

19.08.81

ISSN 0869-0189

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## 2'91



2

1147083

1981





## Измерение сопротивления дыхательного потока с помощью аппарата Flowscreen фирмы „ЕГЕР“

Бронхо-респираторные заболевания относятся наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями к наиболее часто встречающимся сегодня среди взрослого населения недугам. Из-за неуклонно возрастающего загрязнения воздушной среды вредными веществами и аллергенами субстанциями все больше подвержены этого рода заболеваниям также дети и юношеская часть населения. С учетом этих процессов разработаны специальные кардио-респираторные системы диагностирования, ведущим поставщиком которых является наша фирма. **FLOWSCREEN** определяет спирометрические данные, величины потока-объема и максимально-возможной вентиляции.

Таким образом анализируются простейшими способами, быстро и надежно те или иные функциональные отклонения в области органов дыхания. В своих исследованиях Вы имеете возможность опираться согласно Вашим целям на эффективную программу интерпретации. Особенно важным является сегодня с точки зрения специалистов

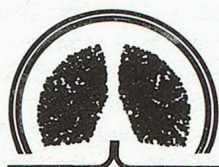


изменения (вспомогательные) в опоре на анализ (аппарат) предлагается к использованию, на основании чего процедура будет каких-либо со стороны, но важно при этом здоровья людей.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

# ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



**2'91**

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



X/10

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В. Н. (Рязань), ИВАНЮТА О. М. (Киев), КИРИЛЛОВ М. М. (Саратов),  
КОРКИНА Л. Г. (Москва), ЛУЦЕНКО М. Т. (Благовещенск), МАВРАЕВ Д. Э. (Махачка-  
ла), НЕСТЕРОВСКИЙ Я. И. (Челябинск), НОРЕЙКО Р. (Каунас), ПУТОВ Н. В. (Ленин-  
град), РОМАНОВА Л. К. (Москва), СЕДОВ К. Р. (Красноярск), СИДОРОВА Л. Д.  
(Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С. А. (Ленинград), СУЛЕЙМАНОВ С. (Чита), СУХАНО-  
ВА Г. И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г. В. (Барнаул), ХАДАРЦЕВ А. А. (Тула),  
ШНИПАС П. А. (Каунас), ШУЛУТКО М. Л. (Свердловск), ЯННУС Л. Э. (Таллинн)

СПОНСОРЫ ЖУРНАЛА — ВСЕСОЮЗНЫЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИКИ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ  
«АЭРОЗОЛЬ»,  
ФИРМА «ERICH JAEGER» (ФРГ)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61,  
НИИ пульмонологии МЗ РСФСР, редакция журнала «Пульмонология».  
Тел. 465-83-24

Зав. редакцией С. В. ТКАЧЕНКО

34  
с-120

Госуд. Центр. Медицинская  
Библиотека  
Министерства Здравоохранения СССР

1744683

168



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Обращение спонсора журнала фирмы «Эрих Егер» к читателям

5

Приймак А. А., Шестерина М. В. Туберкулез и неспецифические заболевания легких . . . . .

7

### Оригинальные исследования

Левашев Ю. Н., Яблонский П. К., Черный С. М., Орлов С. В., Шафировский Б. Б., Кузнецов И. М., Довнар Т. Е., Нефедов А. В., Вишнякова Л. А., Картавова В. А., Кузнецова В. К., Бобков А. Г., Фунлоэр И. С. Успешная одномоментная аллотрансплантация грудного отдела трахеи у больной с идиопатическим фиброзирующим медиастинитом и резким стенозом трахеи . . . . .  
Каганов С. Ю., Розина Н. Н., Керимов М. Б. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей . . . . .  
Ивашкин В. Т., Синопальников А. И., Клочков О. И. Бронхиальная астма и инфаркт миокарда: клинико-патогенетические сопоставления . . . . .  
Дидковский Н. А., Трескунов В. К., Захаржевская Т. В., Евсеев Н. Г., Решетова Н. В., Шмелева Т. К. Диагностика и лечение аспириновой бронхиальной астмы . . . . .

14

20

25

30

### Лекции

Шмелев Е. И. Экстракорпоральные методы лечения в пульмонологии . . . . .  
Линдруус Х. Применение высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций при лечении астмы . . . . .

34

38

### Заметки из практики

Даниляк И. Г., Овчинников А. А., Романова Л. К., Младковская Т. Б., Гуляева Ф. Е., Воробьев А. А. Случай бронхоальвеолярного рака легких . . . . .  
Шукурова Р. А., Коган Е. А., Секамова С. М. Бронхоальвеолярный рак на фоне идиопатического фиброзирующего альвеолита в стадии «сотового» легкого . . . . .

