — максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % ЖЕЛ, МОС₂₅ — максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25 % ЖЕЛ, МОС₂₅₋₇₅ — максимальная среднеспираторная объемная скорость, $\dot{V}$ — объемная скорость вдоха, ВДС_{вд} — вязкостное дыхательное сопротивление вдоха, РаСО₂, РаО₂ — парциальное напряжение углекислого газа и кислорода в артериальной крови.

лежа) как в контрольной группе, так и у больных ХОЗЛ, хотя абсолютные величины этих параметров в контрольной группе в положении лежа были несколько выше, чем в положении сидя (см. табл. 2). Нам не удалось обнаружить выраженной корреляции между параметрами легочных тестов и величинами Р₁₀₀ (табл. 3) в группе больных ХОЗЛ.

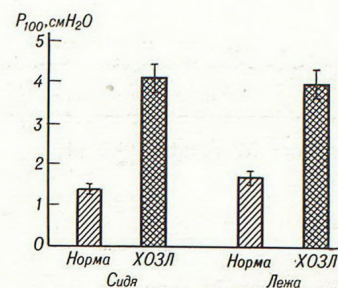
Поскольку перекрытие дыхательных путей происходит на уровне ФОЕ (когда давление эластической отдачи дыхательной системы равно нулю), то измеряемое окклюзионное давление связано только с усилием мышц вдоха. На измерение Р₁₀₀ практически не влияют механические свойства дыхательной системы, т. к. во время перекрытия отсутствует поток воздуха и объем легких не изменяется. Специальными исследованиями [1, 2, 9] было установлено, что индекс Р₁₀₀ хорошо коррелирует с показателями экспериментальных методик для оценки ЦИА.

Таблица 2

Индекс Р₁₀₀ и ЭИИ ($M \pm m$) при различных положениях тела

Группа обследуемых	Р ₁₀₀ , см H ₂ O		Р ₁₀₀ /V, см H ₂ O · л ⁻¹ · с	
	сидя	лежа	сидя	лежа
Здоровые (контрольная группа)	1,36 $\pm$ 0,12	1,62 $\pm$ 0,84	2,84 $\pm$ 0,26	2,35 $\pm$ 0,32
Больные ХОЗЛ	4,06 $\pm$ 0,3	3,91 $\pm$ 0,3	6,66 $\pm$ 0,44	7,02 $\pm$ 0,42
Статистическая достоверность различия	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Величины индекса Р₁₀₀ у здоровых людей и больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких ($M \pm m$)



К настоящему времени в зарубежной литературе накопилось значительное количество исследований, посвященных оценке ЦИА с помощью окклюзионной методики. Большинство работ выполнены на больных с хронической дыхательной недостаточностью [4—6, 11, 19—21]. В отечественной литературе нам встретилась всего одна экспериментальная работа [2], в которой окклюзионная методика использована для количественной оценки реакций дыхательной системы на гиперкапнический стимул, резистивную нагрузку и мышечную работу разной мощности.

Полученные в нашем исследовании повышенные величины Р₁₀₀ у больных ХОЗЛ по сравнению с Р₁₀₀ контрольной группы совпадают с результатами измерений других авторов (табл. 4). Высокие результаты Р₁₀₀ как критерия ЦИА у больных ХОЗЛ могут быть объяснены рядом обстоятельств. Больные хроническими обструктивными заболеваниями характеризуются тремя основными признаками:

- изменениями механических свойств дыхательной системы, которые увеличивают нагрузку на дыхательные мышцы;
- изменениями геометрии дыхательных мышц из-за перерастутия грудной клетки;
- нарушенным газообменом в легких.

Поэтому для осуществления необходимого пото-

Таблица 3

Корреляция между индексом Р₁₀₀ и различными параметрами функциональных тестов дыхания в группе больных ХОЗЛ

Параметр	Коэффициент корреляции
ЖЕЛ	—0,445
ФЖЕЛ	—0,327
ОФВ ₁	—0,409
Р _{О_вд}	—0,323
Е _{вд}	—0,262
МОС ₂₅	—0,268
МОС ₅₀	—0,345
ВДС _{вд}	—0,133
ВДС _{вд}	—0,399
$\dot{V}$	—0,467
РаО ₂	—0,059
РаСО ₂	—0,353

Данные зарубежной литературы о величинах окклюзионного давления P_{100} у различных групп обследованных

Авторы, год публикации	Контингент обследованных	Величины P_{100} , см H_2O
Aubier M. et al., 1980 [4]	11 здоровых людей	$1,7 \pm 0,2$
	20 больных с острой дыхательной недостаточностью вследствие обострения ХОЗЛ	$8,3 \pm 0,8$
	12 больных ХОЗЛ в стабильной стадии заболевания	$3,9 \pm 0,4$
	12 больных (те же) в стадии обострения и развития острой дыхательной недостаточности	$8,1 \pm 0,8$
Burki N. K., 1979 [5]	14 больных ХОЗЛ с одышкой	$3,94 \pm 1,64$
Burki N. K., 1979 [6]	10 больных ХОЗЛ без одышки	$2,08 \pm 0,62$
	6 здоровых людей	$0,74 \pm 0,38$
	7 больных бронхиальной астмой	$3,27 \pm 2,00$
	8 больных ХОЗЛ	$2,93 \pm 1,04$
Savoy J. et al., 1981 [20]	10 больных легочным фиброзом	$1,2 \pm 0,2$
Sorli J. et al., 1978 [21]	9 здоровых людей	$1,3 \pm 0,5$
	8 больных ХОЗЛ без гиперкапнии	$3,3 \pm 0,1$
	7 больных ХОЗЛ с гиперкапнией	$4,3 \pm 1,3$
Robinson R. W. et al., 1987 [19]	15 больных ХОЗЛ в стадии ремиссии	$1,7 \pm 0,4$

ка при вдохе инспираторные мышцы больных ХОЗЛ должны развить большее давление, чем у здоровых людей. Кроме того, перераздутие грудной клетки ведет к тому, что инспираторные мышцы работают в функционально невыгодном положении: с увеличением ФОЕ инспираторные мышцы удлиняются, и при обычном нервном стимуле они развивают меньшее усилие. Обнаружена статистически достоверная отрицательная корреляция между величинами P_{100} и ФОЕ [20]. Следовательно, у больных ХОЗЛ необходимо более активное мышечное сокращение, а значит, и более активная нервная импульсация для обеспечения адекватного дыхательного объема.

В настоящем исследовании удалось обнаружить умеренно выраженную корреляцию между индексом P_{100} и некоторыми показателями механики дыхания (ЖЕЛ, ОФВ₁, ВДС_{выд}, V). R. W. Robinson et al. [19] в группе больных ХОЗЛ также обнаружили отрицательную корреляцию P_{100} при дыхании комнатным воздухом с такими параметрами, как ОФВ₁ ($-0,57$) и ФЖЕЛ ($-0,55$). Следует отметить, что пациенты R. W. Robinson et al. [19] имели более выраженные нарушения функции внешнего дыхания (ОФВ₁ равнялся $35,2 \pm 1,9\%$ от должной величины), чем наши (ОФВ₁ равнялся $54,4 \pm 3,17\%$).

Известно, что параметры теста поток — объем максимального выхода связаны с динамической компрессией дыхательных путей, тогда как индекс P_{100} является отражением инспираторной механической нагрузки на дыхательную систему: в работе M. H. Kryger et al. [13] показано увеличение индекса P_{100} при дополнительном сопротивлении вдоху. Кроме того, правомерно предположение о том, что механика дыхания не является главным определяющим фактором в интерпретации индекса P_{100} . Данный тезис может подтверждаться отсутствием существенных различий в значениях P_{100}

лежа и сидя, хотя постуральные изменения механических свойств дыхательной системы хорошо известны.

Отсутствие постуральных изменений P_{100} в контрольной группе, полученное в нашем исследовании, совпадает с результатами N. K. Burki [7]. В литературе, однако, встречаются рекомендации проводить измерения P_{100} в положении лежа [18]. В положении лежа отношение ФОЕ к общей емкости легких является более постоянным, чем в вертикальном. Поэтому в положении лежа эффективность сокращения мышц вдоха более стабильна.

Давление в дыхательных путях, измеренное во время их окклюзии в начальной части вдоха от уровня ФОЕ, — это «чистое» давление, развиваемое инспираторными мышцами [21]. Наши результаты, однако, доказывают, что как в контрольной группе, так и у больных ХОЗЛ при дыхании комнатным воздухом нет различия в величинах P_{100} в положении сидя и лежа. Следовательно, нет принципиальной методологической разницы, в каком положении тела выполняется исследование P_{100} .

Однако было бы, вероятно, неверным отрицать полностью какую-либо связь индекса P_{100} и параметров механики дыхания. Так, например, была показана корреляция между величинами P_{100} и сопротивлением дыхательных путей после бронхоспазма, вызванного метилхолином [13].

Сложным является вопрос об отсутствии выраженной корреляции между индексом P_{100} и показателями газового состава артериальной крови ($PaCO_2$ и PaO_2). Нередко наблюдаемый у больных ХОЗЛ респираторный алкалоз при наличии повышенного ЦИА наводит на мысль, что увеличение сопротивления дыхательных путей ведет к повышению активности инспираторных мышц, которое не зависит от химических стимулов. В то же время в большинстве исследований, в которых изучалась

динамика индекса P_{100} при возвратном дыхании CO_2 [8, 22] была найдена значительная корреляция между P_{100} и парциальным напряжением углекислоты в выдыхаемом газе. J. Sorli et al. [21] обнаружили более высокие цифры P_{100} у больных ХОЗЛ с гиперкапнией, чем без нее ($4,3 \pm 1,3$ и $3,3 \pm 0,1$ см H_2O соответственно), хотя это различие было статистически недостоверным. Кроме того, в опытах на изолированных мышцах показано [10], что CO_2 уменьшает силу мышечного сокращения при электростимуляции, воздействуя непосредственно на мышцу. Поэтому у пациентов с повышенным $PaCO_2$ и пониженным PaO_2 величины P_{100} могут оказаться такими же, как у здоровых людей (или даже более низкими) из-за нарушенных контрактильных механизмов мышц.

Взаимосвязь индекса P_{100} и различных параметров дыхания имеет не только академический интерес. Использование различных режимов респираторной терапии является сегодня обязательным компонентом лечения больных ХОЗЛ. Цель этих режимов — улучшение механических свойств дыхательной системы, улучшение газообмена в легких, уменьшение нагрузки на дыхательные мышцы. При наличии связи индекса P_{100} и механических свойств дыхательной системы нормализация индекса P_{100} будет объективным критерием положительного эффекта терапевтического воздействия.

ЭИИ дыхательной системы был предложен [8] в качестве критерия, способного разделить больных с дыхательной недостаточностью на тех, которые «не могут» дышать (сниженная ЦИА, низкий показатель P_{100}/V), и тех, которым нарушенная механика дыхания «мешает» дышать (повышенное P_{100}/V). Однако ЭИИ не получил большого распространения в клинической практике потому, возможно, что в функциональном отношении мало отличается от более простого индекса P_{100} .

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о важности индекса P_{100} в оценке состояния системы внешнего дыхания. Особый интерес представит дальнейшее параллельное изучение механики дыхания и механического усилия дыхательных мышц (уже выполненные нами) в расширении наших представлений о природе индекса P_{100} . Не меньшее значение имеет сопоставление индекса P_{100} у больных с острой и хронической дыхательной недостаточностью, которое будет рассмотрено в другой работе.

На основании нашего исследования можно утверждать, что больные ХОЗЛ в стадии обострения заболевания имеют повышенную центральную инспираторную активность, измеренную по величине окклюзионного давления P_{100} . Как у здоровых людей, так и у больных ХОЗЛ отсутствуют выраженные постуральные изменения P_{100} , хотя механика дыхания меняется существенно. По-видимому, величина индекса P_{100} не столь зависима

от механики дыхания, как это можно было бы ожидать.

Очевидно, измерение окклюзионного давления (индекс P_{100}) является сравнительно простым и неинвазивным методом контроля центральной инспираторной активности, важного функционального критерия состояния системы дыхания, который должен получить широкое распространение в пульмонологии и других разделах медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреслав И. С. Паттерны дыхания. — Л.: Наука, 1984.
2. Бреслав И. С., Исаев Г. Г., Ключева Н. З. и др. // Физиол. журн. СССР. — 1978. — № 8. — С. 1152—1159.
3. Зильбер А. П. Дыхательная недостаточность. — М.: Медицина, 1989.
4. Aubier M., Murciano D., Fournier M. et al. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1980. — Vol. 122. — P. 191—200.
5. Burki N. K. // Chest. — 1979. — Vol. 76. — P. 527—531.
6. Burki N. K. // Ibid. — P. 629—635.
7. Burki N. K. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1977. — Vol. 116. — P. 895—900.
8. Derenne J. Ph., Couture J., Iscoe S. et al. // J. appl. Physiol. — 1976. — Vol. 40. — P. 805—814.
9. Eldridge F. L. // Ibid. — 1975. — Vol. 39. — P. 567—574.
10. Fitzgerald R. S., Garfinkel F., Silbergeld E. et al. // Chest. — 1976. — Vol. 70. — P. 145.
11. Gelb F. F., Klein K. J., Schiffman P. et al. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1977. — Vol. 116. — P. 9—16.
12. Grunstein M. M., Younes M., Milic-Emili J. // J. appl. Physiol. — 1973. — Vol. 35. — P. 463—476.
13. Kryger M. H., Yacoub O., Anthonisen N. R. // Resp. Physiol. — 1975. — Vol. 24. — P. 241.
14. Lavietes N. H. // Clin. Chest med. — 1984. — Vol. 5. — P. 607—617.
15. Lopata M., Evanich M. J., Lourenko R. V. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1975. — Vol. 111. — P. 908.
16. Mann J., Bradley C. A., Anthonisen N. R. // Resp. Physiol. — 1978. — Vol. 33. — P. 339—347.
17. Milic-Emili J. // Lung. — 1982. — Vol. 160. — P. 11—17.
18. Milic-Emili J., Whitelaw W. A., Derenne J. P. // New. Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 293. — P. 1029—1030.
19. Robinson R. W., White D. P., Zwillich C. W. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1987. — Vol. 136. — P. 1084—1090.
20. Savoy J., Dhingra S., Anthonisen N. R. // Clin. Sci. — 1981. — Vol. 61. — P. 781—784.
21. Sorli J., Grassino A., Lorango G. et al. // Ibid. — 1978. — Vol. 54. — P. 295—304.
22. Whitelaw W. A., Derenne J., Milic-Emili J. // Resp. Physiol. — 1975. — Vol. 23. — P. 181—199.

Поступила 27.12.90

EVALUATION OF INSPIRATORY ACTIVITY BY P_{100} INDEX IN PULMONOLOGY

A. P. Zilber, M. S. Ravvin, A. N. Tarasov

Summary

The measurement of airway occlusion pressure over the first 100 ms of inspiration (P_{100} index) is a simple non-invasive test for the evaluation of the patients' central inspiratory activity. This test does not require any complicated diagnostic equipment, is easy for the patient, does not require any respiratory manoeuvres on his part. P_{100} index measurements enrich our concepts of the condition of external respiration system, and substantiate pharmacological and non-pharmacological treatment. P_{100} index helps to evaluate physiological mechanisms of respiratory insufficiency and their extent.

О. В. Александров, В. В. Гноевых, Р. С. Виницкая, Г. Г. Каландаришвили

АЛГОРИТМ ПОКАЗАНИЙ К НАЗНАЧЕНИЮ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Кафедра внутренних болезней (зав.— профессор О. В. Александров) 2-го МОЛГМИ
им. Н. И. Пирогова

Впервые кислородотерапию для лечения пневмококковой пневмонии, а затем хронических неспецифических заболеваний легких, применил в 1920 г. М. D. Bagach [6]. С этого момента и по настоящее время не прекращается дискуссия вокруг рекомендаций к этому методу лечения. Цель данной работы — предложить собственный алгоритм показаний к назначению длительной кислородотерапии (ДКТ) для лечения хронической легочной недостаточности (ХЛН).

Как известно, ДКТ — это применение 24—40 % кислорода, подаваемого со скоростью от 1 до 6 л/мин в течение 12—24 ч/сут [2, 5]. Большинство исследователей склоняется к необходимости проведения кислородотерапии при: 1) уровне парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) ≤ 55 мм рт. ст., 2) уровне оксигемоглобина (SaO_2) ≤ 85 % [6—9]. Однако существует и другое мнение относительно уровня PaO_2 . Считают, что ДКТ показана и при PaO_2 55—65 мм рт. ст., если при этом альвеоло-артериальный градиент $P(A-a)O_2 > 30$ мм рт. ст. или имеются полицитемия, признаки *cor pulmonale* или легочной гипертензии, десатурация оксигемоглобина при дозированной физической нагрузке (40 Вт), десатурация оксигемоглобина во время сна более чем на 5 %, дыхательная энцефалопатия с расстройствами интеллекта, устойчивые дыхательные расстройства с одышкой [4, 10].

Мы применяли 38 % кислород наряду с базисной терапией в лечении 47 мужчин в возрасте 48—75 лет с хроническим обструктивным бронхитом (у 14 больных в фазе затухающего обострения), вторичной эмфиземой легких, пневмосклерозом, ХЛН II и III степени. Больные получали кислород по 15 ч/сут в течение 30 дней через лицевые маски. Скорость газового потока составила 6 л/мин.

Осуществляли динамический контроль за кислотно-основным состоянием (КОС) и газовым составом артериальной крови на аппарате «Radelkis» ОР-215, параметрами капнограммы и пневмотахограммы на аппаратах «Godart» и ПТГ-3 СКТБ «Медфизприбор» соответственно, определяли общую диффузионную способность легких (ДЛ) при помощи английского респиратора Mk-4 фирмы «Morgan». Используя полученные данные, вычисляли альвеоло-артериальный гра-

диент по кислороду, пользуясь формулой:

$$P(A-a)O_2 = P_iO_2 - \frac{PaCO_2}{R} - PaO_2,$$

где P_iO_2 — парциальное давление кислорода во вдыхаемом газе, $PaCO_2$ — парциальное давление CO_2 в артериальной крови, R — дыхательный коэффициент [3].

Вычисляли величину физиологического легочного шунта (количество неоксигенированной крови) — Q_s/Q_t по формуле Р. С. Виницкой [3]:

$$Q_s/Q_t = \frac{K \cdot (1 - SaO_2) + 0,003 \cdot P(A-a)O_2}{K \cdot (1 - SaO_2) + 0,003 \cdot P(A-a)O_2 + (a - \bar{v})O_2} \cdot 100 \%,$$

где K — кислородная емкость в мл/100 мл крови; SaO_2 — оксигемоглобин (100 % насыщение принималось равным единице); 0,003 — коэффициент растворимости O_2 в плазме; $(a - \bar{v})O_2$ — артериовенозная разница по кислороду, принявшаяся равной 5 мл/100 мл крови. Исследование производили в состоянии покоя. Приведенная выше формула расчета Q_s/Q_t получена путем преобразования известного уравнения:

$$Q_s/Q_t = \frac{C_iO_2 - CaO_2}{C_iO_2 - C_vO_2} \text{ и пригодна для вычислений как}$$

при дыхании воздухом, так и газовой смесью с повышенным содержанием O_2 .

Перед назначением ДКТ проводили специальную кислородную пробу с 38 % кислородом для решения трех основных задач:

установить ведущую причину гипоксемии по динамике Q_s/Q_t с последующей ее детализацией другими методами обследования;

выяснить динамику $PaCO_2$ при исходной гиперкапнии, так как при кислородотерапии возможен прирост $PaCO_2$ из-за снятия гипоксической стимуляции дыхания и эффекта Холдена с развитием опасных расстройств дыхания;

оценить динамику Q_s/Q_t с тем, чтобы предварительно прогнозировать эффективность предполагаемой ДКТ.

Газы крови и параметры КОС определяли при дыхании воздухом и к концу 30-й мин дыхания 38 % кислородом. Нами обнаружен прирост PaO_2 , SaO_2 , (табл. 1). Ретенция $PaCO_2$ зафиксирована лишь у 3 больных с ХЛН III ст. У 7 больных $PaCO_2$ снизилось в среднем с 50 до 45 мм рт. ст.,

Динамика показателей газового состава артериальной крови и легочного шунта под влиянием 30-минутной пробы с 38 % кислородом

Показатели	1-я группа		2-я группа		Достоверность	
	Исходно А	В конце пробы Б	Исходно В	В конце пробы Г	А—Б	В—Г
PaO ₂ , мм рт. ст.	50,0±2,1	69,3±2,3	61,5±1,3	79,5±2,0	p<0,01	p<0,01
SaO ₂ , %	82,9±2,2	93,1±0,8	91,4±0,6	95,7±0,4	p<0,01	p<0,01
Q _s /Q _t , %	39,8±3,0	25,7±1,7	25,7±1,4	19,5±1,0	p<0,01	p<0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2: 1-я группа — больные с PaO₂≤55 мм рт. ст., 2-я группа — больные с PaO₂>55 мм рт. ст.

по-видимому, за счет положительного влияния умеренно повышенных концентраций кислорода на метаболизм дыхательной мускулатуры. Q_s/Q_t уменьшился, что позволяет с большой долей вероятности считать ведущей причиной гипоксемии вентиляционно-перфузионные нарушения и снижение диффузионной способности легких. Наличие каждой из этих причин было подтверждено впоследствии у наших пациентов при проведении капнографии и непосредственном измерении ДЛ.

Направленность изменений PaO₂, SaO₂ к концу месячного курса лечения совпала с таковой при проведении специальной кислородной пробы (табл. 2). Легочный физиологический шунт к концу лечения уменьшился, что подтвердило его кислородную зависимость. У больных уменьшились одышка, цианоз, количество сухих хрипов над легкими, тахикардия.

Таким образом, мы пришли к выводу о том, что в группе больных с PaO₂>55 мм рт. ст. при решении вопроса о необходимости ДКТ нельзя ориентироваться только на уровень парциального давления кислорода в артериальной крови, SaO₂, P(A-a)O₂ или другие известные из литературы показания. Необходимо учитывать значение интегрального, на наш взгляд, критерия — Q_s/Q_t. В случае же резко выраженной гипоксемии (PaO₂≤55 мм рт. ст.) дополнительных показаний к назначению ДКТ не требуется.

Уровень PaO₂>55 мм рт. ст. имелся у 34 больных. Из них у 31 пациента легочный физиологический шунт превысил 20 % и колебался от 20,2 до 33,6 %. Q_s/Q_t — наиболее объективный показатель, позволяющий оценить состояние больного, поскольку является производным четырех параметров (PaO₂, PaCO₂, SaO₂, гемоглобин). Он характеризует нарушения газового состава артериальной крови и КОС в целом, а его динамика под влиянием повышенных концентраций кислорода позволяет ориентировочно установить ведущую причину гипоксемии. P(A-a)O₂ в сравнении с Q_s/Q_t с нашей точки зрения, проигрывает, поскольку он зависит в основном только от двух параметров (PaO₂ и PaCO₂) и, следовательно, менее информативен.

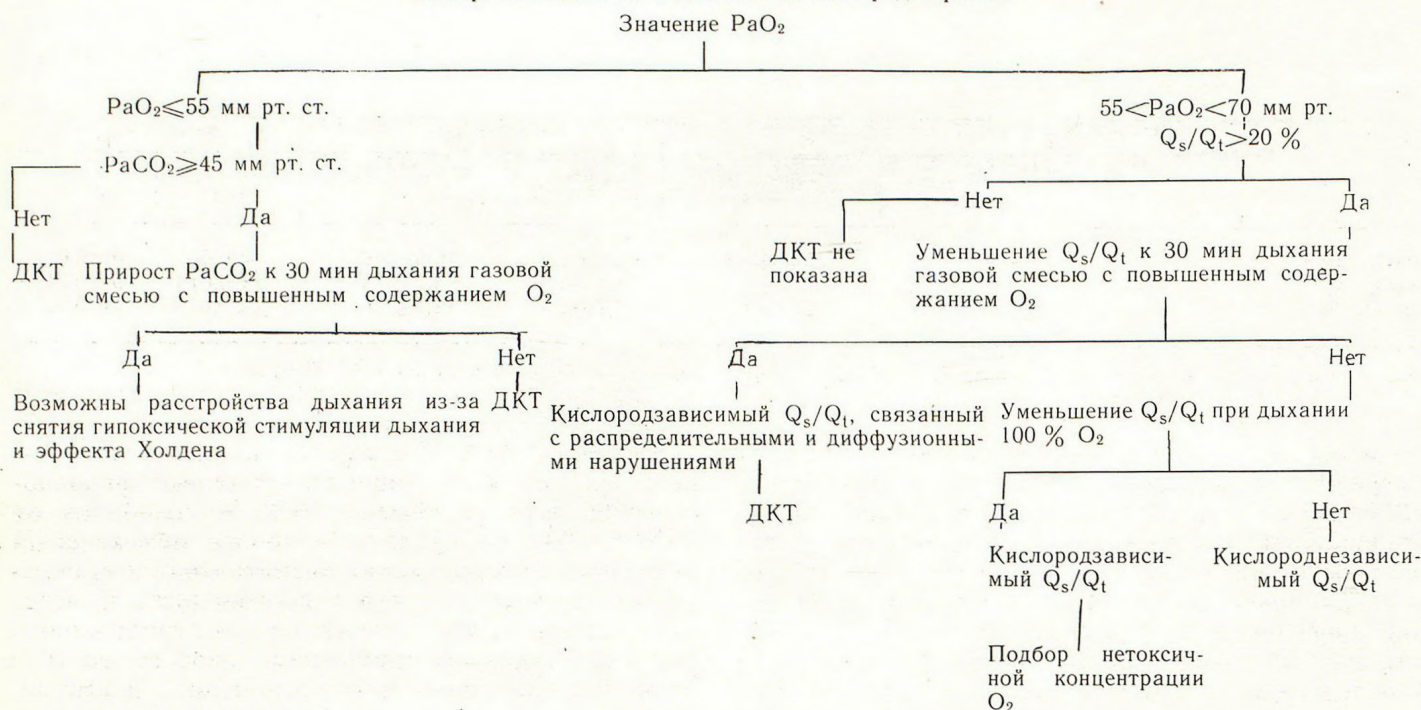
Итак, мы предлагаем собственный алгоритм показаний к ДКТ (см. схему).