41

44

### Обзоры

Татарский А. Р., Алиева К. М. Тромбоциты. Физиологическая активность. Роль в патогенезе бронхиальной астмы . . . . .

48

### Юбилейные даты

К 60-летию со дня рождения профессора Г. В. Трубникова . . . . .

55

### Хроника. Информация

Протокол заседания пульмонологической секции МГНОТ от 19 марта 1991 г. . . . .

58

Об учреждении хозрасчетных курсов по пульмонологии Гембицкая Т. Е., Баранов В. С. Информация о работе IV Североамериканской конференции по муковисцидозу . . . . .

58

59

### Новое о лекарственных препаратах

63

### Address of the Journal's sponsor "ERICH JAEGER" GMBH to the readers

Prijmak A. A., Shesterina M. V. Tuberculosis and nonspecific lung diseases

### Original Studies

Levashev Yu. N., Jablonsky P. K., Tcherny S. M., Orlov S. V., Shafirovsky B. B., Kuznetsov I. M., Dohnar T. Ye., Nefyodov A. V., Vishnyakova L. A., Kartavova V. A., Kuznetsova V. K., Bobkov A. G., Funloer I. S. Successful one-step transplantation of the thoracic part of the trachea in a patient with idiopathic fibrosing mediastinitis and a marked tracheal stenosis . . . . .  
Kaganov S. Yu., Rosinova N. N., Kerimov M. B. Clinical varieties of Kartagener's syndrome in children . . . . .  
Ivashkin V. T., Synopalnikov A. I., Klotchkov O. I. Bronchial asthma and myocardial infarction: clinical and pathogenetic correlations . . . . .  
Didkovsky N. A., Treskunov V. K., Zacharzhevskaya T. V., Yevseyev N. G., Reshetova N. V., Shmelyova T. K. Diagnosis and treatment of aspirin asthma . . . . .

### Lectures

Shmelyov Ye. I. Extracorporeal methods of treatment in pulmonology . . . . .  
Lindruus H. High doses of inhaled steroids in the treatment of bronchial asthma . . . . .

### Clinical Notes

Danilyak I. G., Ovtchinnikov A. A., Romanova L. K., Mladkovskaya T. B., Gulyayeva F. E., Vorobyev A. A. A case of bronchoalveolar lung carcinoma . . . . .  
Shukurova R. A., Kogan Ye. A., Sekamova S. M. Bronchoalveolar carcinoma associated with idiopathic fibrosing alveolitis in the stage of "honeycomb" lung . . . . .

### Review of Literature

Tatarsky A. R., Alieva K. M. The plateletes: physiological activity. Their pathogenetic role in bronchial asthma . . . . .

### Anniversaries

60-year anniversary of Professor G. V. Trubnikov

### Current events. Information.

The protocol of the conference of the pulmonology section of Moscow Scientific Therapeutic Society on 19th March, 1991 . . . . .  
The organisation of self-budgeting courses of pulmonology . . . . .  
Gembitskaya T. Ye., Baranov V. S. Information on the proceedings of the 4 North American conference on cystic fibrosis . . . . .  
New Data on Pharmacological Products . . . . .



РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА  
СЕРДЕЧНО БЛАГОДАРИТ А/О «ОРИОН ФАРМАЦЕВТИКА» (ФИНЛЯНДИЯ)  
ЗА ПОМОЩЬ, ОКАЗАННУЮ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ЖУРНАЛА К ВЫПУСКУ

---

#### НА ОБЛОЖКЕ:

Андрей Рублев. ТРОИЦА. 1422—1427 гг.

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» соотнесена с ее живописно-стилистическими свойствами. Среди них важнейшее значение имеет цвет. Живопись Рублева отличается особой чистотой цвета, благородство тональных переходов, умение придать колориту светоносность сияния.

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

Наталья Панфилова



## ОБРАЩЕНИЕ СПОНСОРА ЖУРНАЛА ФИРМЫ «ЭРИХ ЕГЕР» К ЧИТАТЕЛЯМ

*Уважаемый профессор Чучалин,  
уважаемые члены общества пульмонологов и читатели журнала  
«Пульмонология»!*

Германская фирма «Егер», специализирующаяся на выпуске новейшей кардиореспираторной медицинской аппаратуры, предназначенной для функциональной диагностики, с большим удовлетворением готова сотрудничать с советским Обществом пульмонологов.

Мы хотели бы высказать нашу личную благодарность инициатору новой организации профессору Чучалину, который с большой энергичностью и последовательностью добился реализации важного дела объединения советских пульмонологов в профессиональный союз.

Мы воспринимаем новый журнал «Пульмонология» как важный инструмент, дающий советским пульмонологам больше возможности получать в короткие сроки достаточно подробную информацию о новых достижениях в области производства аппаратуры для кардиореспираторной функциональной диагностики. Данное периодическое издание может сыграть большую роль в процессе обмена опытом исследований и обогащения практики конкретных пульмонологических методик, а также обеспечить широкий доступ к информации о состоянии современной пульмонологии и результатах реализации актуальных узкоспециальных научно-исследовательских программ в целях совершенствования профессионального уровня врачей.

Мы рассматриваем появление данного профессионального издания как знак позитивного развития новых взаимосвязей между Востоком и Западом и надеемся увидеть в будущем на его страницах интенсивный взаимообмен научной информацией в области теоретических, клинических и социальных исследований.

Предприниматели фирмы «Егер» имеют уже на протяжении десятилетий регулярный взаимовыгодный контакт с потребителями в СССР. Сегодня открываются новые перспективы в совершенствовании обслуживания наших потребителей, в том числе в обеспечении их новейшей информацией. В настоящее время мы нацелены на создание в ближайшие годы еще более мобильной, открывающей широкие возможности системы поставок и сервиса.

Заболевания органов дыхания, возросшие в последние два года почти вдвое, становятся все более серьезной проблемой международного здравоохранения. Регион Советского Союза не является в этом отношении исключением. Для предотвращения необратимых негативных процессов в дыхательной системе важна своевременная диагностика начинающегося заболевания, а также эффективная терапия определенной направленности.

Наша цель — стать надежным партнером всякому высокопрофессиональному медицинскому работнику. Каждый сотрудник нашего торгового дома проникнут желанием беспрепятственно снабжать потребителей медицинской техникой, максимально обеспечивающей все условия для оптимального обслуживания пациентов.

Фирма «Егер» на протяжении уже многих лет является ведущим поставщиком медицинской аппаратуры в области функциональной легочной диагностики. Не в последнюю очередь это результат оптимальной точности и высокого качества наших приборов, многократно подтвержденных систематическим тестированием, а также самой жизненной практикой (многие из уважаемых читателей тоже могут это подтвердить) и каждым вновь поступающим на рынок новым прибором фирмы «Егер», среди которых мы хотим назвать серии Test, Screen и Masterlab. Развитие многолетнего интенсивного сотрудничества с известными учеными и специалистами в области медицины в различных университетах и клиниках, последовательное внедрение современных технологических образцов аппаратуры для функционального контроля, создание новых собственных научных систем и практическая их реализация в виде готовых продуктов, как и постоянная концентрация на решении проблем кардиореспираторной диагностики — все это позволяет говорить о значимости наших достижений в международном масштабе.



Советским пульмонологам и кардиологам предлагается комплекс медицинской аппаратуры, такой как прибор Пневмоскоп, предназначенный для медленной и форсированной спирометрии, измерения кривой поток—объем и анализа сопротивления дыхательных путей; высокочувствительные системы серии Masterlab для бодиплетизмографии и измерения диффузии, обладающие высокой степенью многовариантности в случае необходимости оперативной перестройки аппарата для определенных диагностических целей; система EOS-Sprint, которая обеспечивает благодаря современным тренажерам (велозерометр, беговая дорожка) многоплановые обследования кардиореспираторной системы под нагрузкой.

Внедрение новейших технологических образцов аппаратуры, как и ее развитие и поставка соответствуют высоким требованиям, которые предъявляются сегодня к современным электронным системам обследования. Мы решили проблемы полного охвата необходимых величин измерения, процесса подготовки к обследованию, оценки выходных данных и графического их отражения. Системы занесения данных в электронную память и их архивирования обеспечивают неограниченное во времени использование полученных графических данных и параметров. Перенос показателей в сетевой блок не связан с большими изменениями способа эксплуатации. Обстоятельно подготовленная документация на русском языке и возможность эксплуатации основных систем советскими специалистами доказывают нашу ориентацию на выполнение запросов потребителей Советского Союза.

Наша фирма обеспечивает с помощью своих специальных служб высокий уровень информирования клиентов, обучения их способам эксплуатации, устранения всех возникающих проблем. Подробные данные о нашей предпринимательской деятельности и истории роста вы можете получить у наших представителей.