В схему алгоритма можно включить величину P(A-a)O₂. Сложность уравнения, предлагаемого физиологами для его вычисления, подчас заставляет клиницистов пренебрегать им. Однако имеется способ, помогающий определить насколько градиент высок. Если сумма PaO₂+PaCO₂<90 мм рт. ст., то P(A-a)O₂>40 мм рт. ст. [10]. Известно, что одним из показаний к проведению ДКТ является уровень P(A-a)O₂>30 мм рт. ст. Проанализировав результаты собственных исследований, мы рассчитали, что это значение альвеоло-артериального градиента по

Динамика показателей газового состава артериальной крови, легочного шунта, альвеоло-артериального градиента в ходе комплексного лечения

Показатели	1-я группа		2-я группа		Достоверность	
	Исходно А	В конце лечения Б	Исходно В	В конце лечения Г	А—Б	В—Г
PaO ₂ , мм рт. ст.	50,6±1,3	57,5±1,6	62,0±0,8	67,9±0,9	p<0,01	p<0,01
SaO ₂ , %	83,1±1,5	88,4±1,4	91,6±0,4	93,2±0,3	p<0,01	p<0,01
P(A-a)O ₂ , мм рт. ст.	33,3±2,5	34,5±1,6	36,4±2,6	29,8±1,4	p>0,05	p<0,05
Q _s /Q _t , %	40,8±2,4	31,2±2,2	26,1±0,8	21,8±0,6	p<0,01	p<0,01

Алгоритм показаний к длительной кислородотерапии



кислороду будет наблюдаться при сумме $PaO_2 + PaCO_2 < 106$ мм рт. ст. Если же она превысит 106 мм рт. ст., то $P(A-a)O_2 < 30$ мм рт. ст. и необходимо проанализировать значение Q_s/Q_t по алгоритму для решения вопроса о показанности ДКТ.

Таким образом, мы считаем, что наш алгоритм позволит в значительной степени уточнить и расширить показания к ДКТ, особенно в группе больных с умеренно выраженной гипоксемией, необходимость назначения кислородотерапии которым должна решаться индивидуально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уэст Дж. // Физиология дыхания: Основы.— М.: Мир, 1988.— С. 177.
2. Чучалин А. Г., Александров О. В. // Клин. мед.— 1984.— №12.— С. 8—13.
3. Веницкая Р. С. // Современные проблемы клинической физиологии дыхания.— Л., 1987.— С. 95—102.
4. Levi-Valensi P., Aubry P., Rose D. // Prax. Klin. Pneumol.— 1988.— Bd 42, Sonderheft 1.— S. 403—408.
5. Matsubara O. et al. // Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.— 1986.— Bd 408, N 5.— S. 461—474.
6. Openbrier D. R. et al. // Amer. J. Nurs.— 1988.— Vol. 88, N 2.— P. 192—197.
7. Petty T. L. // Mayo Clin. Proc.— 1987.— Vol. 62, N 9.— P. 841—847.
8. Sadoul P. // Bull. Int. Un. Tuberc.— 1987.— Vol. 62, N 1—2.— P. 27—29.

9. Sadoul P., Duwoos H., Pretet S. // Rev. Mal. Resp.— 1988.— Vol. 5, N 4.— P. 363—372.
10. Sadoul P. // Bull. Int. Un. Tuberc.— 1988.— Vol. 63, N 4.— P. 42—48.

Поступила 28.12.90

ALGORITHM OF INDICATIONS FOR PROLONGED OXYGEN TREATMENT IN CHRONIC PULMONARY INSUFFICIENCY

O. V. Alexandrov, V. V. Gnoevykh, R. S. Vinitskaya, G. G. Kalandarishvili

Summary

Prolonged oxygen therapy (POT) was administered in addition to basic one in combined treatment of 47 patients with chronic obstructive bronchitis, secondary pulmonary emphysema, diffuse pneumosclerosis, chronic pulmonary insufficiency grade 1 and 2. The patients received 38 % oxygen for 15 hours per day during 30 days. Having thoroughly analysed the results of treatment and literary data, the authors suggest their own algorithm of indications for POT. The algorithm is based, aside from initial paO_2 , on the value of pulmonary physiological shunt, which is an objective and integral parameter in the authors' opinion, and its change pattern under the influence of increased oxygen concentrations. The algorithm contains recommendations aimed at reducing the risk of possible respiratory disorders due to the cessation of hypoxemic stimulation in patients with hypercapnia associated with marked hypoxemia.

*М. Г. Гиреева, Т. Л. Пашкова***ИЗМЕНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕОПЭКОМ**

Кафедра госпитальной терапии п/ф 2 МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова (зав. академик АМН СССР проф. А. Г. Чучалин)

Одними из основных задач клинической физиологии физической нагрузки являются количественная оценка функциональной системы транспорта кислорода и выявление факторов, ответственных за ее ограничение. Решение их имеет первостепенное значение для обследования больных с пониженной толерантностью к физической нагрузке [1]. Новые возможности для решения этой проблемы открывают концепция анаэробного порога и исследование этого показателя для оценки эффективности лечения больных бронхиальной астмой.

Целью нашего исследования было изучить влияние нового отечественного препарата, относящегося к группе теофиллинов пролонгированного действия — теопэка на физическую работоспособность больных бронхиальной астмой.

Исходя из этого, в представленном нами исследовании были поставлены следующие задачи: изучить изменение толерантности к физической нагрузке при лечении теопэком, а также влияние теопэка на анаэробный порог.

Интерес был обусловлен тем, что анаэробный порог является переломной ступенью адаптации к физической нагрузке и отражает возможности функциональной системы транспорта кислорода. Он не зависит от типа нагрузки и воли исследуемого, что позволяет считать его объективным физиологическим параметром [1, 11, 13].

Анаэробный порог — это тот момент при физической нагрузке, когда недостаточное поступление кислорода к работающим мышцам приводит к включению анаэробных процессов энергообеспечения с образованием молочной кислоты, что ведет к увеличению продукции CO_2 и нелинейному росту вентиляции [12]. На этом основано неинвазивное определение анаэробного порога, которое тесно коррелирует с инвазивным методом, что было показано в ряде работ [4, 6, 7, 8].

Нами использовалась неинвазивная методика определения анаэробного порога. Критерием наступления его были избраны следующие параметры: 1) точка начала постоянного роста вентиляционного эквивалента по кислороду (EQO_2), 2) точка постоянного роста дыхательного коэффициента (R), не сопровождающаяся снижением углекислоты в конечной фракции выдыхаемого воздуха (FET_{CO_2}), а также момент начала опе-

режения выделения CO_2 по сравнению с потреблением O_2 [4, 7].

Для исследования были отобраны 13 пациентов (7 мужчин и 6 женщин), страдающих инфекционно-зависимой формой бронхиальной астмы: 5 — с легкой степенью тяжести и 8 — со средней степенью тяжести; средний возраст $32,8 \pm 3,2$ года, рост $167,4 \pm 2,2$ см, масса тела $66,3 \pm 2,1$ кг.

Длительность бронхиальной астмы от 1 до 8 лет, с сопутствующим хроническим бронхитом — от 2 до 20 лет. Все больные находились в фазе нестойкой ремиссии.

Больные с легкой степенью бронхиальной астмы получали монотерапию теопэком (5), 6 больных получали ингаляционные симпатомиметики ситуационно, при приступах удушья, 2 — постоянно 3—4 раза в день. Всем больным теопэк назначался по 300 мг 2 раза в день в течение 4 недель.

До назначения препарата и через 4 недели после начала лечения больным были проведены спирометрия, бодиплетизмография и эргоспирометрия. Из исследования исключались больные с анемией и заболеваниями сердца (пороки, ИБС), для чего всем больным предварительно был сделан клинический анализ крови и снята ЭКГ. Исследование проводилось с использованием комплекса для изучения кардиореспираторной системы фирмы «Erich Faeger» (ФРГ) с компьютерным обеспечением фирмы «Digital Equipment» (США). Компьютер рассчитывал соотношение полученных данных с должными величинами. Все данные по внешнему дыханию автоматически выдавались в системе BTPS.

Методика исследования была следующая. В день исследования больные не получали лекарственных препаратов, а последний прием теопэка был за 14 часов до исследования. Исследование проводилось в 10 часов утра, через 2—2,5 часа после легкого завтрака, в удобной одежде и обуви, в проветренном помещении при температуре 20—22 °С. Через 4 недели в тех же условиях исследования повторялись.

По данным спирограммы анализировались следующие показатели: жизненная емкость легких (VC, здесь и далее сокращения даны в международной аббревиатуре), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1), максимальный экспираторный поток на уровне крупных,

средних и мелких бронхов (MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25}). При бодиплетизмографии оценивались аэродинамическое сопротивление, включавшее сопротивление на вдохе (R_{in}), сопротивление на выдохе (R_{ex}), общее сопротивление (R_{total}), внутригрудной объем газа (ITGV) и остаточный объем (RV_{bodi}).

Интерес к аэродинамическому сопротивлению дыхательных путей был обусловлен тем, что оно является наиболее весомым фактором в общем балансе связанных с трением сопротивлений. И в то же время известно, что наиболее значительная часть общей энергии дыхательной мускулатуры расходуется на преодоление сил трения — фрикционного сопротивления дыхательного аппарата [2, 3]. Таким образом, оценивая изменения аэродинамического сопротивления в процессе лечения, можно косвенно судить об энергетических затратах самой дыхательной мускулатуры.

Эргоспирометрия проводилась на велоэргометре фирмы «Erich Jaeger» (ФРГ). Больные выполняли тест со ступенчато возрастающей физической нагрузкой по 25 Вт каждые 2 мин со скоростью педалирования 50—60 оборотов в мин после 2-минутного периода адаптации и свободно педалирования. Пациенты выполняли максимально возможную для каждого работу. Критериями остановки служили выраженная одышка, чувство стеснения в груди, боли или ощущение заложенности в грудной клетке, а также достижение субмаксимального числа сердечных сокращений у пациентов свыше 45 лет. Если вышеперечисленные факторы не лимитировали нагрузку, больные работали до выраженной усталости.

Данные эргоспирометрии выдавались в протоколе исследования через каждые 30 сек, а также в суммарном протоколе, который включал в себя максимальные величины и их процентное отношение к должным.

Из эргоспирометрических показателей анализу подвергались следующие параметры: максимальное потребление кислорода ($V_{O_2 \max}$), выделение углекислого газа ($V_{CO_2 \max}$), кислородный пульс, рассчитанный на кг массы больного ($V_{O_2}/HR \cdot KG$), дыхательный объем (VT), минутная вентиляция (MV), альвеолярная вентиляция (AV), соотношение AV/MV , выполненная работа (WORK), анаэробный порог.

При опросе наших больных до лечения теопэком работу прекратили 8 человек (2 с легкой и 6 со средней степенью тяжести заболевания) из-за одышки, 1 (с легкой степенью тяжести) — из-за сердцебиения, 2 (со средней степенью тяжести) — из-за скованности в грудной клетке и 2 (с легкой степенью тяжести) работали до изнеможения.

В процессе лечения 10 больных отмечали субъективное улучшение самочувствия, уменьшение количества приступов удушья, уменьшение

Таблица 1

Динамика показателей кривой поток — объем при лечении теопэком

Показатель	До лечения	После лечения	% прироста
VC, л	$3,53 \pm 0,24$	$3,85 \pm 0,27$	8,5
VC, % от должн.	$80,3 \pm 3,9$	$87,3 \pm 3,7$	8,7
FEV ₁ , л	$2,21 \pm 0,2$	$2,74 \pm 0,27$	23,9
FEV ₁ , % от должн.	$59,36 \pm 5,6$	$73,2 \pm 5,2$	23,7
MEF ₇₅ , л	$3,47 \pm 0,5$	$4,45 \pm 0,6$	28,2
MEF ₇₅ , % от должн.	$49,2 \pm 5,8$	$63,7 \pm 7,1$	29,7
MEF ₅₀ , л	$2,11 \pm 0,3$	$2,73 \pm 0,4$	28,5
MEF ₅₀ , % от должн.	$40,2 \pm 6,0$	$53,3 \pm 7,6$	32,5
MEF ₂₅ , л	$1,33 \pm 0,2$	$1,71 \pm 0,3$	30,7
MEF ₂₅ , % от должн.	$51,2 \pm 8,6$	$65,7 \pm 11,5$	28,3

одышки при физической нагрузке, из них 1 больная, постоянно пользующаяся беротеком, реже стала прибегать к ингаляциям — с 4 до 2 раз в день. Какой-либо разницы не замечали 2 больных в процессе лечения (оба с легкой степенью течения болезни и с хорошими исходными показателями функции внешнего дыхания — ФВД), 1 больная отмечала ухудшение самочувствия, выражавшееся в усилении сердцебиения.

После лечения теопэком работать до усталости смогли уже 4 больных с легкой степенью бронхиальной астмы, остальные прекратили работу из-за одышки, но выполнили больший объем работы.

Отмечена положительная динамика аэродинамического сопротивления (кра/л·с): R_{in} снизилось в среднем с $0,437 \pm 0,066$ до лечения до $0,242 \pm 0,036$ после лечения, что составило 44 % ($p < 0,01$), R_{ex} с $0,498 \pm 0,086$ до $0,297 \pm 0,063$, процент падения составил 40,4 % ($p < 0,05$), R_{total} снизилось с $0,433 \pm 0,064$ до $0,297 \pm 0,04$, что составляет 30,7 % ($p < 0,02$).

Внутригрудной объем газа изменился не существенно (5 %) и не достоверно, в то время как RV уменьшился на 19,4 % ($p < 0,02$).

Клиническое улучшение самочувствия контролировалось улучшением показателей кривой поток — объем (табл. 1): жизненная емкость легких увеличилась на 8,5 %, объем форсированного выдоха за первую секунду на 23,9 %, максимальный экспираторный поток на уровне крупных, средних и мелких бронхов соответственно на 28,2 %, 28,5 % и 30,7 %.

Увеличились показатели эргоспирометрии (табл. 2): максимальное потребление кислорода возросло на 13,3 %, кислородный пульс увеличился на 6,5 %, минутная вентиляция возросла на 13,6 %, в то время как альвеолярная вентиляция на 15,2 %. Максимальный дыхательный объем возрос на 4,7 %, а на уровне анаэробного порога на 6,2 %. Выполненная работа возросла с $39,4 \pm 7,5$ кДж до $47,9 \pm 7,3$ кДж, т. е. на 21,6 %.

В общей группе анаэробный порог возрос

Динамика показателей эргоспирометрии при лечении теопэком

Показатель	До лечения	После лечения	% прироста
V_{O_2} max, л/мин	$1,59 \pm 0,20$	$1,80 \pm 0,17$	13,3
V_{O_2} max, % от должн.	$54,6 \pm 6,2$	$62,4 \pm 4,9$	12,7
$V_{O_2}/HR \cdot KG$, мл/кг	$0,168 \pm 0,01$	$0,179 \pm 0,01$	6,5
Работа, кДж	$39,4 \pm 7,5$	$47,9 \pm 7,3$	21,6
MV, л/мин	$49,9 \pm 4,6$	$56,7 \pm 4,2$	13,6
AV, л/мин	$43,4 \pm 4,3$	$50,1 \pm 3,9$	15,2
AV/MV	$0,859 \pm 0,01$	$0,878 \pm 0,005$	2,2
VT, л	$1,67 \pm 0,2$	$1,75 \pm 0,2$	4,7
ЧДД	$34,7 \pm 2,2$	$36,0 \pm 2,2$	3,7
Анаэробный порог, МЕТ (легкая степень тяжести)	$7,24 \pm 1,1$	$7,74 \pm 0,95$	6,9
Анаэробный порог, МЕТ (средняя степень тяжести)	$5,175 \pm 0,43$	$6,125 \pm 0,99$	18,3

на 11 %, но при анализе данных обнаружено, что у пациентов с легкой степенью бронхиальной астмы он увеличился на 6,9 %, со средней степенью тяжести — на 18,3 %.

Тенденция к значительному улучшению эргоспирометрических показателей наблюдалась в группе больных, где исходно были низкими показатели ФВД — FEV_1 не превышал 60 % от должного, а аэродинамические сопротивления были выше 0,4 кра/л·с.

Больная З., 37 лет, рост 154 см, масса тела 54 кг, диагноз: бронхиальная астма, инфекционно-зависимая форма, средней степени тяжести, фаза нестойкой ремиссии; хронический обструктивный бронхит в фазе ремиссии. Больная в течение 14 лет страдает хроническим бронхитом, 10 лет назад впервые возник приступ удушья. В течение 8 лет приступы были редкими, возникали только при обострении бронхита. Лечилась стационарно и амбулаторно антибиотиками, отхаркивающими, бронхолитиками, короткими курсами получала кортикостероидные гормоны, ингаляционные симпатомиметики применяла ситуационно, во время приступов. В последние 2 года состояние ухудшилось, стали частыми обострения, приступы удушья участились, стала постоянно пользоваться беротеком 4—6 раз в день.

В отделение аллергологии больная поступила с обострением бронхиальной астмы. После проведенного курса внутривенных вливаний эуфиллина и кортикостероидных гормонов, приема отхаркивающих препаратов, курса физиотерапии, ЛФК выписалась в удовлетворительном состоянии, но продолжала пользоваться беротеком 3—4 раза в день. У больной сохранялась одышка при физической нагрузке.

После добавления к программе лечения теопэка больная отметила, что приступы удушья уменьшились, ингаляции беротека снизила до 1 раза в день или вообще обходится без него, отметила возможность выполнять большие физические нагрузки без признаков одышки.

Данные исследования ФВД до и после лечения представлены в табл. 3.

При исследовании показателей эргоспирометрии имелась четкая положительная динамика с увеличением толерантности к физической нагрузке: до лечения теопэком больная смогла выполнить работу равную 24 кДж, потребление кислорода — 0,955 л/мин, что составляет 41,9 %, от максимально должного, максимальный кислородный пульс, соотношенный к массе больной, равен 0,136 мл/кг, максимальная минутная вентиляция 29 л/мин, альвеолярная вентиляция 25,1 л/мин, максимальный дыхательный объем был равен 1,178 л, число дыхательных движений 29. Отношение альвеолярной вентиляции к общей составило 0,87, анаэробный порог равен 4,8 МЕТ.

После лечения теопэком пациентка смогла выполнить работу равную 30 кДж, причем она отмечала, что сделала это легче, чем в первый раз, одышка была менее выраженной, чувства стеснения в груди не возникало. Показатели были следующие: потребление кислорода равно 1,192 л/мин, что составляет 52,4 % от максимально должной величины, кислородный пульс 0,165 мл/кг, максимальная минутная вентиляция 40,2 л/мин, альвеолярная вентиляция стала равна 35,4 л/мин. Соотношение альвеолярной вентиляции к общей 0,88. Дыхательный объем вырос до 1,418 л, в то время как число дыхательных движений равно 30, анаэробный порог равен 5,4 МЕТ.

Полученные данные, по-видимому, можно интерпретировать следующим образом. Рядом авторов признано, что в ограничении физической нагрузки у больных с заболеваниями бронхолегочной системы имеют значение несколько факторов, а именно: нарушения механики дыхания, транспорта кислорода, легочной циркуляции, функции сердца, а также нарушения регуляции дыхания [5].

Таблица 3

Динамика показателей ФВД при лечении теопэком больной З.

Показатель	До лечения	После лечения
R_{in} кра/л·с	0,432	0,407
R_{ex} кра/л·с	0,474	0,186
R_{peak} кра/л·с	0,316	0,184
ITGV, л	3,47 (171,7)	3,12 (154,4)
VC, л	3,44 (101,7)	3,38 (100,1)
FEV_1 , л	2,07 (73,9)	2,25 (80,4)
MEF_{75} , л/с	3,00 (57,5)	3,95 (75,8)
MEF_{50} , л/с	1,66 (42,3)	1,93 (49,2)
MEF_{25} , л/с	0,82 (34,4)	1,29 (55,2)

Примечание. В скобках указаны проценты от должных величин.

По крайней мере три из них, вероятно, могут изменяться под действием теопэка, но в разной степени.

Во-первых, теопэк, являясь универсальным бронходилататором, улучшает бронхиальную проходимость, что ведет к адекватному увеличению дыхательного объема, возрастанию общей и альвеолярной вентиляции, уменьшая функциональное мертвое пространство. Таким образом увеличивается эффективность вентиляции. Так, отношение альвеолярной вентиляции к общей в наших исследованиях увеличилось у 10 больных из 13, у 3 осталось без изменения. Уменьшается также число дыхательных движений.

Во-вторых, уменьшение бронхиального сопротивления как на вдохе, так и на выдохе уменьшает необходимую работу дыхательных мышц по преодолению этого сопротивления, уменьшая энергетическую стоимость дыхания и потребление кислорода самими дыхательными мышцами, предотвращая развитие одышки и утомление дыхательной мускулатуры.

Как известно, при физической нагрузке энергозатраты на работу самой дыхательной мускулатуры могут увеличиваться до 30 % по сравнению с 5 % в покое, и большое потребление кислорода дыхательными мышцами может ограничивать пределы физической нагрузки [3]. Значение этих факторов у больных с обструктивными заболеваниями существенно возрастает. Так, А. Lokkar [9] приводит данные, что потребление кислорода в расчете на каждый ватт мощности выполняемой на велоэргометре работы составляет в среднем 18,2 мл/мин·Вт в группе больных хроническими бронхитами при 13,5 мл/мин·Вт в контрольной группе здоровых лиц. Автор делает вывод, что избыточное потребление кислорода дыхательными мышцами забирает значительную долю общего потребления кислорода в ущерб периферическим мышцам. Этим, вероятно, можно объяснить, что при резко пониженных исходных показателях ФВД и высоких сопротивлениях мы наблюдаем низкий анаэробный порог и низкую толерантность к физической нагрузке, а также то, что эти показатели улучшаются при улучшении ФВД.

Кроме того было показано, что пролонгированные теофиллины достоверно повышают фракцию выброса правого желудочка и значительно увеличивают фракцию выброса левого желудочка [10], тем самым улучшая циркуляторный компонент доставки кислорода к мышцам. Повидимому, этот механизм нельзя полностью исключить и в нашем исследовании.

Таким образом, можно сделать заключение, что теопэк повышает толерантность к физической нагрузке, улучшая показатели кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой. Особенно значительное улучшение наблюдается в случаях с исходно низкими показателями ФВД, так как в этих случаях препарат имеет несколько точек приложения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воловой В. П., Сетракян С. А. // Клин. мед. — 1986. — N 1. — С. 24—30.
2. Клемент Р. Ф. // Болезни органов дыхания: Руководство / Под ред. Н. Р. Палеева — М.: 1989. — Т. 1. — С. 49.
3. Уэст Дж. Физиология дыхания: Основы: Пер. с англ. — М: Мир, 1988.
4. Beaver W. L., Wassermann K., Wipp B. J. // J. appl. Physiol. — 1986. — Vol. 60., N 6. — P. 2020—2027.
5. Berlund E. // Muscular Exercise in Chronic Lung Disease. — New York, 1980. — P. 15—27.
6. Caiozzo V. J., Davis J. A., Ellis J. F. et al. // J. appl. Physiol. — 1982. — Vol. 53., N 5. — P. 1184—1189.
7. Elliot C. G., Cromac B., Adams T. D. et al. // Respiration. — 1987. — Vol. 52. — P. 7—15.
8. Itoh H., Koike A., Taniguchi K. et al. // Jap. Circ.ulat. J. — 1989. — Vol. 53., N 2. — P. 146—154.
9. Lokhart A. // Bull. Europ. Physiopath. resp. — 1979. — Vol. 15. — P. 305—317.
10. Matthay R. A., Berger H. J., Davies R. et al. // Amer. Heart. J. — 1982. — Vol. 104. — P. 1022—1026.
11. Simon J., Young J., Gutin B. et al. // J. appl. Physiol. — 1983. — Vol. 54. — P. 13—17.
12. Wassermann K. // Clin Sci. — 1981. — Vol. 61. — P. 7—18.
13. Wassermann K. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1984. — Vol. 129. — 35—40.