Хотелось бы в этот ответственный период кардинального переустройства Вашей страны также обратить Ваше внимание на то, что мы стремимся по возможности широко содействовать укреплению здоровья населения и улучшению качества его медицинского обслуживания, в особенности в области кардиореспираторной функциональной диагностики. Один из способов достижения этой цели мы видим в периодической публикации на страницах данного журнала информации о наших новшествах в области науки и производства. Мы с удовольствием предоставим Вам при желании возможность конкретно опробовать наши системы измерений и всегда рады непосредственному контакту с Вами.

Дальнейшее расширение сети наших торговых и сервисных организаций требует, как и параллельный рост Вашего экономического потенциала, некоторого времени, но мы уверены, что на этом пути нас ожидают взаимовыгодные результаты. На предстоящих выставках и конгрессах в Вашей стране у нас появятся новые возможности лучше узнать друг друга в будущем. Мы ждем Ваших вопросов и пожеланий и гарантируем Вам самый высокий уровень обслуживания!

Российскому обществу пульмонологов мы желаем успешного будущего и надеемся на совместное сотрудничество!

С искренними поздравлениями.

*Герман Ройсс, президент фирмы*

*Рюдигер Айхлер, директор по сбыту, маркетингу, исследовательским работам и развитию производства*

---



*А. А. Приймак, М. В. Шестерина*

## ТУБЕРКУЛЕЗ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Московский НИИ туберкулеза Минздрава РСФСР

За последние 10 лет (1979—1989 гг.) заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации снизилась на 21 %, болезненность — на 25,9 %, смертность — на 35,3 %. Однако темпы снижения этих показателей в настоящее время резко замедлились, что обусловлено рядом причин медицинского и социального характера. По сравнению с общим положением по туберкулезу в СССР Российская Федерация занимает среднее место; туберкулез, по заключению отечественных и зарубежных специалистов, остается глобальной проблемой. Он не ликвидирован ни в одной стране.

Учитывая тот факт, что эпидемиологические показатели в Советском Союзе в целом пока мало удовлетворительны, вопрос о полной интеграции фтизиатрии и пульмонологии преждевременен.

В то же время у фтизиатрии и пульмонологии много общих задач: каждый фтизиатр должен уметь поставить диагноз легочной патологии — не только туберкулеза, но и других заболеваний легких, а наличие сопутствующих туберкулезу болезней, прежде всего легочных, требует от фтизиатра умения лечить эти процессы.

На 73 территориях РСФСР заболеваемость неспецифическими воспалительными болезнями органов дыхания, преимущественно острыми (72,3 %), колеблется от 545,6 на 100 000 жителей в 1988 г. до 591,8 в 1989 г. с большим «разбросом» по областям. Обращает на себя внимание тот факт, что частота неспецифических заболеваний легких почти в 2,5 раза выше в городах, чем в сельской местности. По-видимому, это следует объяснить недостаточным уровнем диагностики на селе, что в свою очередь свидетельствует об относительности приведенных выше показателей. В то же время очевидно одно — чем выше на территории заболеваемость неспецифическими воспалительными болезнями органов дыхания, тем выше и показатели заболеваемости туберкулезом.

Сложность дифференциальной диагностики легочных процессов, полиморфизм туберкулеза и

современный его патоморфоз создают немалые трудности и в работе пульмонолога.

В Московском НИИ туберкулеза в течение ряда лет функционирует консультационный диагностический центр, основной задачей которого является определение характера патологии в легких и средостении у больных, направляемых на консультацию из Москвы и других городов и областей Российской Федерации, а также из других регионов Союза. Располагая достаточным современным оборудованием, возможностью экспресс-диагностики, мы можем справиться с этой задачей в короткие сроки.

Показательно, что если в консультационном отделении направительный диагноз изменяется при консультации в среднем у 45 % больных, то в диагностическом центре обследование приводит к изменению направительного диагноза у 72 %. Так, у 78 % наших пациентов был изменен диагноз туберкулеза (или оценка его активности), у 56,7 % — бронхолегочного рака, у 74,7 % — острой или хронической пневмонии. Столь высокий процент расхождений объясняется особой сложностью определения диагноза у пациентов, направляемых в Центр.

Очень близко соприкасаются интересы фтизиатрии и пульмонологии при лечении больных сочетанными процессами — туберкулез и другие заболевания, в том числе бронхолегочные, частота которых растет.

Сочетанные процессы оказывают взаимное отрицательное влияние, что объясняется, главным образом, усугублением нарушений гомеостаза: к уже имеющимся изменениям, обусловленным одним процессом, добавляются новые, обусловленные другим. Особенно велико взаимное отрицательное влияние при полипатологии.

Лечение больных сочетанными заболеваниями представляет немалые трудности. Нередко оказывается невозможной реализация разработанных схем лечения из-за нарушения фармакокинетики и фармакодинамики используемых препаратов, не-



обходимости назначения большего количества медикаментов, что затрудняет их переносимость, а кроме того, при недостаточных (пока) знаниях их совместного действия нельзя исключить взаимную интерференцию, взаимоисключение.

Наиболее эффективными следует признать совместный (фтизиатрами и терапевтами) метод ведения пациентов, осуществляемый в условиях диспансеризации при индивидуализации лечения больных. Это всегда приводит к уменьшению объема медикаментозных средств. Мы полагаем, что при лечении и диспансерном обслуживании больных активным туберкулезом, сочетающимся с другими заболеваниями, ведущая роль принадлежит фтизиатру. Однако возможна по этому вопросу интеграция с пульмонологами. Особенно необходима интеграция для наблюдения за лицами, уже вылечившимися от туберкулеза, но имеющими остаточные посттуберкулезные изменения в легких.

Разрабатываемые фтизиатрами методики лечения больных сочетанными процессами могут быть использованы в пульмонологии, так же как наработки пульмонологов учитываются фтизиатрами. Так, для оценки роли кининовой системы крови в развитии деструктивных пневмоний в Институте изучены ее компоненты у 80 больных с сочетанными процессами (активный туберкулез и пневмония) и у 42 больных пневмониями с посттуберкулезными изменениями в легких. Комплекс использованных методов позволил оценить как интенсивность кининогенеза, так и степень регуляции этих процессов. Проведенные исследования показали, что при деструктивных пневмониях и, особенно, при сочетании пневмонии и туберкулеза выражена гиперактивация кининовой системы. Установлено, что при наличии фоновых хронических заболеваний системы кровообращения и пищеварения у больных с сочетаниями хронических болезней органов дыхания и туберкулеза также наблюдается несбалансированная активация кининовой системы крови. Эти данные указывали на целесообразность включения антикининовых препаратов в комплексную терапию таких больных. На первом этапе лечения им назначали специфические и неспецифические ингибиторы протеолиза (гордокс или контрикал и эписиоаминокапроновая кислота). Антикалликреиновое действие препаратов способствовало снижению интоксикации и предотвращало дальнейший распад легочной ткани. На следующем этапе лечения применяли пармидин, который обладает прямым антикининовым действием, уменьшает проницаемость сосудов, уменьшает бронхоконстрикторный и спазмогенный эффекты брадикинина.

Современный масштаб исследований в области циклических нуклеотидов приводит к быстрому накоплению новых фактов. При исследовании циклических нуклеотидов у 200 больных туберкулезом и хроническими болезнями органов дыхания наибольшие разнонаправленные измене-

ния этих показателей выявлены при хронических заболеваниях органов дыхания обструктивного характера и фоновых заболеваниях органов кровообращения и пищеварения (помимо туберкулеза). Для стимуляции синтеза и нормализации показателей циклических нуклеотидов, повышения устойчивости тканей к гипоксии, купирования бронхообструктивных нарушений мы использовали препараты, оказывающие действие на циклические нуклеотиды: этимизол, рибоксин, метацин, лекарственные формы теофиллинового ряда, нитраты пролонгированного действия. При сочетании у больных туберкулезом обструктивных заболеваний с ишемической болезнью сердца и болезнями печени наиболее эффективным оказалось применение рибоксина. Метацин — препарат с двойным действием, оказывающий бронхорасширяющий эффект и снимающий спазмы гладкой мускулатуры желудка и кишечника, использовался при сочетаниях хронических болезней органов дыхания с гастритами и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Применение нитратов пролонгированного действия было оптимальным при сочетании хронических болезней органов дыхания и тяжелых форм ишемической болезни сердца. Сочетанная патология в виде обструктивных хронических заболеваний органов дыхания и гипертонической болезни исключала применение препаратов раувольфии из-за их отрицательного действия на бронхи. Использовались различные лекарственные формы эуфиллина и теофиллина. Этимизол назначался больным туберкулезом и хроническими болезнями органов дыхания при отсутствии других фоновых хронических заболеваний. Используемые схемы лечения способствовали более быстрому исчезновению бронхообструктивных явлений.