Поступила 18.12.90

CHANGES OF CAPACITY FOR PHYSICAL WORK IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA TREATED WITH THEOPAEC

M. G. Gireeva, T. L. Pashkova

Summary

The impact of a preparation belonging to sustained release theophyllines upon capacity for physical work was studied in 13 patients with mild and moderate bronchial asthma. The patients recieved Theopaec during 4 weeks. Their clinical condition was evaluated through the dynamics of flow-volume curve values and bodyplethysmography. Ergospirometry was performed before and after treatment. Capacity for physical work was determined by maximal levels of oxygen consumption and the amount of work performed. Anaerobic threshold, oxygen pulse, maximal ventilation per minute, and respiratory rate were also analysed.

It has been shown, that Theopaec increased capacity for physical work and anaerobic threshold in bronchial asthma patients. A trend to a significant raise in ergospirometrical values has been observed in the group of patients with initially low lung function parameters, as in those cases Theopaec had several influence points.

С. Н. Орлов, И. А. Баранова

ТРАНСПОРТ КАТИОНОВ В ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

НИИ пульмонологии МЗ РСФСР (Москва)

В настоящее время недостаточно изучены механизмы основных патологических изменений, приводящих к развитию гиперреактивности дыхательных путей, клинически выражающейся приступами одышки. Установлено, что в патогенезе бронхиальной астмы участвует целый спектр эффекторных клеток, в том числе гладкомышечные клетки бронхов, реснитчатые и секретирующие клетки эпителия, тучные клетки, макрофаги, эозинофилы, тромбоциты и нейтрофилы, а также волокна симпатической и парасимпатической, холинергической, неадренергической иннервации [22]. Процессы регуляции этих клеток сложны и многообразны, но в конечном итоге затрагивают системы проведения и усиления сигнала, связанные с транспортом одновалентных ионов и кальция, синтезом и деградацией циклических нуклеотидов и продуктами деградации мембранных фосфолипидов, образующихся при активации фосфолипаз С и A_2 .

Трудности изучения этих систем во многом связаны с отсутствием адекватной экспериментальной модели заболевания [20]. В этой связи исследования в клинике ограничены лишь клетками крови и альвеолярного лаважа. Изучение систем вторичных мессенджеров в этих клетках у больных бронхиальной астмой в сравнении с контролем позволяет предположить изменение ряда мембранозависимых процессов при данном заболевании. Причины формирования этих дефектов неизвестны. По-видимому, они являются следствием каких-то других патологических процессов (влияние воспаления, медикаментозной терапии и т. д.) или носят врожденный характер. В пользу последнего свидетельствует наследственный характер заболевания [17], исследование HLA-системы антигенов у больных с различными вариантами течения бронхиальной астмы [1]. Изучение механизмов формирования этих нарушений позволило бы не только решить фундаментальные проблемы патогенеза заболевания, но и создать новые лекарственные препараты.

Изменение кальциевого гомеостаза при бронхиальной астме отмечено в ряде исследований как на уровне клетки, так и на уровне всего организма (нарушения в системе кальцийрегулирующих гормонов) [8]. В то же время до сих пор практически ничего не известно о функционировании конкретных систем, поддерживающих концентрацию внутриклеточного кальция на физиологическом уровне. Аналогично состояние

проблемы и в отношении одновалентных ионов, принимающих непосредственное участие в процессах возбуждения клеток и образования слизи в эпителии дыхательных путей (гладкомышечные клетки, клетки белой крови и т. д.), хотя их изучение позволило бы объяснить основные патологические изменения, характерные для бронхиальной астмы, наметить пути и способы коррекции выявленных нарушений.

В нашей работе мы приводим данные о функционировании ионотранспортирующих систем одновалентных ионов и кальция в эритроцитах больных бронхиальной астмой и рассматриваем возможность вовлечения выявленных нарушений в патогенез заболевания. Выбор эритроцита в качестве модели для изучения ионотранспортирующих систем был обусловлен простотой строения этой клетки (отсутствие ядра и органелл), относительной ее устойчивостью при хранении (что важно для проведения клинических экспериментов). Кроме того, если исходить из генетической детерминированности бронхиальной астмы, то можно предположить, что нарушения, выявленные на эритроцитах, будут также проследиваться в клетках тех тканей, где экспрессируются мембранные белки, ответственные за реализацию соответствующих ионотранспортирующих функций. В последнее время это предположение было подтверждено на примере ряда заболеваний, например гипертонической болезни [6], псориаза [2] и т. д.

Изучение содержания и транспорта одновалентных ионов и кальция в эритроцитах проводилось у 72 больных бронхиальной астмой с наиболее часто встречающимися вариантами течения заболевания: atopическим и инфекционно-зависимым. Была особо выделена группа больных со стероидозависимым вариантом, нуждающихся в постоянном приеме глюкокортикоидных гормонов в связи с тяжестью течения заболевания. Возрастной и половой состав контрольной группы соответствовал составу обследованных больных.

Кровь (10 мл) забирали из локтевой вены утром натощак в пробирки, содержащие 200 мкл гепарина (1000 Ед/мл), приготовленного на физиологическом растворе. Через 2—4 часа после взятия образцы крови центрифугировали, плазму и клетки белой крови удаляли, а осадок эритроцитов трижды промывали.

Содержание и транспорт одновалентных ионов

Внутриклеточное содержание Na^+ , K^+ , Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта и Na^+ , K^+ -АТФазы в эритроцитах у больных бронхиальной астмой и в группе контроля

Группы обследуемых	Na^+ , мэкв/л клеток	K^+ , мэкв/л клеток	Na^+ , K^+ -насос, мкмоль/л клеток/ час	Na^+ , K^+ -АТФаза (мкмоль P_i /л клеток/мин) при концентрации кальция		
				<0,01 мкМ	0,7 мкМ	5 мкМ
Контроль (n=17)	$8,25 \pm 0,56$	$102,0 \pm 8,2$	$1293,2 \pm 65,1$	$60,83 \pm 5,29$	$144,39 \pm 13,49$	$74,72 \pm 6,70$
Бронхиальная астма:						
атопический вариант (n=17)	$9,06 \pm 0,35$	$111,8 \pm 5,8$	$1511,4 \pm 109,5$	$55,13 \pm 8,96$	$92,59 \pm 10,21^*$	$60,08 \pm 8,86$
инфекционно-зависимый вариант (n=20)	$9,75 \pm 0,50^*$	$106,8 \pm 8,1$	$1544,7 \pm 92,8$	$30,06 \pm 2,17^{**}$	$53,60 \pm 2,21^{**}$	$38,17 \pm 2,82^{**}$
стероидо-зависимый вариант (n=26)	$9,76 \pm 0,54^*$	$100,3 \pm 6,2$	$1420,1 \pm 67,1$	$49,30 \pm 3,17$	$83,05 \pm 3,86$	$49,98 \pm 4,40$

Примечание. Достоверность различия: одна звездочка $p < 0,1$, две — $p < 0,001$.

определяли с помощью изотопов (^{86}Rb — аналога калия, ^{23}Na) [19]. Подробное описание методики изучения содержания и скорости входа кальция (^{45}Ca) дано в работе Н. И. Покудина и С. Н. Орлова [5].

Активность транспортных АТФаз определяли в эритроцитах, обработанных сапонином. Исследованиями, проведенными ранее, установлено, что эта модель, позволяющая варьировать в широком диапазоне внутриклеточную концентрацию катионов, по набору эндогенных регуляторов, вовлеченных в транспорт ионов, по-видимому, наиболее приближена к интактной клетке [3, 4]. В этих же работах полно описан метод определения активности Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы. Зависимость активности Na^+ , K^+ -АТФазы эритроцитов, обработанных сапонином, от концентрации свободного Ca^{2+} носит экстремальный характер с максимумом при концентрации 0,5—1 мкМ. В этой связи в нашем исследовании активность Na^+ , K^+ -АТФазы определяли в отсутствие экзогенного кальция ($\text{Ca}^{2+} < 0,01$) и при добавках кальция, соответствующих $\text{Ca}^{2+} = 0,7$ и 5 мкМ. Для двух последних значений концентраций свободного кальция мы также определяли активность Ca^{2+} -АТФазы.

Содержание натрия в эритроцитах больных бронхиальной астмой было повышено по сравнению с контрольным уровнем на 10—20 % (табл. 1). Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с инфекционно-зависимым вариантом заболевания. Постоянная терапия глюкокортикоидными гормонами у тяжелых больных практически не влияла на величину этого параметра. Содержание внутриклеточного калия у больных практически не отличалось от контрольных значений.

Для анализа причин увеличения содержания натрия в эритроцитах нами исследовались величины входящих и выходящих потоков этого иона.

Величина входящего потока натрия по механиз-

му Na^+ , K^+ -котранспорта была увеличена на 30—40 % по сравнению с нормой при первых двух вариантах бронхиальной астмы. Глюкокортикоидная терапия у тяжелых больных значительно снижала отличия по этому параметру.

Активность Na^+ , K^+ -АТФазы — фермента, который в оптимальном режиме обеспечивает откачку 3 ионов Na^+ и поглощение 2 ионов K^+ в ответ на гидролиз 1 молекулы АТФ — была существенно снижена у больных бронхиальной астмой по сравнению с контролем. Эти различия были наиболее выражены при инфекционно-зависимом варианте течения заболевания и не корректировались длительной терапией глюкокортикоидными гормонами. Следует, однако, заметить, что приведенные здесь результаты получены в условиях насыщения фермента одновалентными катионами ($\text{Na}^+ = \text{K}^+ \approx 60$ мМ), т. е. отражают максимальную активность фермента. Не исключено, что в интактных эритроцитах ($\text{Na}^+ \approx 10$ мМ; $\text{K}^+ = 4$ мМ; $\text{Ca}^{2+} = 0,1$ мкМ) отличия в активности не столь значительны.

Таким образом, увеличение содержания внутриклеточного Na^+ в эритроцитах больных бронхиальной астмой происходит, по-видимому, как следствие возрастания величины входящего потока и уменьшения его выходящего потока.

Концентрация внутриклеточного кальция в квин-2 нагруженных эритроцитах больных была снижена по сравнению с контрольными значениями (табл. 2). Как и в случае исследования содержания и транспорта одновалентных ионов мы не смогли выявить заметных отличий в концентрации кальция у стероидозависимых больных по сравнению с остальной группой больных бронхиальной астмой.

Скорость входа ^{45}Ca (параметр V_1) была достоверно снижена по сравнению с контрольной. Эти различия прослеживаются и в условиях инкубации клеток с ингибитором Ca^{2+} -АТФазы — ортованадатом (параметр V_2).

Активность Ca^{2+} -АТФазы была достоверно сни-

Внутриклеточное содержание, скорость входа свободного кальция и активность Ca^{2+} -АТФазы в эритроцитах больных бронхиальной астмой и группы контроля

Группы обследования	Ca_i^{2+} , нМ	V_1 , мкмоль/л клеток/час	V_2 , мкмоль/л клеток/час	Ca^{2+} -АТФаза (мкмоль P_i /л клеток/мин) при концентрации кальция	
				0,7 мкМ	5 мкМ
Контроль (n=17)	179,56±17,20	26,74±0,53	69,37±2,10	225,42±11,71	257,73±14,56
Бронхиальная астма:					
атопический вариант (n=17)	165,38±11,70	25,05±0,47*	66,39±1,41	171,40±8,89*	199,76±7,81**
инфекционно-зависимый вариант (n=20)	154,25±9,18	23,00±0,52*	62,14±1,86*	127,22±16,73***	166,54±10,06****
стероидозависимость (n=26)	153,44±10,60	23,77±0,92*	62,10±1,73*	158,84±8,40**	173,61±5,54**

Примечание. Достоверность различия: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,005$, четыре — $p < 0,001$.

жена при концентрациях свободного кальция 0,7 мкМ и 5 мкМ в среде инкубации. Наибольшие отклонения на (40—60 %) выявлены нами у больных с инфекционно-зависимым вариантом течения заболевания. У больных, постоянно получающих глюкокортикоидные гормоны, также наблюдалось снижение активности этого фермента, но менее выраженное, чем у больных, не принимающих стероидную терапию. Судя по незначительному отличию в показателях при двух выбранных концентрациях Ca^{2+} (0,7 и 5 мкМ), приведенные здесь результаты отражают, как и в случае одновалентных ионов, максимальную активность фермента.

Таким образом, можно предположить, что снижение активности Ca^{2+} -АТФазы компенсирует уменьшение скорости входа кальция в эритроциты, в результате чего концентрации кальция в эритроцитах больных бронхиальной астмой и лиц контрольной группы достоверно не различаются.

Представленные нами данные об увеличении внутриклеточной концентрации Na^+ согласуются с результатами венгерских исследователей [25] и получены независимо от них. Подчеркивая адекватность итоговых результатов, следует в то же время отметить, что в ходе наших исследований не нашла подтверждения выдвинутая венгерскими коллегами гипотеза о том, что снижение содержания Na^+ в эритроцитах больных бронхиальной астмой до нормального уровня при прострелии некоторого периода времени после обострения заболевания обусловлено активацией Na^+ , K^+ -насоса лекарственными препаратами, применяемыми в антиастматической терапии. Высказанное ими предположение о том, что бета-миметики и производные ксантинов активируют работу Na^+ , K^+ -насоса путем увеличения уровня цАМФ в клетке, нельзя признать обоснованным, поскольку Na^+ , K^+ -АТФаза не зависит от цАМФ в клетке.

Глюкокортикоиды способствуют снижению содержания в клетке, но их влияние на Na^+ ,

K^+ -АТФазу происходит не через сигнальные системы клетки. Известно, что глюкокортикоидные гормоны, воздействуя на транскрипционные и посттранскрипционные этапы, влияют на геном и способствуют трансляции РНК и синтезу протеинов, что в конечном итоге приводит к увеличению количества единиц Na^+ , K^+ -насоса в различных клеточных системах (эпителий дыхательных путей, почки и т. д.) [13, 21]. Изменение транспортных систем в эритроцитах (неядерной клетке) может быть объяснено воздействием глюкокортикоидов на молодые ядерные формы эритроцитов на этапе их созревания в костном мозге [16].

В наших исследованиях постоянная глюкокортикоидная терапия практически не влияла на уровень Na_i^+ и активность Na^+ , K^+ -АТФазы в эритроцитах больных бронхиальной астмой. Полученные результаты, однако, не противоречат литературным данным, поскольку мы не имели возможности исследовать больных до и спустя несколько лет после назначения им постоянной глюкокортикоидной терапии. Можно также предположить, что без дополнительного гормонального воздействия выявленные нами изменения в эритроцитах больных бронхиальной астмой в концентрации Na^+ и активности Na^+ , K^+ -насоса были бы более существенными, а глюкокортикоидная терапия, вызывающая мембранные изменения во всех органах, способствует в данном случае стабилизации клеточных изменений, что клинически приводит к уменьшению тяжести течения заболевания.

Известно, что длительный прием глюкокортикоидов, а не кратковременное введение парентеральных или пероральных стероидов, может вызывать явления негативной регуляции («down-regulation») — уменьшение количества специфических рецепторов и изменение их сродства к гормону [7]. В результате этого процесса гормональный сигнал ослабевает, а следовательно, уменьшается его влияние на регулируемые им

системы клетки. Это является другим возможным механизмом, объясняющим отсутствие различий между группами больных, получающих и не получающих глюкокортикоидную терапию.

Коротко рассмотрим основные пути вовлечения выявленных нами нарушений в патогенез бронхиальной астмы.

Повышение Na_i^+ в клетках различных органов является одним из признаков их активации. Так, в сенситизированных гладкомышечных клетках увеличение этого показателя сочетается с усилением контрактильного ответа на медиаторы бронхоспазма (ацетилхолин и гистамин) [23]. Одним из механизмов, объясняющих взаимосвязь этих событий, является активация $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ переносчика, обеспечивающего обмен в зависимости от вида клеток 2, 3 или 4 катионов Na^+ на 1 катион Ca^{2+} . Стехиометрия $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена в гладкомышечных клетках сосудов равна 2:1. Для гладких мышц бронхов этот вопрос не изучен. Тем не менее, вне зависимости от стехиометрии обмена увеличение концентрации Na_i^+ должно привести к повышению концентрации свободного Ca^{2+} . Последний же, как известно, потенцирует цикл ферментных превращений, оканчивающихся взаимодействием белков сократительного аппарата.

Функциональное значение Na^+ , K^+ -АТФазы заключается не только в регуляции концентрации Na_i^+ , но и величины электрического потенциала мембраны в гладкомышечной клетке бронхов. Установлено, например, что полное ингибирование Na^+ , K^+ -АТФазы гладкой мускулатуры сосудов, где электрическое сопротивление сарколеммы достигает 10^3 — 10^4 Ом·см⁻², приводит к уменьшению мембранного потенциала на 15—20 мВ [15]. На основании этого можно предположить, что снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы будет приводить к частичной деполаризации сарколеммы клетки и поступлению Ca^{2+} через потенциалоперируемые кальциевые каналы. Следствием этого является усиление констрикторного ответа бронхов в ответ на бронхосуживающие агенты, продемонстрированное в исследованиях на гладкомышечных волокнах от больных, умерших в астматическом статусе, и пассивно сенситизированных мышцах животных [10].

В клетках эпителия дыхательных путей Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорт, наряду с Na^+ , K^+ -АТФазой, K^+ и Cl^- -каналами, является основным путем трансэпителиального переноса хлора и абсорбции натрия, принимающих активное участие в определении количества и реологических свойств мокроты [14]. Исходя из этого, можно предположить, что активация Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспорта, отмеченная нами при бронхиальной астме на примере эритроцитов, может иметь прямое отношение к гиперсекреции слизи и нарушению мукоцилиарного клиренса, прису-

щих, наряду с гиперчувствительностью бронхов, этому заболеванию.

В настоящее время установлена ключевая роль ионов кальция в процессах секреции гормонов, нейромедиаторов, сокращения клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей, реакции хемотаксиса клеток, ответственных за формирование воспалительной реакции. Предполагается также, что при бронхиальной астме внутриклеточная концентрация Ca^{2+} увеличена, что приводит к нарушениям в одной или нескольких перечисленных реакциях [18]. Следует, однако, отметить, что механизмы входа Ca^{2+} в эритроциты и клетки возбудимых тканей существенно различаются. В самом деле, основной поток Ca^{2+} в клетках гладкой мускулатуры, нервных окончаниях и клетках белой крови происходит за счет функционирования системы $\text{Na}_i^+/\text{Ca}_0^{2+}$ обмена, а также медленных потенциалоперируемых и рецептороперируемых каналов. В эритроцитах кальциевые каналы отсутствуют, а система входа кальция обладает одинаковым сродством к Na_i^+ и K_i^+ .

Вследствие этого мы не можем экстраполировать полученные нами данные о внутриклеточном содержании и входящих потоках Ca^{2+} на основные эффекторные клетки, участвующие в патогенезе бронхиальной астмы. Более приемлемыми в таких экспериментах являются клетки белой крови, например тромбоциты, в которых доказано существование рецептороперируемых кальциевых каналов. Так, например, исследование тромбоцитов больных в сравнении с нормой выявило усиление кальциевого ответа на стимуляцию клетки фактором активации тромбоцитов [9]. Таким образом, представленные нами результаты не противоречат имеющимся литературным данным о роли внутриклеточного кальция в патогенезе бронхиальной астмы. Более того, если пророст Na_i^+ , как уже отмечалось нами, прослеживается и в гладкомышечных клетках дыхательных путей, то можно предположить увеличение концентрации Ca_i^{2+} в силу активации $\text{Na}_i^+/\text{Ca}_0^{2+}$ обмена.

При анализе данных, полученных на эритроцитах, для понимания роли изменений систем регуляции внутриклеточного кальциевого гомеостаза при бронхиальной астме большее значение имеет изучение активности Ca^{2+} -АТФазы. В самом деле, в отличие от систем, обеспечивающих поступление Ca^{2+} в эритроциты, этот фермент является необходимым компонентом плазматических мембран всех изученных к настоящему времени эукариотических клеток. Более того, исследования с использованием меченых антител против Ca^{2+} -АТФазы эритроцитов выявили идентичность этого фермента и Ca^{2+} -АТФазы мембран клеток эпителия дистальных отделов нефронов, остеобластов, кардиомиоцитов [11, 12].

Ca^{2+} -АТФаза в условиях нормального функционирования является защитной системой, обеспечивающей поддержание концентрации Ca_i^{2+} в по-

коящейся клетке на уровне 10^{-7} М и ее восстановлению после возбуждения клетки [24]. Если описанные нарушения активности Ca^{2+} -АТФазы при бронхиальной астме не ограничены эритроцитами, а имеют характер широко распространенного дефекта, то это может быть достаточным условием для повышения концентрации свободного кальция в гладкомышечных клетках, макрофагах, лейкоцитах и вследствие этого их гиперреактивности.

Таким образом, выявленные нами на примере эритроцитов изменения содержания и транспорта одновалентных ионов и кальция могут принимать непосредственное участие в формировании гиперреактивности гладкомышечных клеток бронхов. Эти же нарушения могут приводить к активации клеток крови и альвеолярного лаважа (способствуя повышению выработки медиаторов бронхоспазма) и гиперсекреции слизи дыхательным эпителием.

ЛИТЕРАТУРА

- Петрова М. А., Услонцев Б. М. // Новое в этиологии, патогенезе, клинике, лечении и профилактике бронхиальной астмы. / Под ред. Г. Б. Федосеева. — Л., 1985.
- Петруняк В. В., Гончаренко М. С., Кондакова А. К., Мавров И. И. // Вопр. мед. химии. — 1989. — N 6. — С. 59—64.
- Петруняк В. В., Панюшкина Е. А., Северина Е. П. // Биол. мембраны. — 1990. — N 4. — С. 352—358.
- Петруняк В. В., Северина Е. П., Орлов С. Н. и др. // Биохимия. — 1989. — N 6. — С. 974—979.
- Покудин Н. И., Орлов С. Н. // Биол. мембраны. — 1986. — N 2. — С. 108—117.
- Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987.
- Ткачук В. А. Введение в молекулярную эндокринологию. — М., 1982.
- Чучалин А. Г. // Тер. арх. — 1987. — N 1. — С. 121—127.
- Эмирова А. С., Татарский А. Р., Чучалин А. Г. // Там же. — 1990. — N 3. — С. 100—102.
- Bai T. R. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1990. — Vol. 141. — P. 552—557.
- Borke J. L., Eriksen E. F., Minami J. et al. // J. clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 1299—1304.
- Borke J. L., Minami J., Verma A. K. et al. // J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 80. — P. 1225.
- Cole C. H., Maletz R. // Clin. Sci. — 1975. — Vol. 47. — P. 239—245.
- Frizzell A. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1988. — Vol. 138. — P. 53—56.
- Hendricki H., Casteels R. // Pflügers Arch. — 1974. — Bd 343. — S. 299—308.
- Kaji D. M., Thakkar U., Kahn T. // J. clin. Invest. — 1981. — Vol. 68. — P. 422—430.
- Michel F. B., Chanez P., Clauzel A. M. et al. // Rev. franc. Allerg. — 1989. — Vol. 29. — P. 81—87.
- Middleton E. Jr. // J. Allergy. — 1985. — Vol. 76. — P. 341—346.
- Orlov S. N., Pokudin N. I., Kotelevtsev Yu. V., Gulak P. V. // J. Membr. Biol. — 1989. — Vol. 107. — P. 105—117.
- Reckemmer G. R. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1988. — Vol. 138. — P. 57—59.
- Richardson J. B. // J. Allergy. — 1987. — Vol. 80. — P. 409—411.
- Sheppard D. // Chest. — Vol. 96. — P. 1165—1168.
- Small R. C., Foster R. W. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1987. — Vol. 136. — P. 57—511.
- Thastrup O. // Agents Actions. — 1990. — Vol. 29. — P. 8—15.
- Toldi Z., Gyurkovits K. // Orv. Hetil. — 1986. — Vol. 127. — P. 2497—2499.

Поступила 09.01.91

ERYTHROCYTE CATION TRANSPORT IN BRONCHIAL ASTHMA

S. N. Orlov, I. A. Baranova

Summary

The content and ion-transporting systems of monovalent ions and calcium in patients with bronchial asthma were studied through an example of erythrocyte membrane. An increase of intracellular concentration of sodium associated with increased cellular influx of this ion (Na^+ , K^+ , 2Cl^- co-transport) and decreased eflux (Na^+ , K^+ -ATPase) has been revealed. Decreased activity of Ca^{2+} -ATPase — an enzyme sustaining physiological levels of intracellular calcium has been observed. Possible mechanisms of involvement of the above-mentioned abnormalities in bronchial asthma pathogenesis have been suggested.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.248-07:616.155.3-008.922.1

И. Г. Даниляк, А. Х. Коган, С. Болевич

ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета (зав. — проф. А. В. Сумароков) и кафедра патофизиологии (зав. — проф. Н. И. Лосев) ММА им. И. М. Сеченова

Роль свободнорадикальных кислородных процессов в патологии привлекает внимание ученых во многих областях медицины [3, 6, 7]. Получены данные о свойстве активных форм кислорода (супероксидного анион-радикала O_2^- , синглетного кислорода $^1\text{O}_2$, гидроксильного радикала $\text{HO}^\cdot$, пе-

рекиси водорода H_2O_2), образуемых нейтрофилами и моноцитами (микро- и макрофагами), стимулировать секрецию тучными клетками гистамина [12] и свободнорадикальное окисление арахидоновой кислоты в нейтрофилах [14], что ведет к образованию лейкотриенов, вызывающих спазм

мелких бронхов. Доказано, что супероксид анион-радикал является медиатором воспаления [17]. Представленные данные послужили поводом для проводимых в последние годы исследований генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ) и альвеолярными макрофагами у больных бронхиальной астмой. S. Meltzer и др. [15] нашли у этих больных увеличение ГАФКЛ крови при стимуляции их N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином. Clezel и др. [11] сообщили об увеличении у больных бронхиальной астмой генерации активных форм кислорода (АФК) альвеолярными макрофагами, получаемыми с помощью бронхоальвеолярного лаважа.

Аналогичное наблюдали P. Godard и др. [13], высказавшие предположение о зависимости продукции АФК периферической крови и неспецифической гиперреактивности бронхов. Авторы пришли к выводу о важной роли АФК в патогенезе бронхиальной астмы. Увеличение генерации АФК моноцитами крови у больных бронхиальной астмой обнаружила Е. Б. Величкова [1].

В противовес вышеприведенным данным P. Shult и др. [16] не выявили изменения ГАФКЛ при бронхиальной астме.

Малочисленность и противоречивость данных литературы о ГАФКЛ у больных бронхиальной астмой и важность этого вопроса в связи с возможным участием АФК в патогенезе бронхиальной астмы послужили поводом для настоящего исследования, целью которого было выявление особенностей ГАФКЛ крови у больных бронхиальной астмой.

Было обследовано 84 больных бронхиальной астмой (54 женщины и 30 мужчин в возрасте 17—69 лет), из них 58 больных не лечились глюкокортикоидными гормонами. У 37 больных была диагностирована atopическая форма болезни, у 6 — инфекционно-аллергическая, у 10 — аспириновая, у 5 — астма физических нагрузок и у 26 больных была стероидозависимая бронхиальная астма. Диагноз ставился на основании общепринятых критериев [5, 9, 10] в результате общеклинического, лабораторного, инструментального и аллергологического исследований. В качестве контрольной группы были обследованы 20 здоровых доноров.

Лейкоциты выделяли из венозной крови по следующей методике [2]. У больных утром натощак из локтевой вены забирают 10—12 мл крови в заранее приготовленную пробирку. Кровь отстаивают в течение 1,5 часов при температуре 4 °С. При этом кровь разделяется на три слоя: нижний — эритроциты, верхний — плазма, средний — тонкая белесоватая пленка (лейкоциты). Собирают тонкую пленку лейкоцитов и часть плазмы. Полученную суспензию центрифугируют при 1000 об/мин в течение 10 минут, затем плазму сливают. Осадок представляет собой лейкоцитарную массу.

При необходимости проводят осмоллизис эритроцитов. Для этого к лейкомассе прибавляют 6 мл дистиллированной воды с рН-7,35 и ресуспендируют клетки; не более чем через 10 секунд после добавления дистиллированной воды к суспензии приливают 2 мл 3,6 % раствора хлорида натрия с рН-7,35 для

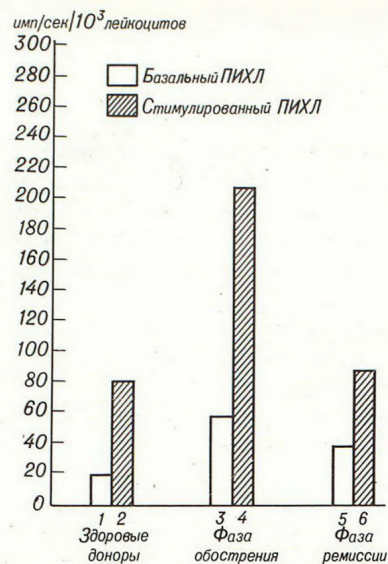


Рис. 1. Средние базальный и стимулированный ПИХЛ у здоровых доноров и у больных бронхиальной астмой в фазе обострения и ремиссии

Достоверность различия по группам:
 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,05$
 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,001$
 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,001$

прекращения осмоллизиса. Полученную взвесь центрифугируют при 1000 об/мин в течение 5 минут. Супернатант сливают. При необходимости осадок из лейкоцитарных клеток еще раз отмывают физиологическим раствором с рН-7,35.

Осадок из клеток ресуспендируют в 1 мл физиологического раствора с рН-7,35. Забирают 0,02 мл образовавшейся лейкоцитарной взвеси для дифференциального подсчета количества лейкоцитов. После подсчета клеток дополнительно разводят суспензию физиологическим раствором таким образом, чтобы в 1 мл находилось 2,5 млн. лейкоцитов. В гемоцитометре помещали стандартный объем лейкомассы 0,2 мл со стандартным общим количеством лейкоцитов, равным 500 000.

ГАФКЛ крови исследовали методом люминоло-зависимой хемилюминесценции (ХЛ). В качестве гемоцитометра использовали адаптированный радиометр «Роботрон» № 20046 (ГДР). Определяли уровень базальной (спонтанной) ХЛ стандартного объема лейкомассы 0,2 мл со стандартной концентрацией лейкоцитов 2500 лейкоцитов в 1 мкл после добавления 0,02 мл насыщенного изосмолярного раствора люминола рН-7,35 и интенсивность их ХЛ-ответа на стимуляцию неспецифическим активатором 0,1 мл 1 % SiO_2 ($d=3$ микрона). Рассчитывали базальный и стимулированный показатели интенсивности ХЛ лейкоцитов (ПИХЛ) в имп/сек/10³ лейкоцитов за вычетом фонового свечения [2]. Лейкомасса состояла из всех видов лейкоцитов (гранулоциты, моноциты и лимфоциты). Способностью к ХЛ обладают гранулоциты и моноциты; лимфоциты в обычных условиях практически не хемилюминесцируют [8]. Поэтому при измерении ХЛ общей лейкомассы по существу определялась ХЛ гранулоцитов и моноцитов.

Исследования ГАФКЛ проводились в период

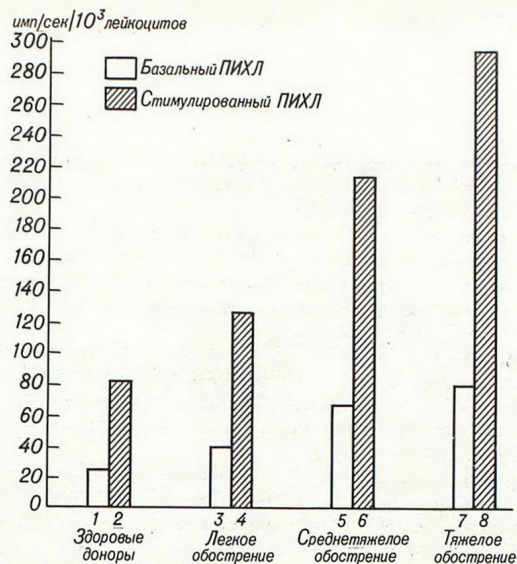


Рис. 2. Средние базальный и стимулированный ПИХЛ в зависимости от тяжести обострения бронхиальной астмы

Достоверность различия по группам:

$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-4} > 0,05$	$p_{3-5} > 0,05$	$p_{5-6} < 0,001$
$p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-6} < 0,001$	$p_{3-7} > 0,05$	$p_{5-7} > 0,05$
$p_{1-5} < 0,001$	$p_{2-8} < 0,001$	$p_{4-6} < 0,05$	$p_{6-8} > 0,05$
$p_{1-7} > 0,05$	$p_{3-4} < 0,001$	$p_{4-8} < 0,001$	$p_{7-8} < 0,001$

обострения заболевания (80) и в фазе ремиссии (65), причем у 61 больного показатели исследовались в динамике.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики. Оценка достоверности результатов проводилась непараметрическим методом [4].

Результаты изучения базального и стимулированного ПИХЛ у здоровых доноров и у больных бронхиальной астмой представлены на рис. 1.

Во время обострения бронхиальной астмы, судя по изменению ХЛ лейкоцитов, увеличивается ГАФКЛ больных по сравнению со здоровыми донорами. При этом достоверно возрастают как базальный ПИХЛ (от $19,71 \pm 4,25$ у здоровых доно-

ров до $54,07 \pm 7,32$ у больных; $p < 0,001$), так и стимулированный (от $79,12 \pm 18,51$ у здоровых доноров до $204,53 \pm 22,39$ у больных; $p < 0,001$).

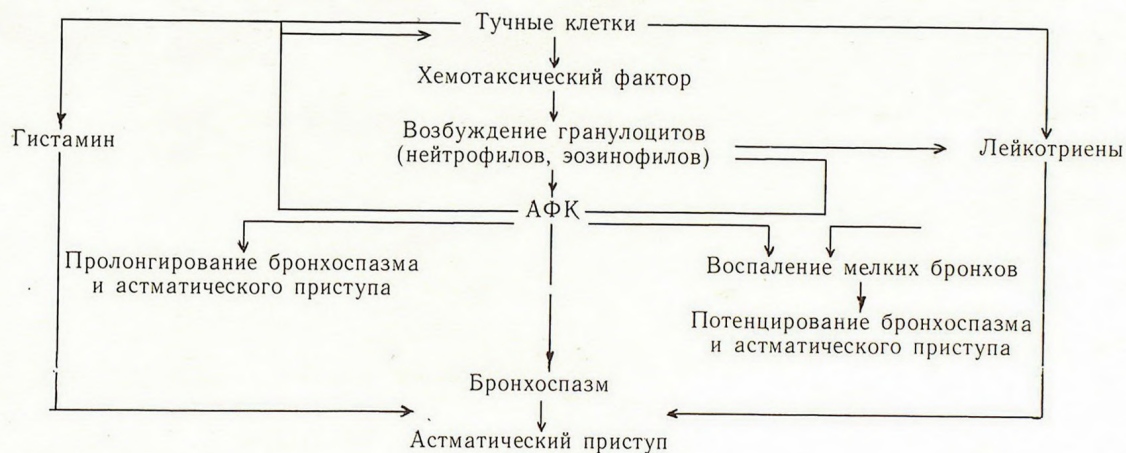
В период ремиссии, судя по динамике ПИХЛ, ГАФКЛ снижается и приближается к норме, однако не достигает ее. Обнаружено достоверное снижение базального ($33,26 \pm 6,70$; $p < 0,05$) и стимулированного ($85,43 \pm 12,12$; $p < 0,001$) ПИХЛ в фазе ремиссии по сравнению с фазой обострения бронхиальной астмы. Надо отметить, что оба показателя в фазе ремиссии остаются несколько выше, чем у здоровых доноров, но достоверного различия между ними нет ($p > 0,05$).

Изучая зависимость ГАФКЛ крови от формы болезни, можно заметить его увеличение у больных аспириновой астмой (базальный ПИХЛ $74,93 \pm 30,41$, стимулированный $224,18 \pm 53,36$) и атопической формой болезни (базальный ПИХЛ $43,06 \pm 7,52$, стимулированный $175,27 \pm 31,13$). У 6 больных инфекционно-аллергической астмой базальный ПИХЛ равнялся $63,11 \pm 28,57$, стимулированный $154,65 \pm 30,08$. Самые низкие цифры (базальный ПИХЛ $28,28 \pm 10,78$, стимулированный $128,74 \pm 74,96$) получены у 5 больных астмой физических нагрузок. Хотя полученные результаты исследования выявляют определенное отличие изученных показателей у больных аспириновой, атопической, инфекционно-аллергической астмой и астмой физических нагрузок, малочисленность групп не позволяет сделать достоверные выводы.

Зависимость ГАФКЛ крови от тяжести обострения бронхиальной астмы представлена на рис. 2 (все больные были со среднетяжелым течением заболевания).

У больных с легким обострением не обнаружена достоверная разница по сравнению со здоровыми донорами (базальный ПИХЛ $38,59 \pm 11,20$, стимулированный $123,66 \pm 21,94$; $p > 0,05$ и $p > 0,05$). У больных со среднетяжелым обострением заболевания достоверно увеличивается по сравнению со здоровыми донорами и базальный, и стимулированный ПИХЛ ($65,06 \pm 11,16$ и $210,65 \pm 31,04$ соот-

Место АФК в патогенезе бронхиальной астмы



ветственно; $p < 0,05$ и $p < 0,05$), а у больных с тяжелым обострением только стимулированный ПИХЛ (базальный ПИХЛ $79,21 \pm 36,67$, стимулированный $290,76 \pm 35,00$; $p > 0,05$ и $p < 0,001$). Более высокие цифры получены при среднетяжелом и тяжелом обострении. Так, у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением заболевания по сравнению с легким обострением достоверно увеличивается стимулированный ПИХЛ ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достоверном усилении свободнорадикальных кислородных реакций у больных бронхиальной астмой в фазе обострения, а также о зависимости этих процессов от формы и выраженности обострения болезни и о тенденции к их нормализации в фазе ремиссии. Все это говорит об определенной роли свободнорадикальных кислородных реакций в патогенезе бронхиальной астмы.

Литературные и отчасти собственные данные позволяют предположить следующую схему включения АФК в патогенез бронхиальной астмы (см. схему): тучные клетки выделяют хемотаксический фактор, стимулирующий нейтрофилы и эозинофилы, вследствие чего они усиленно генерируют АФК, которые, с одной стороны, потенцируют бронхоспазм и астматический приступ, а с другой — вызывают воспаление мелких бронхов и впоследствии пролонгирование бронхоспазма и астматического приступа. Кроме того, АФК усиливают продукцию гистамина тучными клетками, который, как хорошо известно, вызывает бронхоспазм. Дискуссионным является вопрос, могут ли сами АФК вызывать бронхоспазм.

В заключение следует сказать, что полученные результаты исследования позволяют предположить определенный вклад ГАФКЛ в патогенез бронхиальной астмы и особенно ее приступов, обосновывают целесообразность включения «ловушек» и ингибиторов кислородных свободных радикалов и интермедиатов в комплексную терапию бронхиальной астмы.

Таким образом, у больных бронхиальной астмой в период обострения заболевания происходит достоверное увеличение ГАФКЛ крови. Интенсивность нарастания ГАФКЛ крови зависит от выраженности обострения. В фазе ремиссии ГАФКЛ крови снижается и приближается к норме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковская Е. Б. Диагностическое значение исследований хемилюминесценции моноцитов при atopической бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986.
2. Генес В. С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. — М., 1967.
3. Даниляк И. Г. Современная фармакотерапия больных бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1983.
4. Коган А. Х., Кудрин А. Н., Лосев Н. И. // Теоретические и методические основы биохемилюминесценции. — М., 1986. — С. 104—107.
5. Коган А. Х., Лосев Н. И., Кудрин А. Н., Миезмгобын А. // Бюл. экспер. биол. — 1986. — № 5. — С. 538—539.
6. Коган А. Х., Погромов А. П., Лашкевич А. В., Аль-Хадиди М. // Свободные радикалы и биостимуляторы. — София, 1987. — С. 73.
7. Коган А. Х., Лосев Н. И., Цыпин А. Б., Мануйлов Б. М. // Бюл. экспер. биол. — 1989. — № 6. — С. 688—690.
8. Смирнов А. Н. // Руководство по гематологии. — М., 1985. — Т. 1. — С. 78—83.
9. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма. — Л.: Медицина, 1988.
10. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. — М.: Медицина, 1985.
11. Cluzel et al. // J. Allergy. — 1986. — Vol. 77, N 1. — P.
12. Godard P. H., Damon M., Cluzel M., Bousquet J. // Allerg. Immunol. — 1987. — N 8, Suppl. — P. 15—18.
13. Mannaioni P. F., Gianella E., Palmerani B., Gammoassi F. // Agents Actions. — 1988. — Vol. 23, N 3—4. — P. 129—142.
15. Schult P., Lega M., Jadidi S. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. — P. 429—437.
16. Simovic, Dinic, Savic, Jovic. // Vojnosanit. pregl. — 1988. — Vol. 45, N 4. — P. 279—287.
17. Wasserman S. I. // Environm. Hlth Perspect. — 1980. — Vol. 35. — P. 153—164.

Поступила 19.12.90

GENERATION OF ACTIVE OXYGEN FORMS BY BLOOD LEUCOCYTES IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

I. G. Danilyak, A. K. Kogan, S. Bolevitch

Summary

Generation of active oxygen forms by blood leucocytes (GAOFL) was studied in 84 bronchial asthma patients and 20 normal donors. Baseline value of chemoluminescence (CL) and stimulated CL value were determined with the method of luminol-dependent CL. Both CL values were increasing in bronchial asthma patients during exacerbation in comparison to normal donors. Both CL values were decreasing and approached normal ones in remission. CL values were higher in aspirin-induced bronchial asthma than in atopical and exercise-induced asthma. CL values were significantly higher in moderate and severe exacerbations than in mild ones. The findings above argue, to a certain extent, for the participation of active oxygen forms in bronchial asthma pathogenesis.

С. А. Булгаков, И. В. Гомогоров

**РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

НИИ пульмонологии МЗ РСФСР (директор — академик АМН СССР проф. А. Г. Чучалин)

В последние годы к веществам пептидной природы проявляется глубокий интерес со стороны исследователей. Это объясняется в первую очередь их активным и многоплановым участием в различных физиологических процессах организма, в обеспечении многих жизненно важных функций. До сих пор нет единого обозначения этой группы веществ, как нет и единой классификации. Наиболее утвердившимися терминами являются «регуляторные пептиды», «биологически активные пептиды», «нейропептиды».

Образование большинства пептидов проходит через стадии формирования высокомолекулярных предшественников — препропептидов и пропептидов. Расщепление последних до коротких фрагментов (как правило, не более 40 аминокислотных остатков) и есть конечная стадия посттрансляционного процесса с образованием регуляторных пептидов [13]. Наиболее ярко этот процесс прослеживается при рассмотрении превращения проопиокортина, в результате посттрансляционного расщепления которого образуется целое семейство гормонов с разнородной биологической активностью, а именно: липотропины (бета- и гамма-), эндорфины (альфа-, бета-, гамма-), кортикотропин (АКТГ), меланотропины (альфа-, бета-, гамма-). До недавнего времени образование пептидных веществ из молекул-предшественниц рассматривалось преимущественно для гипофиза и надпочечников, однако J. Clements и J. Funder (1982) сообщили о возможной экспрессии гена проопиокортина в легких и щитовидной железе [11]. Данное сообщение крайне важно, так как положительно решает вопрос о синтезирующей функции легких в отношении пептидных соединений, подтверждает значимую роль легких в единой пептидергической системе организма.

За последнее десятилетие в легких обнаружено достаточно большое количество регуляторных пептидов, многие из которых обладают существенным действием на функции дыхания, включая воздействие на тонус и моторику бронхов, бронхиальную проводимость и секрецию, на тонус легочных и периферических сосудов [5, 8]. Укажем, что нейропептиды идентифицируются не только в нервных окончаниях и телах нейронов центральной и периферической нервной системы, большое их количество сосредоточено в эндокринных клетках основных гормональных узлов, в желудочно-кишечном тракте; достаточно широко они представлены и в дыхательной системе. В легочной ткани опре-

делено около 40 типов клеток с эндокринной активностью, они составляют как бы два звена гормонального аппарата легких. Первое звено представлено гормонпродуцирующими клетками, расположенными в эпителии воздухоносных путей и легких, второе — тканевыми базофилами с локализацией в соединительной ткани легкого [6]. Спектр пептидных соединений, продуцируемых эндокринными клетками бронхолегочной системы, достаточно широк, в их числе вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), субстанция «П», бомбезин, пептид гистидин-метионин (ПГМ), кальцитонин-ген-связанный пептид (КГСП), нейрокинин, галанин, нейропептид «У», опиаты.

Эффективность биохимических процессов, связанных с обеспечением функций легких, происходит при взаимодействии пептидных веществ со специфическими рецепторами, локализованными в различных тканях бронхолегочной системы. Наряду с ранее открытыми рецепторами глюкокортикоидов, пролактина, адренокортикотропного гормона, инсулина, гистамина, β -адреномиметиков, недавно было сообщено об открытии в легочной ткани рецепторов опиатных пептидов. Как продемонстрировали H. N. Sapru et al., мишенью для циркулирующих эндогенных опиоидов (энкефалинов и эндорфинов) являются J-рецепторы, расположенные в альвеолах, примыкающих к легочным сосудам [15].

Широчайший спектр биологической активности нейропептидов, их эндогенное происхождение, корректирующие способности при некоторых патологических состояниях привлекли к ним внимание как к потенциальным лекарственным средствам. Теоретические предпосылки начали реализовываться в последние годы в связи со значительными успехами в пептидной химии. Стал возможным синтез пептидов не только в промышленных объемах, а главное, стало реальностью изменение структуры веществ с заранее намеченными полезными свойствами. Можно рассчитать места расщепления молекул пептидов и, осуществляя замены аминокислотных остатков (нередко включая вместо L-аминокислот их D-аналоги), получить в итоге более стабильные медленно разрушающиеся вещества с большей биологической активностью. Описанный принцип был использован М. И. Титовым и В. А. Виноградовым при разработке первого отечественного пептидного лекарства — даларгина, нашедшего широкое применение в гастроэнтерологической практике [1, 3].

В отличие от молекулы природного лейцин-энкефалина (Тир-Гли-Гли-Фен-Лей) у даларгина глицин был заменен на D-аланин, а к C-терминальной части присоединен аргинин (Тир-Д-Ала-Гли-Фен-Лей-Арг). Введение в структуру энкефалина D-аланина способствует замедлению расщепления молекулы пептида энкефалиназами и другими пептидазами, а введение C-терминального аргинина придает пептиду положительный заряд, который препятствует его проникновению через гематоэнцефалический барьер. Крайне важно подчеркнуть, что, несмотря на произведенные замены, гексапептид даларгин остается стабильным фрагментом продуктов посттрансляционного расщепления препроэнкефалина В, т. е. фактически эндогенным пептидом организма, что определяет многие корректирующие эффекты препарата, а также отсутствие у лекарства побочных и нежелательных эффектов.

Создание терапевтического средства на основе регуляторных пептидов требует, однако, не только синтеза стабильного аналога, но и обязательного высокого его сродства к определенному типу рецепторов, обуславливающих его биологические эффекты. В силу этого необходимым этапом исследований представляется оценка взаимодействия пептидных соединений со специфическими рецепторами, которая, как правило, осуществляется при помощи радиолигандного метода. Помимо этого метода, при оценке рецепторной специфичности пептидов используются стандартные приемы на изолированных гладкомышечных препаратах. Так, классическими моделями для фармакологического тестирования рецепторной специфичности опиоидных пептидов являются подвздошная кишка морской свинки и семявыносящий проток мыши, в нервных окончаниях которых найдены опийные рецепторы [4].

В настоящее время невозможно понять и представить множественность эффектов регуляторных пептидов в организме без представлений о различных типах рецепторов, их гетерогенности.

Гетерогенность рецепторов для эндогенных веществ уже давно известна в фармакологии. Так, существует несколько типов адренергических и холинергических рецепторов, недавно охарактеризованы два класса рецепторов гистамина (H_1 и H_2) и т. п. Выявление этих субпопуляций рецепторов позволило создать ряд препаратов с избирательной агонистической и антагонистической активностью, широко применяющихся в клинической фармакологии (например, альфа- и бета-адреностимуляторы и блокаторы). В этой связи бурно развивающиеся в последние годы представления о гетерогенности и множественности рецепторов пептидных веществ имеют не только теоретический, но и клинический интерес. Весьма возможно, что уже в ближайшее время на основе этих представлений удастся синтезировать специфические агонисты и антагонисты с избирательным действием на жизненно важные функции организма. Частич-

но эти принципы были уже реализованы при разработке даларгина, при этом поиск эффективного аналога был направлен на взаимодействие с дельта-опиоидными рецепторами, обеспечивающими вегетативные и другие периферические эффекты эндогенных опиоидов.

Многочисленность регуляторных пептидов, их молекулярная и рецепторная гетерогенность, множественность биологических эффектов безусловно создают огромные сложности как в интерпретации их механизмов действия, так и при создании новых лекарственных соединений на основе пептидов. Несмотря на это, уже в настоящее время в мировой клинической практике применяется около 20 лекарственных препаратов, созданных на основе пептидов и их аналогов. Пептидные лекарства находят свое место в онкологии и иммунологии, акушерстве и ветеринарии, в неврологической и гастроэнтерологической практике. Достаточно широко обсуждается возможность создания средства для лечения патологии легких, в первую очередь бронхиальной астмы, на основе регуляторных пептидов [5, 10].

Из широкого круга нейропептидов, рассматриваемых в качестве возможных лекарственных средств в пульмонологии, в первую очередь внимание привлекает ВИП [8, 10]. Структурная формула ВИП состоит из 28 аминокислот, он был получен из легкого как вазодилататорный пептид, преимущественная локализация его в моторных нервах легких. ВИП-иммунореактивность локализуется в нервах и ганглиях, расположенных позади трахеи и вокруг бронхов, уменьшаясь к периферии, сокращаясь по частоте в мелких дыхательных путях. ВИП-иммунореактивные нервные структуры широко представлены и в легочных сосудах, ВИП-ергические волокна обнаруживаются в адвентиции легочных сосудов, особенно артериях средних размеров. ВИП-ергические нервы обнаружены в гладких дыхательных мышцах, вокруг бронхиальных сосудов, в слизистой носа, в зоне подслизистых желез. При помощи радиоиммунологического анализа с применением йода-125 обнаружены рецепторы ВИП и места их связывания. Рецепторы гормона установлены в гладкой мускулатуре легочных сосудов, крупных бронхов, трахеи и фактически не обнаруживаются в мелких бронхах.