Проведенные в Институте исследования и накопленный клинический опыт позволили доказать необходимость использования в комплексном лечении больных туберкулезом легких средств неспецифического патогенетического воздействия, обладающих широким спектром действия, какими являются антиоксиданты. Экспериментальными, лабораторными и клиническими исследованиями был доказан поливалентный механизм их действия: противовоспалительный, антифибротический, антигипоксический и антитоксический.

Эти данные явились обоснованием для дифференцированного использования антиоксидантов, регулирующих фундаментальные механизмы развития патологических процессов. Была установлена необходимость применения сочетаний антиоксидантов различного механизма действия и антиоксидантов с препаратами гиалуронидазного действия. Доказано также, что одновременное применение двух антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферола и тиосульфата натрия) в сочетании с двумя противотуберкулезными препаратами, вместо общепринятых трех, позволяет уменьшить лекарственную нагрузку и повысить эффективность лечения за





# Sumamed®

azithromycin

"ПЛИВА" Югославия, г. Загреб  
 ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В СССР  
 г. Москва, Ломоносовский  
 проспект,  
 38 пом. 3 тел. 143-03-94

Cable Pliva Zagreb  
 Phone (041) 571-666, 575-666  
 Telex 21-246, 21-305  
 in reply please quote  
 our reference

Относится к новому классу азалидов II генерации макролидов. В отличие от эритромицина активен не только в отношении грамположительных, но и грамотрицательных микроорганизмов. Обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью. При приеме азитромицин быстро проникает в ткани, создает высокие концентрации в месте инфекции, обладает длительным периодом полужизни, что позволяет сократить курс лечения в 2-3 раза по сравнению с другими макролидами.

## ПОКАЗАНИЯ

- инфекции верхних дыхательных путей (ангина, синусит, средний отит), скарлатина;
- инфекции нижних дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит);
- инфекции кожи и подкожной клетчатки (рожа, пиодермия, вторично инфицированные дерматозы);
- урогенитальные инфекции (гонорейный и негонорейный, включая хламидийный, уретрит и цервицит)

## ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

пероральный. Сумамед следует принимать за 1 час до еды или через 1 час после еды.

## ДОЗЫ (для взрослых)

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и подкожной клетчатки:  
в 1-й день - 500 мг (2 капсулы по 250 мг или 1 таблетка по 500 мг) 1 раз в сутки;  
с 2 по 5 день - 250 мг в сутки;
- урогенитальные инфекции - 1 г (2 таблетки по 500 мг или 4 капсулы по 250 мг) однократно.

## ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Сумамед редко вызывает побочные реакции. В большинстве случаев они слабо выражены и не требуют отмены препарата. Возможны осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в желудке, диарея и др.). Кожные высыпания возникают редко. Возможно транзитное повышение активности печеночных ферментов.

## ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы по 250 мг (упаковка содержит 6 таблеток), таблетки по 500 мг (в упаковке 3 таблетки).

# СУМАМЕД (азитромицин)



счет усиления бактерицидного эффекта и улучшения переносимости лечения.

Нами проведено всестороннее изучение местной бронхолегочной защиты у больных туберкулезом, исследование бронхоальвеолярной жидкости. Доказаны значительные изменения в составе бронхоальвеолярной жидкости при туберкулезе, которые заметно усугублялись при присоединении бронхита, особенно гнойного: ухудшались показатели цитограммы бронхоальвеолярной лаважной жидкости, снижалась функциональная активность альвеолярных макрофагов, уменьшалось содержание лизоцима,  $\alpha$ -интерферона, изменялся уровень иммуноглобулинов трех классов (А, G, М), повышалась активность протеаз с одновременным снижением активности их кислотостабильных ингибиторов. Эти данные диктовали необходимость назначения таким больным иммунокорректоров, обладающих различными свойствами, а также ингибиторов протеаз. Препараты вводили как перорально, так и эндобронхиально.

Сохраняющаяся длительность лечения хронических бронхитов побудила нас к дальнейшим поискам путей интенсификации лечения. Мы учитывали актуальность для фтизиопульмонологии проблемы повышения эффективности лечения не только больных туберкулезом, сочетающимся с неспецифическими бронхитами, но и больных с хроническими бронхитами и пневмонией. Была разработана лазерная эндобронхиальная терапия с применением оптических квантовых генераторов (лазеров) с присущим им стимулирующим эффектом.

Вместе с техническими соисполнителями нами сконструирована оригинальная модель лазерного эндоскопа, основанная на соединении отечественной установки «Скальпель-3», созданной на базе углекислотного лазера, и ригидного бронхоскопа типа Фриделя.