ВИП рассматривается как наиболее мощный эндогенный бронходилататор, он в этом качестве в 50—100 раз активнее изопроterenолола. Убедительно доказана его роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры крупных бронхов, но пептид не влияет на тонус мелких бронхов. Достаточно активно ВИП воздействует на мукоцилиарный клиренс и бронхиальную секрецию [9]. ВИП стимулирует выработку секрета бронхиальными железами, при этом отмечается нарастание уровня гликопротеинов, транспорта хлоридов. Многие исследователи фиксировали существенную дилатацию сосудов легких на фоне введения ВИП, при этом

эффект достигается за счет расслабления гладкой мускулатуры сосудов. Предполагается, что вазодилатирующий эффект рассматриваемого пептида потенциально почти в 10 раз более выражен, чем бронходилатирующий. Установлено воздействие ВИП на функциональную активность эндотелиальных клеток. ВИП отводится заметная роль в регуляции вентиляционно-перфузионных взаимоотношений.

В настоящее время действие регуляторных пептидов во многом связывается с изучением холинергических и неадренергических механизмов. Еще недавно холинергическая и адренергическая иннервация бронхолегочной системы казалась исключительной и общепризнанной, однако исследования последних лет указывают на наличие в легких нервных структур, которые относят к неадренергическим и нехолинергическим (НАНХ, или NANC). Первоначально они были идентифицированы в желудочно-кишечном тракте, несколько позднее выявлены в легких.

Существуют определенные доказательства, подтверждающие мнение о ВИП как нейротрансмиттере NANC-ингибирующих нервов в дыхательных путях [8]. ВИП продвигает длительную релаксацию гладкой дыхательной мускулатуры, на которую не влияет адренергическая или невральная блокада, и одновременно имитирует NANC-опосредованную ингибирующую реакцию как *in vitro*, так и *in vivo*. ВИП также имитирует электрофизиологические изменения гладкой мускулатуры органов дыхания, происходящие при стимуляции NANC нервных структур. Электрическое возбуждение трахеобронхиальных препаратов приводит к высвобождению ВИП. Эта реакция блокируется тетродоксином, подтверждая, что она происходит за счет нервной стимуляции, при этом количество освобожденного ВИП зависит от величины нервной стимуляции. Хотя ВИП-рецепторы не имеют специфических блокаторов, инкубация трахеи кошки и морской свинки с высокой концентрацией ВИП приводит к тахифилаксии, а также к снижению числа NANC-релаксирующих нервов. Наряду с этим, в тех же экспериментах ответы на стимуляцию симпатических нервов и на введение изопротеренола не были получены. Заслуживают внимания сведения об уменьшении ответа на экзогенный ВИП и на стимуляцию NANC при преинкубации трахеи морской свинки с антителами к ВИП. Тесная связь между активностью ВИП и NANC-обусловленной релаксацией в различных участках дыхательных путей крупных млекопитающих и человека также указывает на нейротрансмиттерные качества ВИП. И хотя данные в пользу ВИП как типичного нейротрансмиттера достаточно убедительны, в то же время до сих пор не выявлены специфические антагонисты его рецепторов, что не позволяет окончательно высказаться в пользу его нейротрансмиттерной функции.

Реакция гиперреактивности, характерная для бронхиальной астмы, напоминает воспалительный

процесс в дыхательных путях. Воспалительные клетки, реагирующие на астматический процесс (так же как макрофаги, базофилы, нейтрофилы), могут высвобождать различные пептидные вещества, тормозящие секрецию ВИП. Менее изучены энзиматические пути инактивации пептидных соединений, однако можно предположить, что при бронхиальной астме активные пептидазы, освобождаясь в структуре бронхолегочной системы, приводят к разрушению ВИП и ряда других пептидов. Происходящая быстрая деградация ВИП снижает тормозной эффект, оказываемый на холинергическую бронхоконстрикцию, что в итоге приводит к бронхиальному гиперответу при астме.

Заклучая этот раздел, отметим, что роль ВИП в регуляции функции дыхания до конца не определена, так же как не выяснено влияние метаболита аллергии реакции на биоактивность этого пептида. Возникающие сложности в разработке фармакологических соединений на основе ВИП объясняются в первую очередь теми фактами, что как ингаляционный, так и перфузионный вариант введения ВИП в организм сопровождаются его быстрой инактивацией. Введение пептида внутривенно в небольших дозах не вызывало бронходилатирующего эффекта, а при увеличении дозы наблюдались гипотония и тахикардия. ВИП не оказывал превентивного влияния при астме физического усилия; инфузия пептида астматикам вызывала бронходилатацию, но это действие было незначительно и скорее всего связано со вторичной (симптоадреналовой) активностью, вызванной сердечно-сосудистыми эффектами гормона. Таким образом, несмотря на то, что ВИП обладает мощным бронходилатирующим действием *in vitro*, он не имеет столь выраженного влияния *in vivo* и поэтому не способен оказывать значительный терапевтический эффект. Будущее ВИП как потенциального лекарственного средства (бронходилататора) связывается с созданием более стабильного аналога путем направленного синтеза пептида либо с поиском новых соединений, которые активируют ВИП-рецепторы.

Еще одним регуляторным пептидом, с которым связываются надежды исследователей на создание на его основе лекарственного средства, является ПГМ. Он является человеческим эквивалентом пептида гистидин-изолейцина, состоит из 27 аминокислот, более чем на 50 % гомологичен с ВИП [8]. ПГМ кодируется тем же геном, что и ВИП, и имеет те же зоны распределения [12]. В силу этих обстоятельств прослеживается определенная близость этих двух пептидов в функциональных особенностях. Вместе с тем, определяются и значимые отличия между пептидами, в первую очередь в отношении влияния на тонус бронхов. ПГМ является более активным дилататором бронхов, чем ВИП. Эффект вазодилатации ПГМ уступает по биоактивности ВИП. Секреторная активность ПГМ превосходит таковую у ВИП. Оба пеп-

Эффекты нейропептидов на гладкие мышцы и секрецию в дыхательных путях у млекопитающих (по Chapman et al., 1988)

Нейропептиды	Эффекты					
	бронхоконстрикция	бронходилатация	вазоконстрикция	вазодилатация	секреция	ионный транспорт
Вазоактивный интестинальный пептид	0	+++	0	+++	+	++
Пептид гистидин-метионин	0	+++	0	+	++	—
Субстанция «П»	++	0	+	++	++	+
Нейрокинин А	+++	0	+++	+++	++	—
Нейрокинин Б	+	0	++	0	++	—
Кальцитонин	+++	0	0	++	—	—
Нейропептид «У»	0	0	++	0	—	—
Галанин	0	0	—	—	—	—
Гастрин-рилизинг пептид (бомбезин)	++	0	+	0	—	0

Примечание. 0 означает отсутствие эффекта, знак плюс — слабый эффект, два плюса — умеренный эффект, три плюса — сильный эффект, знак минус — нет информации.

тидных гормона являются синергистами бронходилатирующего эффекта.

Среди других нейропептидов, участвующих в обеспечении физиологических процессов в бронхолегочной системе, надо отметить семейство тахикининов и его представителя — субстанцию «П», бомбезин, нейрокинин, КГСП, нейропептид «У», галанин. Их функциональная активность в отношении органов дыхания интенсивно изучается, полученные данные отражены в сводной таблице. Несколько отличными данными мы располагаем в отношении опиоидных пептидов.

С середины 70-х годов, когда были открыты опиоидные пептиды, и по сегодняшний день ведется интенсивное изучение этого семейства пептидов. Пристальный интерес к эндогенным опиоидам обусловлен их широчайшим спектром биологической активности. Было продемонстрировано их активное участие в регуляции деятельности нервной, эндокринной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, установлено влияние на ряд метаболических процессов, [4]. Первоначальные исследования показали, что энкефалины и эндорфины в основном сосредоточены в нервной системе и структурах мозга. Несколько позднее установили, что G-клетки, секретирующие гастрин в желудочно-кишечном тракте, способны продуцировать опиоидные пептиды. Установлено наличие энкефалинергических волокон в составе блуждающего нерва. Безусловный интерес представляют данные о локализации и функции выявленных в легочных клетках рецепторов эндогенных опиоидов. Выше упоминалось, что так называемые J-рецепторы, расположенные в альвеолах, примыкающих к легочным капиллярам, могут связываться с циркулирующими в крови опиоидными пептидами [15]. Предполагается, что эти рецепторы служат звеном для передачи импульса через афферентные пути в ядра гипоталамуса. С J-рецепторами во многом связывается бронхоконстрикторный эффект, который блокируется специфическим антагонистом даголом. В недавнем сообщении

D. Rogers, P. Barnes (1989) предполагается, что опиаты могут регулировать секрецию слизи посредством NANC-нервов в дыхательных путях человека [14]. В то же время не получено убедительных данных о способности эндорфинов регулировать ритм дыхания. Данные о быстрой деструкции экзогенного энкефалина, обеспечивающейся высокой ферментативной активностью в легких, в какой-то степени сдерживали направление работы по изучению роли опиоидных пептидов в пульмонологии. И все же семейство эндогенных опиоидных пептидов остается одним из многообещающих среди нейропептидов в плане разработки на их основе новых лекарств для лечения висцеральной патологии.

Помимо вышеупомянутых сложностей при разработке лекарственных препаратов на основе нейропептидов, к ограничивающим факторам надо отнести нерешенные проблемы по оценке способов доставки пептидов к центрам-мишеням в различных отделах легких, поиску агонистов и специфических блокаторов. Необходимо также решать вопросы изыскания максимально эффективных путей введения пептидных средств при лечении патологии легких, провести параллельные исследования по влиянию пептидов и их аналогов на функциональную активность легких, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и нервную систему. С интересом следует ожидать результатов по клинической апробации пептида, влияющего на уровень цАМФ [7], по изучению влияния на иммунный статус больных с затяжными пневмониями и хроническим бронхитом пептидного лекарства даларгина, обладающего выраженным иммуномодулирующим эффектом [2].

В заключение подчеркнем, что разработка и внедрение новых лекарственных средств на основе регуляторных пептидов является одним из перспективных направлений клинической фармакологии как всей внутренней медицины, так и современной пульмонологии.

1. Булгаков С. А. Синтетические опиоидные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1988.
2. Васильева Е. В., Сухих Г. Т., Виноградов В. А. и др. // Тер. арх.— 1984.— № 10.— С. 120—125.
3. Виноградов В. А., Смагин В. Г., Титов М. И. Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.— М., 1986.— С. 3—7.
4. Смагин В. Г., Виноградов В. А., Булгаков С. А. Лиганды опиатных рецепторов.— М.: Наука, 1988.
5. Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 3—8.
6. Яглов В. В., Лощилов Ю. А. // Гиг. труда.— 1988.— № 6.— С. 38—41.
7. Barnes P. J. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. 77—80.
8. Barnes P. J. // Experientia (Basel).— 1987.— Vol. 43., N 7.— P. 832—839.
9. Carstairs I. R., Barnes P. J. // J. Pharmacol. exp. Ther.— 1986.— Vol. 239.— P. 249—255.
10. Chapman I. D. et al. // Triangle.— 1988.— Vol. 27.— P. 113—120.
11. Clements J., Funder J. // Endocrinology.— 1982.— Vol. 111.— P. 2097—2102.
12. Itoh N., Obato K. et al. // Nature.— 1983.— Vol. 304.— P. 547—549.
13. Krieger D. T. // Fed. Proc.— 1988.— Vol. 39.— P. 2937—2941.

14. Rogers D. F., Barnes P. J. // Lancet.— 1989.— Vol. 29.— P. 930—931.
15. Sapru H. N. et al. // J. Pharmacol. exp. Ther.— 1981.— Vol. 217.— P. 228—234.

Поступила 18.12.90

REGULATORY PEPTIDES AS POSSIBLE PHARMACOLOGICAL AGENTS IN PULMONOLOGY

S. A. Bulgakov, I. V. Gomogorov

Summary

The article compiles data on neuropeptide impact upon respiratory function, including the impact upon tonus and motorics of the bronchi, bronchial patency and secretion, the tonus of pulmonary and peripheral blood vessels in normal and abnormal conditions. In particular, the influences of such regulatory peptides as vasoactive intestinal peptide (VIP), histidin-methionin peptide (HMP), bombesin, neurokinines, galantine, opiates are discussed. Findings concerning the role of non-cholinergic and non-adrenergic transmission and possible participation of biologically active substances as neurotransmitters are presented. The development of new pharmacological compounds based on regulatory peptides, in particular, for the treatment of lung abnormalities, primarily bronchial asthma, is also discussed.

Лекции

© Б. Т. Величковский, 1991

УДК 616.24:614.7

Б. Т. Величковский

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ¹

НИИ пульмонологии, МЗ РСФСР, Москва

В своем сообщении хотелось бы осветить три вопроса: обосновать необходимость выделения в легочной патологии особого раздела — экологической пульмонологии, проанализировать характер молекулярных и клеточных механизмов развития подобных заболеваний органов дыхания и, наконец, показать, какие новые подходы открывает экологическая пульмонология при рассмотрении стратегии снижения антропогенной химической нагрузки на население и в терапии.

Проблема экологической пульмонологии возникла в связи с глубокими изменениями среды обитания человека. Благодаря своей производственной деятельности, человечество превратилось в природопреобразующую силу, влияние которой

стало проявляться быстрее и сильнее, чем ход естественной эволюции биосферы. В еще большей мере скорость развития техногенных изменений биосферы обгоняет адаптационные онто- и филогенетические возможности человеческого организма.

В этой критической ситуации принципиальное значение имеет выделение в биосферных процессах звена, наиболее опасного для здоровья человека. Здесь пока наблюдается явное разнотечение в подходах и оценках. С точки зрения сохранения постоянства природной среды — воздуха, воды и почвы — критической средой является гидросфера, куда в конечном итоге аккумулируются основные загрязняющие агенты. С точки зрения сохранения постоянства внутренней среды живых существ критическим путем проникновения чужеродных веществ (ксенобиотиков) в организм являют-

¹ Лекция, прочитанная на I Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания, Киев, октябрь 1990 г.

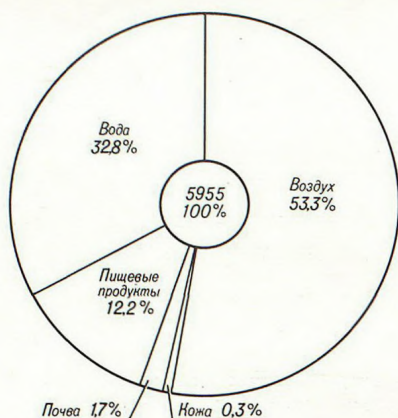


Рис. 1. Количество санитарных стандартов в СССР, ограничивающих содержание вредных веществ в различных объектах окружающей среды

ся накопление и циркуляция их в пищевых цепях.

Однако эти краеугольные камни экологии по отношению к человеку в наши дни поколеблены. О чем конкретно идет речь? Изменилось соотношение различных путей поступления чужеродных веществ в организм. На всем протяжении эволюции главными воротами проникновения в организм ксенобиотиков оставался желудочно-кишечный тракт. Для обезвреживания проникающих из кишечника в кровь чужеродных веществ у людей и животных служит печень. Этот мощный «химический завод» обеспечивал сохранение постоянства внутренней среды организма. Теперь положение коренным образом изменилось. Если принять за 100 % все количество химических соединений, для которых в результате токсикологических исследований установлены лимитирующие их величины в объектах окружающей среды, то на долю веществ, проникающих с воздухом через органы дыхания, придется 53,3 % (рис. 1). В атмосферный воздух ежегодно выбрасываются миллионы тонн пыли, оксида углерода, диоксида серы, сотни тысяч тонн других химических веществ. По этим причинам более половины ксенобиотиков сейчас поступают в организм через органы дыхания, за которыми своего химического заслона нет. Поэтому организм человека значительно более чувствителен к проникновению в него токсических веществ через легкие, чем через желудочно-кишечный тракт. На это указывает, в частности, большое различие предельно допустимых концентраций (ПДК) фторидов в воздухе и воде водоемов:

Вода водоемов	1,5 мг/л
Воздух рабочей зоны	0,5 мг/м ³
Атмосферный воздух	0,02 мг/м ³

Если учесть объемы выдыхаемого за сутки воздуха (2000 л) и выпиваемой жидкости (1,5 л), то чувствительность организма к фтору при про-

никновении через легкие в 10 раз выше, чем через органы пищеварения.

Загрязнение атмосферного воздуха влечет за собой многочисленные негативные последствия: снижается урожай и ухудшается качество сельскохозяйственной продукции, от кислотных дождей гибнут леса, разрушаются строения, памятники архитектуры и зодчества и др. Но самым грозным результатом является ущерб, наносимый здоровью населения.

Проникновение большого числа вредных веществ через органы дыхания в наши дни привело к существенному изменению состояния организма, возросла сенсibilизация населения, широкое распространение получили хронический бронхит и такие редкие прежде формы легочной патологии, как различные альвеолиты, гранулематозы и интерстициальные фиброзы. Увеличилось число больных бронхиальной астмой, относящейся к наиболее тяжелым проявлениям аллергии. Особую тревогу вызывает возрастание числа больных раком легкого, который по своей распространенности у мужчин выходит на первое место среди всех онкологических заболеваний. Перечисленные обстоятельства предопределяют необходимость привлечения внимания к экологической пульмонологии.

Все респираторные заболевания по этиологическому признаку могут быть разделены, по-видимому, на четыре группы: инфекционная и паразитарная патология легких, врожденные и наследственные поражения органов дыхания, травматические повреждения, заболевания от воздействия вредных факторов окружающей среды. Таким образом, экологическую пульмонологию можно определить как раздел легочной патологии, изучающий заболевания респираторных органов, вызываемые химическими и физическими факторами окружающей среды как профессионального, так и непрофессионального генеза.

С какими клеточными и молекулярными механизмами связано развитие неспецифических заболеваний легких под влиянием факторов окружающей среды? В защите органов дыхания от неблагоприятных воздействий участвуют несколько взаимосвязанных систем и механизмов. К важнейшим из них относятся:

система кондиционирования и механической очистки воздуха на поверхности дыхательных путей;

мукоцилиарный механизм удаления бронхиального секрета, содержащего экзогенные включения;

клеточные системы захвата, биотрансформации и обезвреживания инфекционных возбудителей, твердых и жидких аэрозолей, паров и газов.

При этом поглощение лиофильных и гидрофильных химических веществ, а также растворимых паров и газов осуществляется путем пиноцитоза альвеолярными макрофагами, а также клетками эндотелия слизистой оболочки дыха-

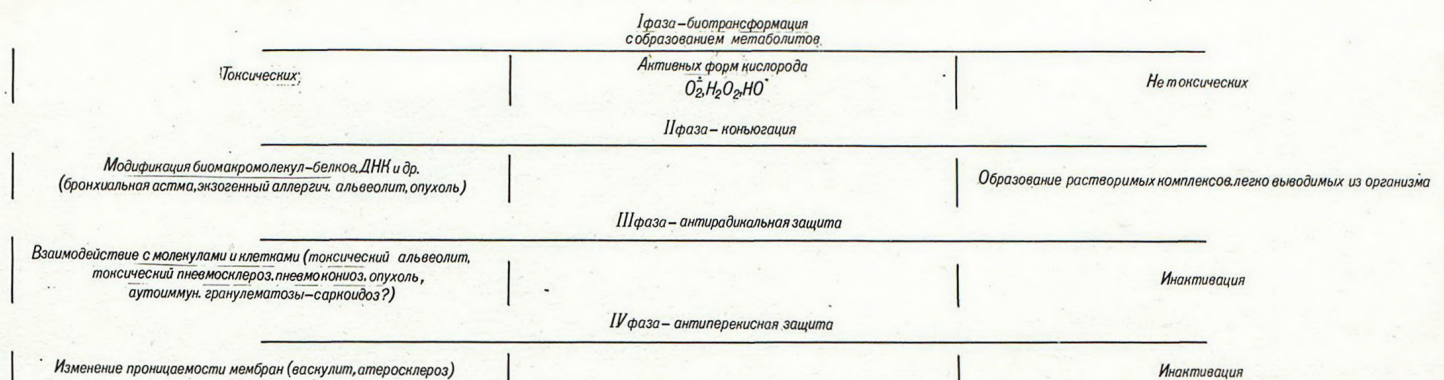


Рис. 2. Основные этапы метаболизма ксенобиотиков в организме

тельных путей и легочных капилляров. Карпускулярные ксенобиотики, как и возбудители инфекций, фагоцитируются моно- и полинуклеарами.

Бытует представление, что химические вещества быстро всасываются из респираторного тракта в кровь и поэтому нет необходимости изучать их метаболизм в легочной ткани. Такому подходу, однако, противоречит преимущественно легочная локализация патологических процессов, вызываемых вдыхаемыми ксенобиотиками. Развитие их теснейшим образом связано с особенностями биотрансформации и детоксикации чужеродных веществ именно в органах дыхания.

Когда в начале 60-х годов была обнаружена универсальная ферментная монооксигеназная система — цитохром P_{450} , казалось, что наконец найден тот механизм, благодаря которому все живущее на Земле может противостоять губительному действию химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Она представлялась совершенным, целесообразным приспособлением, с помощью которого организм полностью защищается от неблагоприятного химического окружения, если количество поступающих токсических веществ не превышает «производительности» системы. Естественно поэтому, что токсикология сосредоточила свое внимание на обосновании ПДК.

Однако дальнейшее изучение метаболизма ксенобиотиков показало, что действительное положение вещей далеко не такое благоприятное. Выяснилось, что имеются соединения, которые в результате биотрансформации образуют метаболиты, обладающие большим цитотоксическим действием, чем исходные продукты.

Механизм обезвреживания ксенобиотиков в самом общем виде можно представить как систему, состоящую условно из четырех звеньев: биотрансформации, конъюгации, антирадикальной и антиперекисной защиты (рис. 2).

Условность этой схемы заключается в том, что детоксикация различных веществ не обязательно включает все эти фазы. При действии лио-

фильных ксенобиотиков функционируют все четыре звена. Многие гидрофильные ксенобиотики вступают непосредственно во вторую фазу, образуя малотоксичные, легко выводимые из организма конъюгаты без предварительной биотрансформации. При действии фиброгенных пылей, а также химических веществ — прооксидантов, таких как озон, оксиды азота, сразу происходит генерация активных форм кислорода.

Итак, уже на первой фазе — биотрансформации, общей задачей которой является увеличение растворимости окисляемых молекул, на цитохроме P_{450} и, особенно, на его разновидности P_{448} возможно образование как нетоксичных, так и токсичных соединений. К примеру, все химические канцерогены по данному признаку могут быть разделены на две группы. Одни являются злокачественными *per se*, без предварительной активации. Другие — их значительно больше — нуждаются в активации на монооксигеназах. Это полициклические ароматические углеводороды, амины, амиды, смолистые погоны табачного дыма и др. Известно уже 250 химических соединений, метаболиты которых, изменяя структуру ДНК, приводят к мутациям и злокачественному росту. Набор оксигеназ в каждой клетке весьма специфичен. В легких, аккумулирующих основное количество указанных углеводородов, содержится повышенное количество P_{448} , что нельзя не связать с высокой чувствительностью их к химическим канцерогенам.

Другие токсичные промежуточные метаболиты во второй фазе детоксикации взаимодействуют не с ДНК, а с белками, приводя к образованию аллергенов техногенной природы. Именно такие аллергены обусловили стремительное возрастание патологической гиперчувствительности населения, развитие как бронхиальной астмы, так и экзогенных аллергических альвеолитов. Еще четверть века назад проблема аллергии рассматривалась исключительно с позиции индивидуальной повышенной чувствительности организма. Изучение химических аллергенов в корне изменило этот

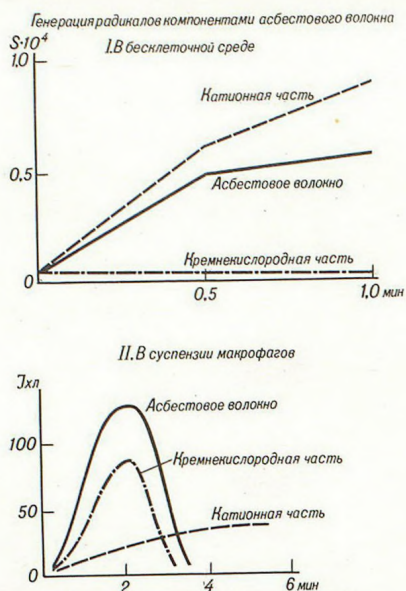


Рис. 3. Генерация радикалов компонентами асбестового волокна

подход. Была показана прямая зависимость-сенсibilизирующего действия аллергенов от дозы (концентрации) и времени воздействия на организм. При повышении дозы и длительности воздействия опасность развития гиперчувствительности увеличивается. Конечно, индивидуальная чувствительность при этом не теряет своего значения, но она сказывается на изменении количества и времени воздействия аллергена, необходимого для развития патологического эффекта.

Третье звено системы обезвреживания ксенобиотиков связано с образованием активных форм кислорода (АФК): O_2^- , H_2O_2 , $HO^\cdot$. Как стало известно в последние годы, генерация АФК относится к нормальным физиологическим процессам, сопряженным с изменением проницаемости клеточных мембран: сперматогенезу, нервному возбуждению, работе органов зрения и, главное, фагоцитозу. При контакте возбудителя инфекции или пылевой частицы с мембраной фагоцита так интенсивно повышается уровень потребления кислорода, что это явление получило название «дыхательный взрыв». И практически весь этот дополнительный кислород не имеет никакого отношения к энергетическим потребностям клетки. Особые ферментные системы фагоцита изменяют электронную структуру молекулы кислорода, превращая его в главное оружие защиты клетки — кислородные радикалы. Но если для микробного, вирусного или грибкового возбудителя они губительны, то пылевая частица к ним нечувствительна. На поверхности пылевых частиц особо опасных минералов, например асбеста, протекает даже каталитическая реакция превращения всех АФК в наиболее химически активную группу — гидроксильный радикал.

На верхней половине рис. 3 показана эта каталитическая способность асбеста в растворе и ее обусловленность катионной составляющей волокна. При контакте хризотил-асбеста с макрофагами (нижняя половина рисунка) процесс развивается по-иному. Кремнекислородный скелет минерала вызывает выброс из фагоцита АФК, а на поверхности волокна они превращаются в гидроксильный радикал. Поэтому нативное волокно в наибольшей степени опасно для организма. С образованием гидроксильного радикала связана как мутагенная активность, так и, по-видимому, канцерогенный эффект асбестового волокна. В этом случае эволюционно выработанный стандартный ответ альвеолярных фагоцитов не срабатывает. Напротив, при большой пылевой нагрузке ситуация становится опасной как для самой клетки, так и для окружающей ткани.

Кроме пневмокониозов на третьем этапе дезинтоксикации возможно развитие патологических изменений органов дыхания, носящих характер токсического альвеолита, токсического пневмосклероза, а также аутоиммунных заболеваний. В последнем случае из всех АФК наибольшего внимания заслуживает пероксид водорода, способный осуществлять окислительную модификацию белков. Возможно, именно в этом кроется разгадка механизма развития в легких ряда гранулематозов, в том числе саркоидоза. Исследование указанного механизма аутоиммунизации представляется нам перспективным.

Последняя четвертая фаза трансформации ксенобиотиков может приводить к резкой активации процесса перекисного окисления липидов клеточных мембран. Подобные изменения достаточно широко освещены в литературе и нет необходимости останавливаться на них более подробно.

В заключение хотелось бы подчеркнуть три момента. У человека обнаружена высокая индивидуальная вариабельность ферментных систем метаболизма ксенобиотиков. Даже у здоровых она может различаться на порядки величин. Таким образом расширяется понимание причин различной индивидуальной чувствительности организма. Не одинаковая восприимчивость человека к заболеваниям легких, вызываемых чужеродными химическими веществами, зависит не только от индивидуальных особенностей иммунной системы, но и степени активности ферментов окисления токсических соединений.

Функционирование систем биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков носит вероятностный характер. Поэтому в согласии с соответствующими законами математики при длительном одновременном воздействии на органы дыхания двух или нескольких чужеродных веществ эффект всегда больше, чем сумма индивидуального влияния каждого из них в отдельности. А это значит, что для предотвращения хронических экологически обусловленных заболеваний следует не только снижать концентрацию токсических веществ по

ПДК, но и уменьшать само число ксенобиотиков в окружении человека. Указанный вывод не следует воспринимать как призыв к торможению технического прогресса. Напротив, он должен развиваться более интенсивно, чтобы обеспечивать улучшение качества жизни не увеличением числа химических веществ, а повышением их специфической активности и малотоннажности.

И последнее. Развиваемые нами представления о роли АФК в патологии теперь получили возможность широкой клинической проверки. В этом году у нас в стране начат выпуск первой в мире портативной модели хемилиуминометра, пригодного для массовых экспедиционных исследований

радикального статуса человека. Идеи экологической пульмонологии позволили впервые создать препараты для профилактики и лечения асбесто-за, одной из форм токсического пневмосклероза, вызываемого блеомицином, и найти пути для коренного усовершенствования одного из перспективных противораковых средств. Полагаю, что изучение нового класса фармакологических препаратов, нормализующих процессы продукции АФК в организме больного, в ближайшие 5 лет получат широкое развитие во всем мире. На Западе этот бум уже нарастает.

Поступила 05.01.91

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616-006.443-07

*А. И. Синопальников, В. А. Байков, В. С. Кабанов, Ю. К. Дмитриев,
В. К. Жильцов, М. А. Архипов*

СЛУЧАЙ ГИСТИОЦИТОЗА X

Кафедра терапии (нач. — профессор В. Т. Ивашкин) военно-медицинского факультета при ЦОЛИУВ на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко (нач. — канд. мед. наук Н. Л. Крылов)

Гистиоцитоз X (термин предложен впервые L. Lichtenstein в 1953 г.) объединяет группу заболеваний, основным морфологическим субстратом которых является развитие гранулематозной пролиферации гистиоцитарных элементов с выраженной эозинофильноклеточной реакцией в костной ткани, лимфатических узлах, внутренних органах, костном мозге и т. д. Своеобразной визитной карточкой этой патологии является наличие в цитоплазме гистиоцитов т. н. гранул Бирбека, или X-гранул [5].

Весь полиморфизм клинических и гистологических проявлений болезни традиционно описывается в рамках трех относительно самостоятельных нозологических форм: острого диссеминированного гистиоцитоза X (болезнь Абта — Леттерера — Сиве), хронического подострого гистиоцитоза X (болезнь Хенда — Шюллера — Крисчена) и очагового гистиоцитоза X (эозинофильная гранулема) [1, 5].

Несмотря на достаточно подробное описание различных клинико-морфологических проявлений гистиоцитоза X [2, 3, 4], это заболевание по-прежнему относят к числу раритетов не только в практике общетерапевтических, но и специализированных, в частности пульмонологических, ста-

ционаров. Поэтому знакомство широкой врачебной аудитории с каждым новым случаем данной патологии представляет несомненный практический интерес. Ниже приводим наше наблюдение.

Больной О., военнослужащий, 33 лет, находился в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко со 2.10 по 11.11.89. Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало клинически бессимптомными рентгенологическими изменениями в виде перибронхиального и периваскулярного уплотнения легочной ткани двусторонней локализации, выявленными при проведении плановой крупнокадровой флюорографии органов грудной клетки в феврале 1987 г. В тот период данная рентгенологическая находка не получила должной трактовки, и легочная диссеминация была расценена как «остаточные явления после перенесенной пневмонии» (?).

В октябре 1988 г. после интенсивной физической нагрузки у больного внезапно появились сильные боли колющего характера в левой половине грудной клетки, усиливающиеся при дыхании, приступообразный непродуктивный кашель, одышка. При рентгенологическом исследовании был выявлен двусторонний пневмоторакс, более выраженный справа, с коллапсированием легкого до 2/3 объема гемиторакса. На фоне повторно проводимых торакоцентезов удалось полностью эвакуировать свободный газ из плевральных полостей и расправить легочную ткань. И на этот раз клиническая ситуация не получила соответствующей оценки — в выписном

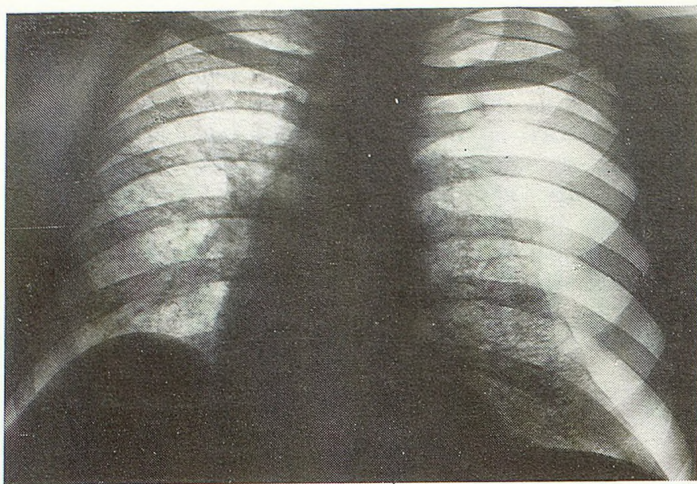


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного О.
(объяснения в тексте)

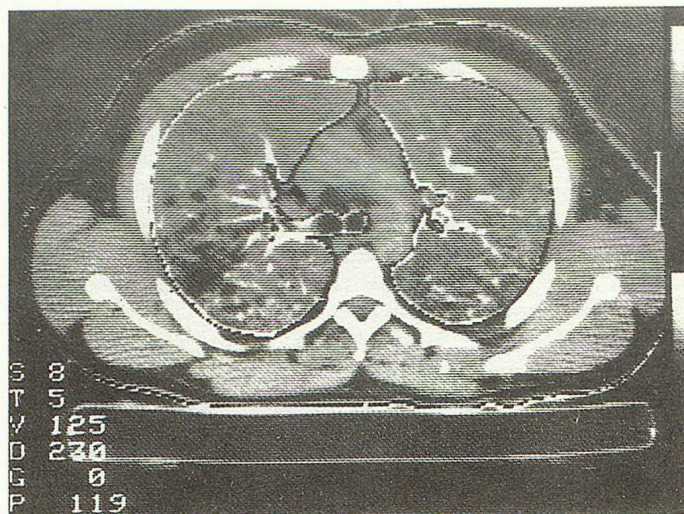


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного О.
(объяснения в тексте)

эпикризе речь шла о двустороннем спонтанном пневмотораксе на почве разрыва субплевральных булл. После выписки из стационара у больного сохранялась умеренная одышка при привычных физических усилиях.

В конце декабря 1988 г. (вновь после значительной физической нагрузки) появились интенсивные торакалгии, надсадный непродуктивный кашель, резко усилилась одышка, временами достигавшая удушья. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки было выявлено наличие свободного газа в левой плевральной полости с коллабированием легкого до 1/2 объема гемиторакса (рис. 1). Путем повторных торакоцентезов удалось ликвидировать свободный газ в плевральной полости и расправить легкое. В ходе проведенного клиничко-лабораторно-инструментального обследования какой-либо дополнительной информации получено не было. При повторных рентгенологических (рис. 2) и компьютерно-томографическом (рис. 3) исследованиях органов грудной клетки отмечено неравномерное уплотнение интерстициальной ткани легких за счет пневмосклеротических

изменений; на этом фоне в I сегменте правого легкого, I—II и VI сегментах левого легкого определялись участки буллезных расширений. Свежих очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не выявлено, корни легких не расширены, структурные органы средостения не смещены, внутригрудные лимфатические узлы не увеличены.

С целью установления природы легочной диссеминации больному была выполнена фибробронхоскопия с трансbronхиальной биопсией легочной ткани, при гистологическом изучении которой в одном биоптате обнаружено крупное гистиоцитарно-фиброзное поле с выраженной эозинофильно-клеточной пролиферацией, в другом — небольшой формирующийся гистиоцитарный бугорок; в цитоплазме гистиоцитов встречаются многочисленные гранулы бурого пигмента.

Эти данные позволили утвердиться в диагнозе гистиоцитоза Х в форме болезни Хенда — Шюллера — Крисчена. От какой-либо терапии, включая применение глюкокортикоидов и цитостатических препаратов, было решено воздержаться, тем более что к моменту выписки больного из стационара симптоматика заболевания регрессировала.

В июне 1989 г. больной переносит очередной рецидив спонтанного пневмоторакса с уже описанными клиническими проявлениями, подвергнувшийся обратному развитию на фоне повторных торакоцентезов.

Новый этап в течении болезни датируется концом августа — началом сентября 1989 г., когда больной заметил появление мучительной жажды, учащенного обильного мочеиспускания (до 10 л и более за сутки). Указанные симптомы позволили диагностировать синдром несахарного диабета у больного гистиоцитозом Х, в связи с чем была предпринята попытка лечения питуитрином и адиурекрином. Однако месячный период лечения не оказал сколько-нибудь выраженного воздействия на интенсивность полидипсии и полиурии, и больной для подбора адекватной терапии был переведен в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко.

В ходе очередного обследования в анализах крови впервые обращается внимание на умеренную гипергликемию (до 11,2 ммоль/л), контролируемую в последующем диетическими ограничениями и приемом манинила. Синдром полиурии был документирован исследованиями мочи по Зимницкому: дневной диурез — 3900—4300 мл, ночной диурез — 3700—5200 мл, суточный диурез — 7600—9500 мл, удельный вес мочи — 1001—1003. При исследовании показателей иммунологического статуса определялось повышение содержания в крови иммуноглобулина М до $300 \cdot 10^3$ МЕ/л, циркулирующих иммунных комплексов до 182 ед. Минимальная информация была полу-

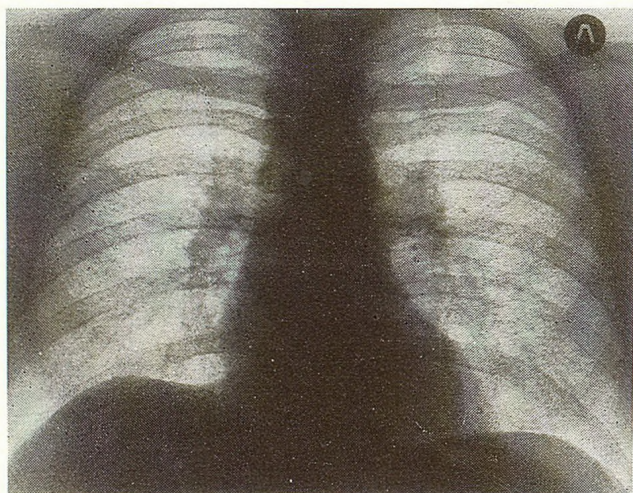


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки того же больного после разрешения пневмоторакса
(объяснения в тексте)

чена и при радиоиммунологическом исследовании гормонального профиля (СТГ, АКТГ, ТТГ, тироксин и трийодтиронин, паратгормон), подтверждена лишь стойкая гиперинсулинемия до 57,3—66,9 МКЕ/мл (норма до 20,0 МКЕ/мл). На ЭКГ в динамике определялись изменения конечной части желудочкового комплекса в виде косовосходящей элевации ST-сегмента в стандартных отведениях и формирование двухфазного зубца Т — в грудных. Поначалу было высказано предположение о возможности развития перикардального выпота в рамках установленного заболевания. Однако проведенное ЭхоКГ-исследование отвергло эту диагностическую концепцию, позволив в конечном счете трактовать эти ЭКГ-изменения как следствие неспецифических дисэлектролитно-метаболических расстройств миокарда. При исследовании функции внешнего дыхания показатели вентиляционной способности легких оказались в пределах должных величин.

Контрольные рентгеноморфологические исследования легких не давали какой-либо дополнительной информации. Рентгенография плоских костей черепа, таза, длинных трубчатых костей не выявила наличия кистозной остеопатии. При компьютерной томографии головного мозга срединные структуры оказались не смещенными, очагов патологической плотности не было выявлено, желудочки не расширены, не деформированы, признаков объемного образования, обызвестченных участков головного мозга нет, турецкое седло обычной формы и размеров без патологических изменений. Компьютерная томография органов брюшной полости подтвердила нормальные размеры печени и селезенки, отсутствие очагов патологической плотности поджелудочной железы, почек, надпочечников; визуализировались единичные парааортальные лимфатические узлы до 4—6 мм в диаметре.

По результатам проведенных исследований у больного был установлен следующий клинический диагноз: гистиоцитоз Х (болезнь Хенда — Шюллера — Крищенко), прогрессирующего течения. Буллезная эмфизема легких. Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс. Диффузный пневмосклероз. ДН I ст. Синдром несахарного диабета. Сахарный диабет средней степени тяжести.

Прогрессирующее течение заболевания, наличие соответствующих иммунологических сдвигов, очевидно, требовали более активного терапевтического вмешательства. Учитывая малую эффективность заместительного лечения питуитрином и адюрекрином, было проведено дистанционное гамма-облучение гипоталамо-гипофизарной области (суммарная доза — 10 Гр) и назначен циклофосфан по 200 мг в/м через день (в общей дозе 4000 мг). Однако на этом фоне не удалось достигнуть сколько-нибудь очевидного терапевтического эффекта, о чем наглядно свидетельствовала минимальная динамика ведущего на тот период синдрома несахарного диабета (суточный диурез составлял 6—8 л). Попытки расширить объем лечебных воздействий за счет проведения сеансов плазмафереза и назначения глюкокортикоидов встретили негативное отношение больного и реализованы не были. В конечном счете больной был выписан из стационара по его настоятельной просьбе с сохраняющейся умеренной одышкой, полидипсией и полиурией.

Таким образом, у больного с рентгеноморфологическими изменениями в легких диффузного характера, выявленными в 1987 г., настоящее заболевание клинически манифестировало повторными эпизодами спонтанного пневмоторакса с присоединением в последующем стойкой одышки. Свидетельством прогрессирования патологического процесса явилось присоединение со второй половины 1989 г. синдрома несахарного диабета, вероятно, на почве гранулематозного поражения гипоталамогипофизарной области. Особого объяснения требует факт выявленного у больного сахарного диабета. В доступной нам литературе мы не встретили указаний на возможность поражения инкреторного аппарата поджелудочной железы у больных гистиоцитозом Х. Не исключено, что в описываемом наблюдении сахарный диабет и гистиоцитоз Х суть два независимых патогенетически заболевания, совпавших лишь хронологически.

Ретроспективно, оценивая динамику болезни, можно сказать, что тактика пассивного ведения пациента оказалась ошибочной, а избранное в последующем нами направление более активного лечебного вмешательства себя не оправдало. Вероятно, с самого начала следовало делать акцент на глюкокортикоидную терапию, являющуюся, по мнению большинства исследователей и клиницистов, методом выбора в лечении данной формы гистиоцитоза Х [6, 7].

В заключение необходимо отметить, что если терапевт-пульмонолог в своей практике встречается со случаями легочной диссеминации, протекающей бессимптомно или со скудными проявлениями, тем более, если имеют место эпизоды спонтанного пневмоторакса, то целесообразно в круг дифференциально-диагностического поиска включать и гистиоцитоз Х. Присоединение же таких внелегочных проявлений болезни, как синдром несахарного диабета, кистозная остеопатия, гепатоспленомегалия, распространенная лимфаденопатия и др., делают предположение о гистиоцитозе Х весьма вероятным и заставляют прилагать соответствующие усилия для его гистологической верификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винер Б. // Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н. В. Путова. — М., 1984. — С. 156—162.
2. Дмитриева Л. И., Степанян И. Э., Ратнова В. В. и др. // Пробл. туб. — 1987. — № 6. — С. 68—70.
3. Коваленко В. Л., Голощапова Ж. А., Фортигина Ю. П. // Там же. — 1986. — № 4. — С. 7—71.
4. Орлова Г. П., Колесин И. Д. // Клин. мед. — 1989. — № 9. — С. 41—44.
5. Osband M. E. // Hemat. Oncol. Clin. N. Amer. — 1987. — Vol. 1. — P. 1—7.
6. Osband M. E. // Ibid. — P. 131—145.
7. Whittaker S. J. // J. roy Soc. Med. — 1988. — Vol. 81. — P. 356—357.

И. Э. Степанян, Е. И. Шмелев, Н. М. Фомина, М. Ш. Мацкеплишвили

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО ГИСТИОЦИТОЗОМ X С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАЗМАФЕРЕЗА

Центральный НИИ туберкулеза Минздрава СССР (дир.— акад. АМН СССР А. Г. Хоменко),
Москва

Гистиоцитоз X, или по новой номенклатуре, Лангергансоподобный гистиоцитоз, является макрофагально-пролиферативным заболеванием и характеризуется, как правило, системными проявлениями. Несмотря на относительную редкость заболевания, достаточно хорошо изучены его многообразные проявления. Накоплен опыт его диагностики на основании клинической картины, рентгенологически выявляемых изменений в легких и скелете. Диагноз верифицируется на основании результатов гистологического исследования биоптатов пораженных органов, обнаружения клеток Лангерганса в тканях и бронхоальвеолярных смывах [2, 3, 6]. При локальных поражениях с успехом применяют операции и лучевую терапию [7]. Для лечения остро протекающей болезни Леттерера — Сиве используют химиотерапию винкристином, метотрексатом, хлорамбуцилом, циклофосфаном, этопозидом в различных комбинациях, включающих также преднизолон [4]. Имеются сообщения об эффективном применении кортикостероидов при хроническом течении гистиоцитоза X (болезни Хенда — Шюллера — Крисчена) [5]. Однако существующие методы лечения гистиоцитоза X далеко не во всех случаях эффективны, и поиск новых терапев-

тических подходов к этому заболеванию продолжается.

Попытки использования плазмафереза для лечения гистиоцитоза X на сегодня не известны, однако несомненное участие иммунопатологических механизмов в патогенезе этого заболевания явилось предпосылкой для использования нами плазмафереза в лечении больного гистиоцитозом X.

Больной К., 49 лет, инвалид II группы, госпитализирован повторно в клинику Центрального НИИ туберкулеза МЗ СССР 4.05.89 г. Диагноз гистиоцитоза X с поражением легких, челюстных костей и кожи был установлен и верифицирован в 1983 г. [1]. Тогда же было проведено хирургическое и лучевое лечение патологических очагов в челюстных костях. В 1984 г. после курса кортикостероидной терапии было достигнуто улучшение в состоянии больного, отмечалось заметное уменьшение диффузных интерстициальных и гранулематозных изменений в легких. В последующие годы заболевание протекало волнообразно, медленно прогрессируя, у больного развился сахарный диабет, сформировалось «сотовое легкое», появились признаки дыхательной недостаточности.

При поступлении больной предъявлял жалобы на одышку при ходьбе, кашель с небольшим количеством слизистой мокроты, слабость, потливость. При осмотре на коже голеней, предплечий, в области локтевых суставов — участки гиперкератоза и отдельные псориазические бляшки. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. Печень мягкоэластичная, безболезненная, не выступает из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется. На рентгенограмме грудной клетки: двусторонняя диф-

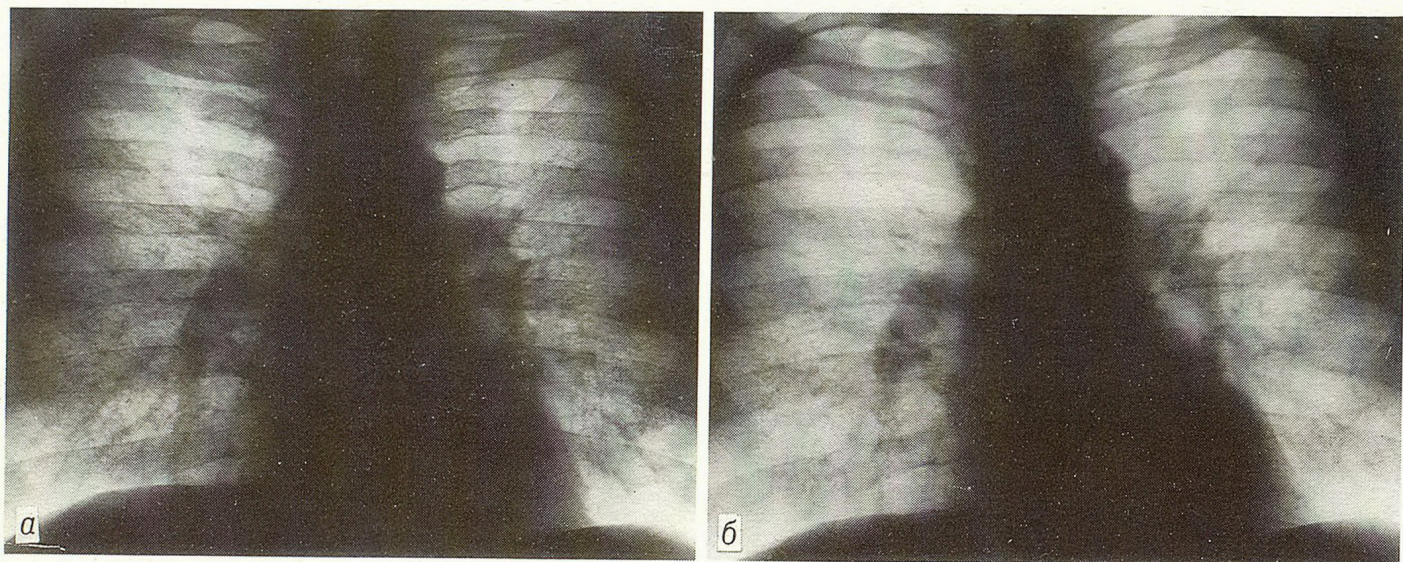


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больного К.

а) до лечения; б) через 40 дней после проведения кортикостероидной терапии и 2 сеансов плазмафереза.