Проведен эксперимент на собаках по отработке режима работы лазера и показаний для включения эндобронхиальной лазерной терапии; *in vitro* доказан ингибирующий эффект воздействия  $\text{CO}_2$ -лазера на микобактерии туберкулеза и условно-патогенные микроорганизмы.

При проведении эксперимента по лечению гнойного эндобронхита выработан оптимальный режим работы лазера. Доказано, что для этой цели оптимальна плотность мощности в зоне воздействия равная  $3,6 \text{ Вт/см}^3$ , что достигалось с помощью расфокусирования луча.

Данные эксперимента дали нам возможность убедиться, что достаточно проводить один сеанс облучения в неделю. Было установлено, что показанием для эндобронхиального использования расфокусированного луча  $\text{CO}_2$ -лазера являются гнойные эндобронхиты, сопутствующие туберкулезу или являющиеся одним из клинических симптомов различных хронических неспецифических заболеваний легких.

Эндобронхиальное применение  $\text{CO}_2$ -лазера воз-

можно только с ригидным бронхоскопом, поэтому бронхоскопия проводилась под наркозом с использованием жестких трубок, которые при необходимости дополнялись фибробронхоскопом.

После визуальной оценки состояния бронхов и необходимых диагностических манипуляций (биопсия, проведение бронхоальвеолярного лаважа) приступали к санации бронхов.

Непосредственно перед облучением слизистой оболочки удалялся гнойный секрет или аспирацией, или выпариванием лазером.

Слизистая оболочка бронхов облучалась циркулярно в пределах доступности. Для лечения диффузного двустороннего эндобронхита в среднем требовалось от 80 до 120 с. При эндоскопической констатации излечения гнойного эндобронхита облучение прекращали.

Эндобронхиальная лазерная терапия проводилась в сочетании с другими, традиционными методами лечения этой патологии, которые назначенные самостоятельно не дали у наших больных заметного эффекта. Сохранение клинических симптомов и результаты бронхоскопии, свидетельствующие о сохранении гнойного эндобронхита, примерно у половины больных являлись показаниями для добавления облучения лазером в комплекс лечебных мероприятий. У остальных пациентов, лечившихся длительно до поступления в Институт, лазерная фототерапия начата после 1-го бронхоскопического обследования, выявившего гнойный эндобронхит.

Для излечения гнойного эндобронхита большинству больных требовалось от 1 до 3 бронхоскопий, что занимало 1—3 недели.

Излечение подтверждалось, помимо визуальной оценки, цитологическим исследованием материала, полученного при браш-биопсии и лаваже.

Мы убедились, что предварительная терапия в определенной степени ускоряет эффект лазерной фототерапии. Однако общий срок лечения гнойного эндобронхита в этих случаях удваивался. Это обстоятельство, а также положительное влияние фототерапии расфокусированным лучом лазера на течение основного заболевания (туберкулез или хронические неспецифические заболевания легких) позволило рекомендовать ее для лечения гнойного эндобронхита у этих больных.

Для лечения катарального или острого гнойного эндобронхита разработан эффективный режим эндобронхиального облучения низкоэнергетическим гелий-неоновым лазером.

Эффективна также предложенная методика эндобронхиальной реканализации фиброзных стенозов трахеи и бронхов неодиимовым АИГ-лазером с последующим проведением лечения по ограничению рестенозирования введением эндобронхиально 7,5 % раствора тиосульфата натрия в сочетании с эндобронхиальным облучением слизистой оболочки участка, подвергшегося коагуляции, излучением низкоэнергетического гелий-неонового лазера.



Применение разработанного способа позволяет в 1,5—2 раза расширить стенозированные просветы дыхательных путей и предупредить формирование повторного стеноза.

Успехи специфической антибактериальной терапии привели к значительному увеличению продолжительности жизни больных туберкулезом легких с осложнениями и сопутствующими заболеваниями.

Частыми осложнениями туберкулеза легких являются хроническое легочное сердце и дыхательная недостаточность. И та, и другая патология нередки и при других заболеваниях легких.

Особая роль в патогенезе дыхательной недостаточности принадлежит прогрессирующей слабости дыхательной мускулатуры и, прежде всего, диафрагмы, а также дисфункции диафрагмального нервно-мышечного комплекса. В Институте получило широкое развитие направление респираторной физиотерапии, в том числе биоуправляемая электростимуляция дыхания как способ борьбы с этим недугом. Разработан в эксперименте и с эффектом применен в клинике способ измерения систолического давления в легочной артерии при ЭхоКГ и ДЭхоКГ, что позволяет диагностировать хроническое легочное сердце на доклиническом этапе; разработан принципиально новый способ лечения легочной гипертензии с помощью антигипоксанта оксипутирата натрия.