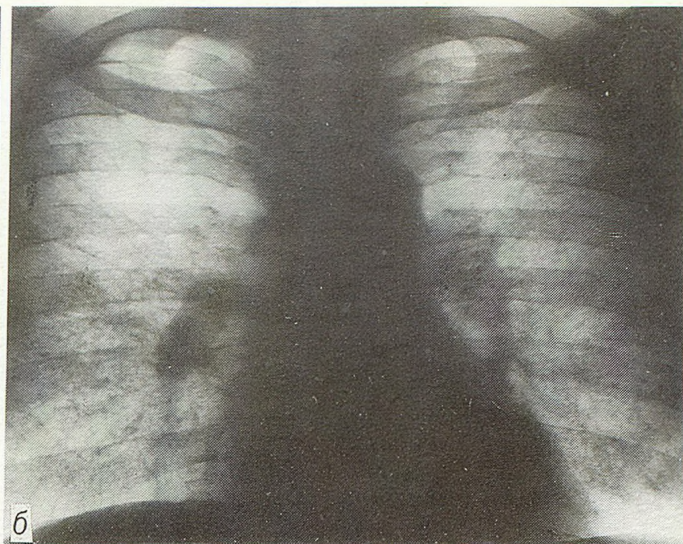
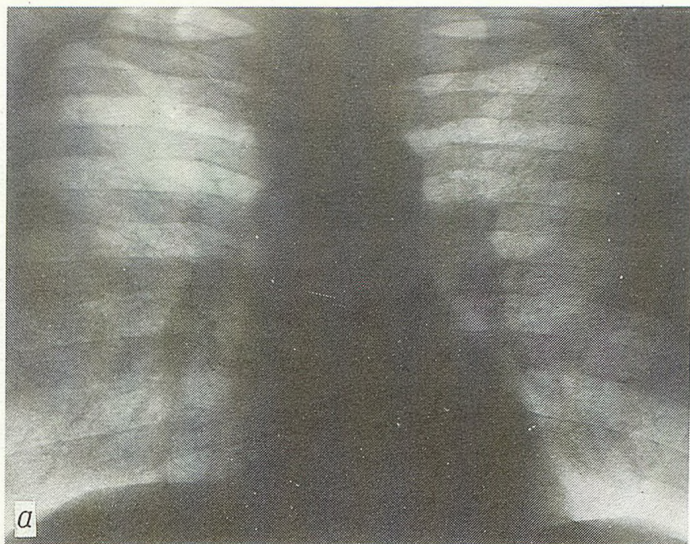


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма грудной клетки того же больного

а) при обострении, через 6 месяцев после проведенного лечения; б) через 50 дней после проведения 6 сеансов плазмафереза.

фузная деформация легочного рисунка с элементами «сотового легкого», признаки инфильтрации интерстиция, мелкие очагоподобные тени, большей частью расположенные в кортикальных отделах, расширение стволов легочной артерии (рис. 1а). В гемограмме: Нб 134 г/л, эр. $4,9 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $171 \cdot 10^9$ /л, л. $6,3 \cdot 10^9$ /л, с. 74,5 %, п. 7 %, э. 1,5 %, б. 0,5 %, лимф. 10,5 %, моч. 6 %, СОЭ 7 мм/ч. С-реактивный белок 2+, церулоплазмин 3,3 ммоль/л, общ. белок 81,7 г/л. Показатели функции печени не изменены. При исследовании мочи по Зимницкому: суточный диурез 2075 мл, гипоизостенурия 1000—1001 (на фоне постоянного применения адиуретина). При исследовании функции внешнего дыхания выявлена генерализованная бронхиальная обструкция: ЖЕЛ 79 %, ОФВ₁ 54 %, МОС₇₅ 31 %, МОС₅₀ 22 %, МОС₂₅ 26 % от должностных величин. Диффузионная способность легких (методом устойчивого состояния) снижена до 55 %. РаО₂ 69 мм рт. ст., РаСО₂ 37 мм рт. ст.

Клинический диагноз: гистиоцитоз Х с поражением легких, челюстных костей, кожи, несахарный диабет, дыхательная недостаточность II ст.

После проведенного в течение 1 месяца лечения преднизолоном (15 мг/сут со снижением дозы до полной отмены) и 2 сеансов плазмафереза объемом 850 и 810 мл было отмечено значительное уменьшение одышки и кашля. Участки гиперкератоза на коже конечностей значительно сократились. Рентгенологически отмечено повышение четкости структур легочного рисунка за счет уменьшения явлений диффузной интерстициальной инфильтрации (рис. 1б). В гемограмме: Нб 126 г/л, эр. $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, тр. $207 \cdot 10^9$ /л, л. $8,1 \cdot 10^9$ /л, с. 60 %, п. 5 %, э. 1 %, лимф. 26 %, мон. 8 %, СОЭ 4 мм/ч. С-реактивный белок не определяется, церулоплазмин 2,8 ммоль/л, общ. белок 70 г/л. Улучшились показатели легочной вентиляции и оксигенации крови: ЖЕЛ 82 %, ОФВ₁ 64 %, МОС₇₅ 38 %, МОС₅₀ 28 %, МОС₂₅ 26 % от должных РаО₂ 86 мм рт. ст., РаСО₂ 39 мм рт. ст. Длительность ремиссии составила 5 месяцев.

Следующее обострение было связано с перенесенным гриппом. У больного вновь усилилась одышка и кашель, появились недомогание, слабость, потливость, увеличилась площадь участков гиперкератоза в области локтевых суставов, на предплечьях и голени. При контрольном рентгенологическом исследовании были отмечены признаки нарастания диффузной интерстициальной инфильтрации в легких (рис. 2а). 22.01.90 г. больной был вновь госпитализирован в клинику ЦНИИ туберкулеза МЗ СССР. При поступлении в гемограмме: Нб 134 г/л, эр. $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, л. $7,1 \cdot 10^9$ /л, с. 61 %, п. 2 %, э. 0,5 %, лимф. 28 %, мон. 8,5 %, СОЭ 7 мм/ч. С-реактивный белок +, церулоплазмин 3,0 ммоль/л. Функция внешнего дыхания: ЖЕЛ 87 %, ОФВ₁ 67 %, МОС₇₅ 36 %, МОС₅₀ 29 %, МОС₂₅ 23 % от должных величин. Диффузионная способность легких 57 %. РаО₂ 85 мм рт. ст., РаСО₂ 35 мм рт. ст.

В клинике в течение 45 дней больному было проведено 6 сеансов плазмафереза общим объемом 6070 мл. Осложнений от лечения не отмечено. Кортикостероидной терапии не проводилось. Проведенное лечение позволило добиться значительного уменьшения одышки, кашля, улучшения самочувствия. Сократились участки кожных поражений. Рентгенологически зафиксировано значительное уменьшение признаков интерстициальной инфильтрации в легких (рис. 2б). Показатели гемограммы оставались в пределах нормы: Нб 134 г/л, эр. $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, л. $8 \cdot 10^9$ /л, с. 50 %, п. 4 %, э. 6 %, л. 28 %, м. 12 %, СОЭ 5 мм/ч. С-реактивный белок не определяется, церулоплазмин 2,6 ммоль/л. Улучшились показатели легочной вентиляции: ЖЕЛ — 103 %, ОФВ₁ 85 %, МОС₇₅ 55 %, МОС₅₀ 35 %, МОС₂₅ 26 % от должных величин, РаО₂ 84 мм рт. ст., РаСО₂ 36 мм рт. ст.

По данным амбулаторного наблюдения, продолжительность ремиссии составила 10 месяцев без использования поддерживающей терапии.

Настоящее наблюдение демонстрирует возможность эффективного использования плазмафереза у больного с хронически текущим гистиоцитозом Х. В данном случае эффект плазмафереза не уступал результатам сочетанного использования плазмафереза и кортикостероидов. Механизмы действия плазмафереза при гистиоцитозе Х требуют специального изучения. Накопление опыта терапевтического применения плазмафереза у таких больных позволит обосновать альтернативу кортикостероидной и цитотоксической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Л. И., Степанян И. Э., Ратнова В. В., Краевцова А. Д. // Проб. туб.— 1987.— № 6.— С. 68—70.
2. Филиппов В. П., Озерова Л. В., Ловачева О. В. и др. // Клини. мед.— 1988.— № 12.— С. 21—26.

3. Хоменко А. Г., Дмитриева Л. И., Хиккель Х.-Г., Стенанян И. Э. // Тер. арх.—1988.— № 10.— С. 132—135.
4. Broadbent V., Pritchard J., Yeomans E. // Med. Pediat. Oncol.—1989.— Vol. 17.— P. 97—100.
5. Haguenauer G., De Muizon M., Natali F. et al. // Bull. Soc. Med. Paris.—1984.— Vol. 12.— P. 51—53.

6. Nesbit M. E. Jr. Cancer in Children: Clinical Management.— Heidelberg, 1986.
7. Selch M. T. // Med. Pediat. Oncol.—1990.— Vol. 18.— P. 97—102.

Поступила 12.12.90

Обзоры

© Б. М. АРИЭЛЬ, Ю. А. БАРИШТЕЙН, 1991

УДК 616.24-002-07

Б. М. Ариэль, Ю. А. Барштейн

МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ (опыт двух столетий)*

Ленинградский НИИ фтизиопульмонологии (директор профессор А. В. Васильев)

Памяти Н. А. МАКСИМОВИЧ

Современные представления о патологической анатомии и патогенезе пневмонии нельзя рассматривать как законченную, логически завершённую теорию. Здесь много проблем, решение которых представляет интерес как для теоретической патологии, так и для клиники. Одно из направлений дальнейшего исследования проблемы пневмонии — это разработка и внедрение новых методов ее морфологического анализа. Другое, о существовании которого вспоминают редко, — это обобщение различных представлений о природе пневмонии в историческом плане. По словам А. А. Любищева, прошлое науки — «не кладбище с надгробными плитами над навеки похороненными идеями, а собрание недостроенных архитектурных ансамблей, многие из которых не были закончены не из-за несовершенства замысла, а из-за технической и экономической несвоевременности».

Современные представления о пневмониях сложились в итоге многовекового изучения. При самых неполных и фантастических, с нашей точки зрения, объяснениях патологии легких, имеющихся в трудах наших предшественников, в них есть, несомненно, и рациональное зерно, которым не следует пренебрегать, чтобы не повторять ошибок уже пройденного пути. Глубоко прав историк М. Блок [3], говоря, что незнание прошлого неизбежно приводит к непониманию настоящего, поскольку общность эпох столь существенна, что познавательные связи между ними являются обоюдными.

Обобщая опыт изучения пневмоний за два последних столетия, когда представления об этом заболевании более или менее сформировались, нельзя не остановиться, хотя бы вскользь, на том, что получили в наследство от древних и средневековых авторов учение XIX века. При этом будем судить о наших предшественниках не по тому, что было неизбежно преходящим в их взглядах, а по тому, что можно рассматривать как прогрессивный момент в их трудах.

Истоки современных представлений о пневмонии лежат в глубокой древности. Из четырех острых заболеваний, известных медицине от Гиппократов — горячка, френит, плеврит и пневмония, два последних относятся к легочной патологии. От Гиппо-

крата и его последователей, от Аретайоса, Галена и других древних целителей были подчерпнуты по крайней мере три важные идеи: 1) что патология легких, как, впрочем, и любая иная патология, есть заболевание целого организма, 2) что патология легких есть динамический процесс и 3) что изменения функции связаны с теми или иными изменениями органа [6, 19].

Первая идея является, разумеется, отражением общих философских представлений античных ученых, создававших единство природы, неуловимую, но прочную связь между явлениями [18]. Достаточно вспомнить слова Гиппократов «чтобы познать природу человека, надо познать природу всего мира» [4]. Это, разумеется, взгляд на болезнь вообще, поэтому вряд ли правы те авторы, которые в некоторых наблюдениях Гиппократов и его последователей усматривают уже определенные черты специфичности той или иной легочной патологии, и, в частности, описания пневмонии туберкулезной этиологии.

Идея движения вложена в такие широко распространенные в древней медицине понятия, как «кразы», «дискразии» и «катарр». Реализуя эту идею, античные авторы говорили, что в развитии легочной патологии прослеживается ряд последовательных этапов, или стадий. Вопрос о начале и первоисточнике движения остался неразрешенным. Забегая вперед, надо сказать, что его вряд ли можно считать решенным и в настоящее время, хотя кажется очевидным, что первоисточником развития пневмонии как инфекционного заболевания является ее этиологический фактор — патогенный возбудитель. И, наконец, третья идея древних авторов: функциональные изменения связаны с теми или иными изменениями органа. Это утверждение встречается у Галена, но традиция связывает его с именем D. B. Morgagni.

В раннем средневековье, в эпоху Возрождения и в новое время, вплоть до начала XIX века, изучение проблемы пневмонии никак не продвинулось. В эту эпоху, удачно названную Д. Д. Плетневым [7] догматическо-компилятивной, вполне естественная и с современной точки зрения идея Гиппократов о целостности претерпела своеобразную трансформацию в системах Парацельса, Фернеля, Ван-Гельмонта. Средневековые ученые предложили своеобразное понимание болезни как целостности далекой от природы, чисто умозрительной системы с весьма своеобразной иерархией, в которой не последняя роль отведена нематериальному началу (например «архей» у Парацельса). Патология легких в таком аспекте — процесс исключительно местный.

* По материалам доклада на VIII Всесоюзном съезде патоанатомов (Тбилиси, 1989)

К концу XVIII века D. B. Morgagni [17] ассоциировал клиническую картину болезни со статической патологоанатомической картиной, показав, что при многих болезнях есть орган или система органов, т. н. *sedes morbi*, которые являются главным местонахождением анатомических изменений. С этой методологией, рационалистической в духе Декарта, получен важный принцип познания сущности патологических изменений — идея специфичности.

Еще дальше пошел R. Th. H. Laennec [15]. В его клинико-анатомических сопоставлениях распознаются уже пневмонии туберкулезной этиологии и прочие воспалительные изменения легких. Но ни D. B. Morgagni, ни R. Th. H. Laennec не различали еще причины симптомов и причину болезней. Ограничиваясь наблюдениями у постели больного и вскрытиями умерших, не обращаясь к эксперименту, они свели картину заболевания к лишенной динамики патологоанатомической картине. Учение древних о стадийности не получило развития на данном этапе. Это вызвало справедливую критику. Действительно, морфологический субстрат пневмонии в понимании Морганьи — Лаэннека можно трактовать как исход или продукт болезни предшествующей, «динамической», не имеющей органической природы и потому недоступной патологоанатомическому анализу.

Ответ на эту критику был найден К. Рокитанским [8]. Он заметил, что в рассуждении о динамическом моменте не принимается во внимание, что материальный субстрат болезни не сводится к морфологическим изменениям исключительно внутренних органов, но включает также изменения крови, о которых можно вполне объективно судить, обратившись к химическому анализу — определению фибрина. Именно изменения крови являются тем первоначальным этапом развития пневмонии, который в дальнейшем переходит в определяемые на вскрытии патологоанатомические изменения легких. Сама задача патологической анатомии как науки, по мнению К. Рокитанского, шире, чем это понимали D. B. Morgagni и R. Th. H. Laennec. Она заключается не только в том, чтобы показать, какие анатомические изменения соответствуют той или иной клинике, но и выяснить, как складывается эта клиника во времени. Иными словами, эта задача состоит в том, чтобы исследовать болезнь как на высоте ее развития, так и в период становления, а также при выздоровлении. Легко видеть, что развиваемые Д. С. Саркисовым [9] представления о бессимптомном, доклиническом периоде развития болезни смыкаются с этими идеями К. Рокитанского.

Изменения легких, до известной степени специфические, К. Рокитанский считал следствием специфических изменений крови. Он полагал, что существует только одна пневмония — истинная, первичная (протеропатическая по его терминологии), — это крупозная пневмония. Все остальные являются вторичными (дейтеропатическими), как, например, пневмония при тифе, холере и др. К. Рокитанский был первым, кто обнаружил основной микроскопический признак пневмонии — наличие экссудата в альвеолах. До него полагали, что опеченение обусловлено инфильтрацией интерстициальной соединительной ткани легких.

Открытие патогенных микробов, в частности пневмококков, сделанное Talamon и Fraenkel в 1883—1885 гг. [16], явилось новым этапом изучения пневмонии, который можно проследить до конца 50-х годов нашего века. Существенно то обстоятельство, что пневмонии удалось воспроизвести в эксперименте. Это дало возможность проследить те особенности ее морфогенеза, которые оставались неясными при исследовании секционного материала. Критически проанализировав опыт морфологического изучения пневмонии на данном этапе, В. Д. Цинзерлинг [10] пришел к обобщению, что пневмонии представляют собой обширную группу различных заболеваний, а не одно заболевание. Их объединяет лишь то, что все эти инфекции с первичной и главной локализацией в легких, специфика же клинико-анатомических проявлений пневмоний обусловлена их этиологией. В таком обобщении содержится важное в теоретическом плане утверждение, что возбудители пневмоний проявляют своего рода тропизм в отношении легких. В практическом плане из этого следует, что по результатам морфологического изучения легких можно установить этиологию пневмонии.

Недостатки строго этиологического подхода к оценке пневмонии отмечались клиницистами и эпидемиологами. Стали накапливаться наблюдения о широком распространении смешанных инфекций, когда поражение легких вызвано двумя-тремя, а то и большим числом возбудителей, к тому же принадлежащих к разным систематическим группам (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Очевидно, если у 70 % больных пневмонией, вызванной микоплазмами, в легких содержатся бактерии и вирусы, положение о моноэтиологичности пневмонии утрачивает силу. При этом самостоятельное значение микоплазмы или какого-либо возбудителя в развитии воспаления легких невелико и их следует рассматривать как возбудителей-ассоциантов, как впервые отметил Л. В. Громашевский [5].

Еще до того, как были сформулированы эти положения, появились и другие наблюдения, которые не укладывались в простую схему микроб — пневмония. Стало известным, например, что в ряде случаев несомненное присутствие в легких патогенных возбудителей не приводит к развитию заболевания или, напротив, непатогенные микроорганизмы вызывают тяжелые воспалительные изменения легких. Ch. Bouchard [цит. по 12] впервые сформулировал положение, что не микробом, а организмом обусловлен характер заболевания. Это, разумеется, относится и к пневмонии. Экспериментальные исследования Н. Н. Аничкова и М. А. Захарьевской [11] об аутоинфекции легких подтвердили такую точку зрения.

Что же получается? Казалось бы, с открытием патогенных микроорганизмов найден толчок к развитию пневмонии, направляющий его по известному руслу. Казалось бы, далее, что сформулирован принцип, определяющий морфологическую специфику пневмонии и что принцип этот — патогенные свойства возбудителей. Все это как раз то, чего так не доставало старым авторам, чтобы нарисовать законченную картину воспаления легких. Вместе с тем, факты заставляют прийти к обескураживающему заключению, которое можно сформулировать, пользуясь словами Л. В. Громашевского [5], что на том этапе изучения пневмонии, о котором идет речь, восторжествовала лишь методика выявления возбудителей, тогда как методология изучения пневмонии осталась на прежнем уровне эмпиризма, не обнаруживая способности к переходу на более высокий уровень логического мышления.

Рассматривая исходный момент развития учения о пневмониях — представления древних и средневековых авторов как тезис, мы видим, что у D. B. Morgagni и R. Th. H. Laennec и их последователей вплоть до настоящего времени он перешел в свою противоположность — антитезис. Естественно, что на новом этапе изучения пневмоний необходимо, следуя гегелевской логике, по-новому осмыслить пневмонию как заболевание всего организма, синтезируя все, что было известно прежде.

Представления о целостности находят в настоящее время воплощение в понятии гештальтпатологии [13]. Именно в таком аспекте следует анализировать морфологические особенности пневмоний, которые определяются не патогенными свойствами микробов и компенсаторно-приспособительными (в том числе иммунными) реакциями макроорганизма, а их взаимодействием, которое складывается в ходе развития заболевания и не предопределено самим фактом заражения. Пневмония — это такой гештальт, т. е. своеобразный биологический объект, своего рода суперорганизм, который мы называем Мм-системой и который возникает при взаимодействии микробов-возбудителей с макроорганизмом [2]. Мм-система — объект достаточно сложный. Для описания его, помимо микробиологических и морфологических данных, мы привлекаем также математический язык [1]. В частности, говорим не об абсолютной патогенности микробов или чувствительности макроорганизма, а о скорости накопления в Мм-системе патогенных факторов, скорости формирования резистентности макроорганизма и т. д. В таком случае не появляются противоречия в описании патологоанатомических особенностей, которые имеют место, если абсолютизировать значение патогенности микроба или чувствительности макроорганизма, что неизбежно при традиционном подходе.

Формирование специфики пневмонии в рамках этих представлений эквивалентно дифференцировке в онтогенезе. Следовательно, специфика не есть нечто заранее заданное, постоян-

ное. Напротив, это в силу самой природы переменная величина. И если по мере развития, например, крупозной пневмонии в легких развивается распространенное опеченение, оно появляется в итоге длинной цепи взаимодействий, конечный итог которых, т. е. та форма заболевания, которую мы видим на вскрытии, не предопределена самим фактом заражения, а складывается в процессе взаимодействия возбудителя с макроорганизмом и может принять разную форму. С этой точки зрения мы по-новому осмысливаем критические замечания В. Д. Цинзерлинга [10] относительно стадийности пневмонии.

В. Д. Цинзерлинг — это ученый, внесший в изучение пневмоний гораздо больший вклад, чем другие отечественные исследователи. Поучительны не только результаты его специальных исследований, но и те методологические установки, о которых он сообщал своим сотрудникам, говоря, что современные исследователи не должны ограничиваться изучением текущей литературы. Опыт, накопленный нашими предшественниками, достаточно богат, чтобы искать в нем новые идеи и новые подходы к изучению патологических явлений. Опыт изучения пневмоний на протяжении двух столетий свидетельствует о том, что мы все еще решаем два достаточно давно поставленных вопроса: во-первых, каково строение здоровой и больной материи, и во-вторых, каково взаимодействие различных частей заболевшего организма [7]. Опыт наших предшественников неисчерпаем и, как сказал Гораций, *multa renascentur quae jam cecidere* (много может возродиться из того, что уже умерло).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акофф Р. Л., Эмери Ф. И. О целеустремленных системах: Пер. с англ.— М., 1974.
2. Барштейн Ю. А., Ариэль Б. М. // Эпидемиологический

- процесс как социально-экологическая система.— М., 1986.— С. 120—132.
3. Блок М. Апология истории.— М.: Наука, 1973.
4. Гиппократ. Избранные книги.— М., 1936.
5. Громашевский Л. В. Избранные труды. Т. 1.— Киев, 1986.
6. Кагаров С. Основные идеи античной науки в их историческом развитии.— Харьков, 1916.
7. Плетнев Д. Д. // Клин. мед.— 1934.— № 11—12.— С. 1521—1549.
8. Рокитанский К. Руководство к частной патологической анатомии.— М., 1844.
9. Саркисов Д. С. Очерки истории общей патологии.— М.: Медицина, 1988.
10. Цинзерлинг В. Д. Вопросы патологической анатомии пневмоний.— М.; Л., 1951.
11. Anichkov N. N. // Zbl. allg. Path. path. Anat.— 1960.— Bd 101.— S. 151—159.
12. Darenberg Ch. Histoire des Sciences medicales. Vol. 2.— Paris, 1870.
13. Doerr W. // Verh. Ddsch. Ges. Path.— 1983.— Bd 67.— S. 663—684.
14. Haeser H. Lehrbuch der Geschichte der Medizin und der epidemischen Krankheiten.— 3 Aufl.— Bd 1.— Jena, 1875.
15. Laennec R. Th. H. Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur.— Paris, 1826.
16. Littré E. Dictionnaire de médecine.— Paris, 1908.
17. Morgagni D. B. De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque.— Vol. 1—2.— Venetiis, 1761.
18. Neuburger M. Geschichte der Medicin.— Bd 1.— Stuttgart, 1906.
19. Spaet F. Die geschichtliche Entwicklung des sogenannten Hippocratischen Medizin im Lichte des neuesten Forschung.— Berlin, 1897.

Поступила 17.12.90

Рецензии

© Л. М. КЛЯЧКИН, 1991

УДК 616.24-036.12-055.5/7-092:616.24-092.19(049.32)

Н. А. Дидковский, Л. И. Дворецкий.
Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких.— М.: Медицина, 1990.— 224 с.

Рецензируемая монография охватывает многочисленные механизмы местной защиты легких, как систему, всесторонне — с позиций патофизиологии, клиники, диагностики и лечения. Она написана для клиницистов — пульмонологов и терапевтов, и призвана к тому, чтобы вооружить их систематизированными представлениями о клинически значимых, но все еще мало учитываемых в широкой практике механизмов пато- и саногенеза бронхолегочных заболеваний.

В главе первой суммируются современные данные о системе местной защиты легких — факторах механической очистки трахеобронхиального дере-

ва, сурфактантной системе легких, о гуморальных и клеточных механизмах местной защиты легких, в том числе об иммуноглобулинах, системе комплемента, лизоциме и лактоферрине, фибронектине, интерфероне, ингибиторах протеаз, альвеолярных макрофагах, бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Кратко, но с достаточной полнотой описаны особенности этих механизмов, сущность их действия, подчеркнута и проанализирована их наследственная обусловленность.

Возникают некоторые замечания терминологического плана. Бронхоальвеолярная лаважная жидкость вводится в бронхи при их промывании (лаваже). Едва ли правильно обозначать этим термином естественное жидкое содержимое бронхов (секрет, экссудат). Нужны ли англицизмы, например «динейновые ручки» (с. 7). Приведен-

ный рядом тот же термин в английской транскрипции мало что разъясняет.

Система факторов местной защиты легких непосредственно соприкасается с внешней средой, создает аэрогематический барьер, защищая не только внутреннюю среду организма, но и сам сложный и ранимый аппарат внешнего дыхания.

Глава вторая содержит анализ клинического значения нарушений местной защиты легких у больных неспецифическими заболеваниями легких (НЗЛ). Читатель узнает из этой главы, что эти нарушения отнюдь не являются казуистической редкостью, что обоснованное предположение о них может возникнуть при вдумчивом анализе клинической картины пульмонологом, осведомленным об их симптоматологии. Авторы на основании анализа литературы и большого собственного опыта характеризуют клинику всех основных синдромов, связанных с нарушением факторов местной защиты легких. Анализируются синдром цилиарной дискинезии (синдром Зиверта — Картагенера), приводятся ее диагностические критерии. Описано возникновение ателектазов в отсутствие бронхиальной обструкции при нарушениях сурфактантной системы легких. Большое внимание уделено клинике муковисцидоза взрослых, описаны его диагностические критерии. В число последних вероятно следовало бы дополнительно внести бронхоэктазы. По данным авторов (табл. 4) они наблюдались с большой частотой — у 18 из 20 наблюдавшихся авторами больных.

Среди нарушений гуморального звена местной защиты легких, наряду с клинической картиной нарушений и дефицита в системе иммуноглобулинов, лизоцима и лактоферрина, интерферона, комплемента, подробно изложена клиника дефицита альфа-1-антитрипсина и обусловленной им первичной эмфиземы легких. Одному из авторов (Н. А. Дидковскому) принадлежит приоритетное описание этого вида патологии в отечественной литературе. Хочется отметить высококвалифицированное и в то же время понятное клиницисту-практику описание сложного механизма наследования этого дефицита, значение гомо- и гетерозиготного состояния.

Стоит заострить внимание на предупреждении об опасности ингаляций трипсина у больных с дефицитом его ингибитора. Видимо, это предупреждение можно трактовать и расширительно, применяя к больным гнойным бронхитом. Известно, что ингаляции аэрозоля трипсина рекомендуются именно больным с гнойной, трудно отделяемой мокротой. Но ведь именно у этих больных повышена продукция протеолитических ферментов как бактериальными клетками, так и лейкоцитами, в то время как продукция и активность антипротеаз снижена. В этих условиях бесконтрольный поступающий в дыхательные пути экзогенный протеолитический фактор может только ускорить развитие эмфиземы.

Автор приводит интересные данные о повреж-

дающем действии на систему местной защиты легких различных медикаментов при их внелегочном поступлении. Было бы еще более интересно определить возможное побочное действие также и медикаментов, ингалируемых в виде лекарственных аэрозолей на аэрогематический барьер, в частности на систему сурфактанта и мукоцилиарный клиренс.

Практически очень важна глава третья, в которой обосновывается и излагается диагностический алгоритм поиска нарушений в системе местной защиты легких у больных НЗЛ. Импонирует клинический подход авторов, которые, располагая самыми современными методами лабораторной диагностики, тем не менее обоснованно подчеркивают информативность клинической симптоматики, разумеется не противопоставляя ее лабораторной верификации. Задача клинического наблюдения — обоснованно заподозрить наличие того или иного наследственного дефицита. Сводка этой симптоматики приводится в табл. 12. Она могла бы выиграть, если бы была построена не от типа нарушений к их симптоматике, а наоборот — от синдрома к диагностическому предположению. В таком виде она больше соответствовала бы всей логике изложения. Вместе с тем целесообразно поставить вопрос о повышении доступности специальных лабораторных методов диагностики специализированным пульмонологическим центрам.

Завершающая — четвертая — глава трактует вопросы лечения. Главное впечатление от нее — возможность достижения терапевтического эффекта. Многие больные муковисцидозом, первичной эмфиземой легких, раньше погибавшие в детстве, теперь могут выживать. Естественно, что это повышает требования к диагностике, как к клинической, так и к лабораторной. Авторы излагают все основные методы терапии нарушений местной защиты легких и их последствий, причем по большинству из них основываются на собственных данных. Характерные для всей книги высокий клиницизм и системность отразились и на содержании этой главы. Вне всякого сомнения она послужит делу внедрения в практику новых методов, в том числе и экстракорпоральных (гемосорбция, плазмаферез и др.). Новые грани приобретает трансфузионная терапия с ее иммуномодулирующим влиянием. По-видимому, серьезное будущее имеют физические методы лечения, в частности электромагнитное поле сверхвысокой частоты. Влияние его на общий иммуногенез можно считать доказанным, можно предположить, что оно окажется активным и по отношению к местному иммунитету.

Рецензируемая книга отражает не только эрудицию авторов, но и весомый, во многом приоритетный их вклад в изучение проблемы. В этой области они заслуженно пользуются высоким авторитетом. Книга написана хорошим языком, она читается с неослабевающим интересом от начала до

конца. В краткой, сжатой форме, с максимально возможной простотой, избежав в то же время популярного примитивизма, авторы изложили сложные и недостаточно известные широкой аудитории вопросы легочной патологии. Очень хорошие клинические иллюстрации, которые в концентрированной форме ярко выявляют наиболее типичные черты клинической картины, свойственной обсуждаемым нарушениям. Они имеют самостоя-

тельное значение, а для читателя-клинициста не просто иллюстративны, но и высоко информативны. Это тем более важно, что книга предназначена именно для практиков, клиницистов. И нет никакого сомнения в том, что эта монография войдет в число их настольных книг.

Доктор мед. наук профессор Л. М. Клячкин
(Москва)

Хроника. Информация

Всесоюзное и Всероссийское научные общества пульмонологов организуют 2 Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. На Конгрессе предполагается рассмотреть широкий круг актуальных проблем легочной медицины, дать возможность специалистам из различных областей медицины, биологии и техники объединить свои усилия для разработки современных методов диагностики и лечения легочных заболеваний. Особое внимание будет уделено подготовке молодых специалистов в области пульмонологии.

Работа конгресса будет проводиться в нескольких формах: научные и клинические лекции ведущих специалистов и симпозиумы по актуальным

проблемам легочной медицины, лекции для молодых врачей и среднего медицинского персонала. Конгресс будет сопровождать международная выставка медицинского оборудования и фармакологических препаратов.

Конгресс будет проводиться в г. Челябинске 16—19 сентября 1991 г. Планируемые сроки выставки — 13—19 сентября 1991 г.

Приглашаем Вас принять участие в Конгрессе. Принимаются заявки на рекламу в изданиях Конгресса. Ждем спонсорской поддержки.

Адрес оргкомитета: 105077 Москва, 11-я Парковая ул., 32/61, ГKB 57.

Новое о лекарственных препаратах

Всесоюзный центр научно-фармацевтической информации В/О «Союзфармация» открывает рубрику **«Новое о лекарственных препаратах»**.

Наша цель — обратить внимание специалистов на новые отечественные препараты и эффективные зарубежные лекарственные средства, применяемые в пульмонологии.

Представляемые в этом номере журнала цефалоспориновые антибиотики третьего поколения (фортум, цефобид, лонгацеф) определяют современный уровень антибактериальной терапии и относятся к препаратам резерва. Они назначаются для лечения больных с тяжелыми инфекционными заболеваниями, вызванными, в основном, грамотрицательными бактериями, в том числе с тяжелыми формами бронхолегочной патологии, деструктивной пневмонией с абсцедированием, эмпиемой плевры и др.

Эти препараты выгодно отличаются от цефало-

споринов первого и второго поколений возможностью их применения у больных до получения результатов бактериологических исследований на чувствительность. Побочное действие — общее для всех цефалоспоринов. Аллергические реакции и нефротоксичность развиваются редко.

Ниже приводится информация о каждом из этих препаратов.

ФОРТУМ (FORTUM) CEFTAZIDIME**

Синонимы: Кефадим (США), Мироцеф (СФРЮ)

Бактерицидный цефалоспориновый антибиотик III поколения, устойчивый к действию большинства бета-лактамаз. Обладает высокой актив-

ностью в отношении широкого ряда грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, а также синегнойной палочки.

Фортум применяется для лечения простых и смешанных инфекций, вызванных двумя или более микроорганизмами, чувствительными к препарату: инфекций дыхательных, мочевых путей, костей, суставов, кожи, мягких тканей, желудочно-кишечного тракта, желчных путей и брюшной полости, общих тяжелых инфекций, инфекций, связанных с диализом.

Благодаря широкому бактерицидному спектру действия, может применяться самостоятельно как препарат выбора до получения результатов анализа чувствительности к антибиотикам.

Фортум можно использовать совместно с аминокликозидами или другими бета-лактамазными антибиотиками.

При парентеральном введении достигается высокая и долговременная концентрация препарата в сыворотке крови. Терапевтически эффективные концентрации обнаруживаются в плазме крови и через 8—12 часов после введения.

В неизменном виде выделяется с мочой.

Фортум хорошо переносится, побочные реакции отмечаются редко.

Доза для взрослых составляет от 1 до 6 г в сутки внутримышечно или внутривенно.

Противопоказанием к применению препарата является повышенная чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам. Следует соблюдать осторожность при назначении фортума в первый триместр беременности и в период лактации.

Отпускается из аптек по рецепту врача.

В СССР поставляется фирмой «Глаксо» (Великобритания) во флаконах по 1 г лиофилизированного порошка для инъекций.

Цена 11 р. 59 к.

ЦЕФОБИД (CEFOBID) CEFOPERAZONE SODIUM**

Полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения.

По сравнению с бета-лактамами антибиотиками обладает сильным бактерицидным действием и высокой активностью, особенно в отношении синегнойной палочки; быстро проникает в ткани и жидкости организма.

Сохраняет высокие терапевтические концентрации в сыворотке крови в течение 12 часов после введения разовой дозы и поэтому применяется 2 раза в сутки.

Цефобид эффективен при костных и суставных инфекциях, инфекциях дыхательных путей, кожи, мягких тканей, мочеполовой системы, при гонорее, острой пневмонии и остром трахеобронхите, вос-

палительных заболеваниях тазовых органов, менингитах, септицемиях, перитонитах, холециститах, холангитах и других внутрибрюшных инфекциях, профилактике послеоперационных инфекций.

В качестве исходной терапии применяется даже в тех случаях, когда не выявлен возбудитель инфекции и не определен почечный статус больного. Можно комбинировать с другими антибиотиками.

Выводится из организма с желчью и мочой.

Цефобид хорошо переносится, и основным его противопоказанием является повышенная чувствительность к цефалоспоридам. Может накапливаться в крови пациентов с недостаточностью функции почек и печени. При беременности и в период лактации применять только при острой необходимости.

Побочные реакции незначительны и исчезают с прекращением лечения.

Обычная суточная доза для взрослых составляет 2—4 г, при тяжелых инфекциях ежедневная доза может быть увеличена до 8 г, в некоторых случаях до 12 г в несколько приемов.

Отпускается из аптек по рецепту врача.

В СССР поставляется фирмой «Пфайзер» (США) во флаконах по 1 г лиофилизированного порошка для инъекций в комплекте с растворителем.

Цена 3 р. 82 к.

ЛОНГАЦЕФ (LONGACERH) CEFTRIAZONE SODIUM**

Синоним: Роцефин (Швейцария)

Антибиотик из группы полусинтетических цефалоспоринов III поколения. Устойчив к действию бета-лактамаз и оказывает действие на штаммы микроорганизмов, резистентных к другим цефалоспоридам. Обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамотрицательных, а также аэробных и анаэробных грамположительных микроорганизмов.

Лонгацеф применяется для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к препарату: инфекций дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального тракта, костей, суставов, мягких тканей, инфекций в стоматологии и в отоларингологии, при сепсисе, менингите, профилактике и лечении инфекций, возникших во время хирургических вмешательств, а также у пациентов со сниженным иммунитетом.

После введения быстро всасывается, и в течение суток достигается высокая концентрация в сыворотке крови и тканях организма. Проникает в спинномозговую жидкость, что важно при лечении менингита.

Период полувыведения у детей составляет около

6,5 часа, у взрослых — около 8 часов, у лиц старше 80 лет — 12,5 часа, что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки. Через 1 час после внутривенного введения препарата его концентрация в плазме составляет 120 мкг/мл. Через сутки концентрация сохраняется на уровне 20 мкг/мл, что превышает минимальные подавляющие концентрации для многих бактерий. Выводится из организма в неизмененном виде почками (60 %) и желчью (40 %).

При одновременном приеме с аминогликозидами лонгацеф оказывает синергическое действие, особенно при лечении тяжелых инфекций, вызванных синегнойной палочкой.

Противопоказанием к применению является аллергия к цефалоспорином. При повышенной чувствительности к пенициллинам применять с осторожностью ввиду возможной перекрестной аллергической реакции между цефалоспорином и пенициллинами.

Побочные реакции незначительны и после прекращения лечения исчезают: желудочно-кишечный дискомфорт (диарея, тошнота, рвота, стоматит), кожные реакции (экзантема, зуд, крапивница, аллергический дерматит), изменения крови (эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, ге-

молитическая анемия). Хорошо переносится, не является нефротоксичным, неэмбриотоксичен, не обладает тератогенным и мутагенным действием. При беременности назначают по жизненным показаниям.

Лонгацеф применяется внутримышечно, внутривенно и в виде кратковременной внутривенной перфузии.

Отпускается из аптек по рецепту врача.

В СССР поставляется фирмой «Галеника» (СФРЮ) во флаконах по 1 г лиофилизированного порошка для инъекций в комплекте с растворителем.

Цена 6 р. 03 к.

Если вы хотите получить более подробную информацию о препаратах фортум, цефобид, лонгацеф, обращайтесь во Всесоюзный центр научно-фармацевтической информации В/О «Союзфармация» (директор Г. В. Шашкова) по адресу: 101668, г. Москва, ул. Пушкинская, 7.

Информационные материалы будут направлены Вам по месту работы. Пишите, о каких препаратах Вы хотите получить информацию на страницах журнала.

О ПРОВЕДЕНИИ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ» В 1991 г.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Редакция журнала сердечно благодарит Вас за долготерпение и веру в начатое нами дело. Надеемся, что первый номер журнала понравится даже самым требовательным из Вас. Мы, со своей стороны, будем прилагать все усилия для дальнейшего улучшения качества «Пульмонологии». Ну а содержательность номеров определяется интенсивностью Вашего труда. В 1991 г. по решению Президиума Всероссийского научного общества пульмонологов подписка на новый журнал осуществляется самой редакцией, минуя районные отделения связи и агентства «Союзпечать». Рассылка тиража читателям будет производиться также редакцией в виде заказных почтовых отправлений. В наступившем году стоимость одного экземпляра журнала составляет 2 руб. 50 коп., годовой подписки с учетом производимого экспедирования — 11 руб. 50 коп. Если Вы хотели бы стать подписчиком нашего журнала в уже наступившем 1991 году, Вам необходимо перечислить 11 руб. 50 коп. на счет Всероссийского научного общества пульмонологов. Предлагаем воспользоваться заготовленным нами бланком. Просим четко указать свой адрес.

Редакция журнала «Пульмонология»

Министерство
связи Союза ССР

ф. 112

№ _____
(по реестру ф. 11)

№ _____
(по реестру ф. 10)

П
Р
И
Е
М

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

Наименование предприятия
связи, к-гербовая печать

Календ. шт.
места подачи

№ по
ф. 5

Сумма, вид услуги,
подпись оператора

ПОЧТОВЫЙ ПЕРЕВОД на 11 руб. 50 коп.

~~Одиннадцать рублей 50 копеек~~

К у д а Москва р/с 700250 в Первомайском отделении ПСБ
код банка 2831213 МФО 201172

К о м у Всероссийское научное общество пульмонологов

От кого _____

А д р е с _____

(почтовый индекс и подробный адрес)

(шифр и подпись)

Л И Н И Я О Т Р Е З А

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)

Л
И
Н
И
Я
О
Т
Р
Е
З
А

Министерство
связи Союза ССР

№ _____
(по реестру ф. 11)

ИЗВЕЩЕНИЕ

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

На 11 руб. 50 коп.

К у д а Москва р/с 700250
в Первомайском отделении ПСБ
код банка 2831213 МФО 201172

К о м у Всероссийское научное
общество пульмонологов

О Т _____

Д О _____

(куда явиться за получением и время)

Обведённое жирной чертой заполняется отправителем

выписано _____
(дата)

_____руб. _____коп.

ОПЛАТА

(подпись)

Наименование
предприятия

Дата

Номер

С у м м а

Расписка получателя

С у м м а

(рубли прописью, копейки цифрами)

Получил „ ————— “ ————— 19 г.
(дата)

(подпись)

Оплатил

(подпись оператора)

Отметки (о досылке, возвращении и причинах неоплаты)

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

ЛИНИЯ ОТРЕЗА

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

Для письменного сообщения

Заполняется получателем

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 паспорта заполняются только при получении переводов, адресованных "до востребования".

Оплатил

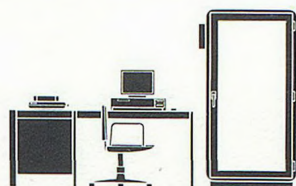
(дата)

(календ. шт.
места получ.)

(подпись)

ЛИНИЯ ОТРЕЗА

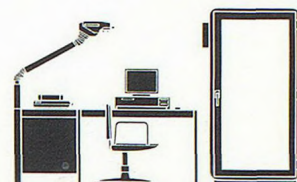
Серия МАСТЕРЛАБ



МЛ-Боди



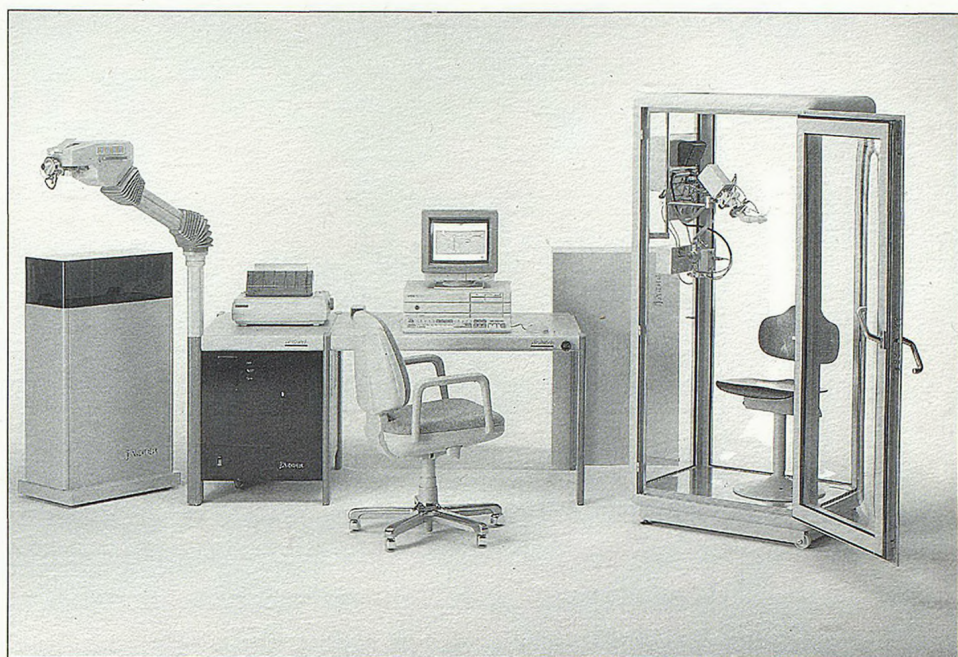
МЛ-Трансфер



МЛ-Боди+Трансфер

Система Мастерлаб

- ☐ Модульная структура, созданная с учетом продолжительной эксплуатации в будущем за счет возможности подсоединения все новых составных частей.
- ☐ Подвижный вариативный лабораторный стол, который легко приспособим к конфигурациям и размерам любых помещений.
- ☐ Застекленная измерительная кабина, выполненная из высококачественных материалов.
- ☐ Интегральное подвижное многофункциональное плечо с уплотненными кабелями и шлангами.
- ☐ Оптимальная гигиена. Все загрязненные части заменяемы без каких-либо особых усилий и дезинфицируются без проблем.



Мастерлаб Боди+Трансфер – это решение проблемы проведения бодиплетизмографии, диффузии и провокации с помощью одной системы.

Система измерения

- ☐ Точные, стабильные датчики, обеспечивающие верность измерений.
- ☐ Измерение воздушного потока с помощью пневмотахографа „ЕГЕР“.
- ☐ Измерение давления с помощью индуктивного датчика давления „ЕГЕР“.
- ☐ Анализатор СО. Принцип бесдысперсного инфракрасного анализа.
- ☐ Анализатор Не. Принцип теплопроводности.
- ☐ Автоматическая система калибровки CAL-Pack облегчает точные работы.

Программы измерения

- ☐ Спирометрия
- ☐ Поток-объем
- ☐ Бодиплетизмография
- ☐ Диффузия Single Breath.

Дополнительные программы на выбор покупателя по опциону:

- ☐ Сопротивление дыхательных путей Росс
- ☐ Эластичность легких
- ☐ Диффузия Steady State
- ☐ FRC, обратное дыхание
- ☐ P0.1 регулирование дыхания.

Организующие программы:

- ☐ Массив данных
- ☐ Архивирование данных
- ☐ Компьютерная сеть
- ☐ Генератор должных величин
- ☐ Генератор протоколов.

Компьютерная система

- ☐ С IBM совместимый PC (Процессор 386, 16 МГц, 4 МБ RAM).
- ☐ Система запуска MS-DOS поверхность пользования MS-Windows.
- ☐ Быстрота и простота в эксплуатации с помощью „мыши“.
- ☐ Высокоразрешающий минимально излучающий цветной монитор VGA.
- ☐ Цветной принтер-графопостроитель.
- ☐ Беспроблемное подсоединение к компьютерной сети.
- ☐ Обширные, практически нелимитированные функции массива данных.

МАСТЕРЛАБ фирмы „ЕГЕР“

В 60 странах мира применяют с успехом системы комплексной диагностики функции легких фирмы „Егер“ высококвалифицированные врачи и высококвалифицированные ученые. Почему?

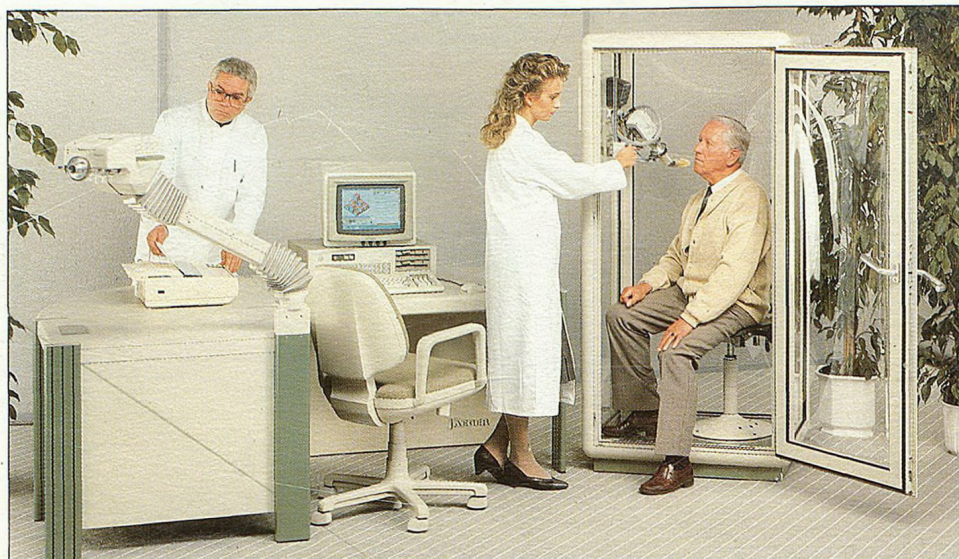
☐ Потому что это **точная и высокоэффективная** аппаратура.

☐ Потому что она пригодна для **многопланового использования**.

☐ Потому что она **проста в эксплуатации**.

☐ Потому что она оптимально **гигиенична**.

☐ И, наконец, потому что „Егер“ предлагает **неповторимый** в своем роде инструмент для медицинского обследования. Более 30 лет назад создали наши инженеры первый в мире бодиплетизмограф для клинического применения. С тех пор делается



все возможное для дальнейшей модернизации диагностического оборудования в области обследования функции легких на современном уровне.

Серия „Мастерлаб“, аппаратура высшего класса на фоне всех известных приборов по обследованию функции легких, является сегодня повсеместным диагно-

стическим инструментом и в клинической практике, и в области научных исследований.

„Мастерлаб-Комби“ – комплексная лабораторная система для всеохватного обследования функции легких. Система состоит из бодиплетизмографа „МЛ-Боди“ и диффузионного измерительного аппарата „МЛ-Трансфер“.

ЭОС-СПРИНТ фирмы „ЕГЕР“

Широкоплановый анализ функции легких, сердца, системы кровообращения и обмена веществ является основой надежной кардиореспираторной дифференциальной диагностики.

ЭОС-Спринт определяет вентиляционные параметры и газообмен легких, контролирует функцию сердца и уровень метаболических значений.

Области применения многоплановы:

☐ в **пульмонологии** – при анализе отклонений в процессе вентиляции легких и кардиоваскулярной дисфункции;

☐ в **кардиологии** – при обследовании под нагрузкой и при неинвазивном измерении ударного объема сердца;



☐ в **реанимации** – при контроле питания через элементарный обмен веществ;

☐ в **медицине профзаболеваний и реабилитационной практики** – в целях предупреждения заболеваний, при контрольных профобследованиях, а также про-

верках результативности терапевтических и реабилитационных мер;

☐ в **спортивной медицине** – при тесте на общее состояние спортивной готовности и оптимизации тренировочных программ в профессиональном спорте.