Несмотря на значительные успехи этиопатогенетической терапии туберкулеза, во фтизиопульмонологии сохраняется значение хирургии. Фтизиохирурги вносят существенный вклад в дело оздоровления больных туберкулезом. Разработанные и применяемые в Институте методы пред- и послеоперационного ведения больных (экстракорпоральная гемосорбция, УФО, внутрилегочное и

внутрикавернозное введение препаратов и др.) дали возможность расширить показания к операции, уменьшить их объем и снизить послеоперационные осложнения. Широкое использование прецизионного удаления патологических образований в легких обеспечивает максимальную сохранность легочной ткани. На примере работы фтизиохирургов хорошо прослеживается интеграция фтизиатрии и пульмонологии, т. к. большинство применяемых во фтизиохирургии методик с успехом используются при операциях по поводу доброкачественных и злокачественных опухолей, абсцессов и другой патологии.

## В ы в о д ы

1. Первоначальный диагноз легочной патологии нередко (в 72 % случаев, по нашим данным) изменяется при дальнейшем обследовании больного, что свидетельствует о трудности дифференциальной диагностики и необходимости дальнейших изысканий по решению этого вопроса.

2. Большая частота сопутствующих туберкулезу легких заболеваний, в том числе и хронических воспалительных бронхолегочных процессов, требует общих научных и практических усилий фтизиатров и пульмонологов по определению глубоких механизмов нарушений гомеостаза в этих случаях и определения методов их коррекции.

3. Разработки пульмонологов и фтизиатров по патогенезу и терапии легочной патологии дополняют друг друга: результаты исследований пульмонологов учитываются фтизиатрами, а рекомендации фтизиатров используются или могут быть использованы пульмонологами.

Поступила 26.01.91 г.



# РЕТАФИЛ

Для лечения бронхиальной астмы и других  
обструктивных легочных заболеваний



Ретафил относится к препаратам теofilлина пролонгированного действия. Однократный прием теofilлина у взрослых в дозе 300–600 мг и у детей 100–200 мг перед сном обеспечивает максимальный бронхорасширяющий эффект и предупреждает ночные и утренние приступы бронхиальной астмы.

Продолжительный эффект действия Ретафила достигается благодаря специальной лекарственной форме препарата, позволяющей поддерживать оптимальную концентрацию теofilлина в крови, что вызывает не только бронходилатацию, но и снижение давления в легочной артерии.

Реакция больных на теofilлин индивидуальна, конечная дозировка для поддерживающего лечения должна подбираться в зависимости от уровня концентрации препарата в сыворотке крови.

У больных с тяжелыми заболеваниями сердца и печени, с вирусными инфекциями или у больных преклонного возраста может потребоваться уменьшение поддерживающей дозы, занятым курильщикам, наоборот, следует увеличивать поддерживающую дозу.

Оптимальное время вечернего приема препарата 20 часов, предпочтительно вместе с ужином.

Ретафил выпускается в виде депотаблеток, содержащих 200 или 300 мг теofilлина.

Ретафил зарегистрирован в СССР под номером П-8-242 № 01448.

Выпускает А/О Орион-юхтюмя, ОРИОН ФАРМАЦЕВТИКА, Финляндия.

Представительство в Москве  
ул. Мытная, 1, пом. 21  
117049 Москва

ORION



# БЕКЛОМЕТ

Беклометазон дипропионат,  
аэрозоль для ингаляций



Препарат Бекломет в виде аэрозоля обладает мощным местным противовоспалительным действием. Применяется для лечения бронхиальной астмы. Терапевтическое действие Бекломета проявляется только через несколько дней после начала терапии, поэтому препарат предназначается для длительного регулярного применения, его не следует использовать для купирования острых астматических приступов. Больные, получавшие ранее системную кортикостероидную терапию, должны ее продолжать в течение одной недели после начала применения Бекломета.

## Дозировка:

Обычно применяемая дозировка беклометазона при лечении астмы составляет 400 мкг в день. Однако, результаты последних исследований указывают на то, что при увеличении дозы до 1000–1500 мкг в день возможно достижение значительно более высокого уровня равновесия в течении заболевания, в особенности у больных, страдающих тяжелыми формами астмы.

## Противопоказания:

Не существует специфических противопоказаний к применению Бекломета, следует, однако, проявлять особую осторожность при его назначении больным туберкулезом и в первом триместре беременности.

## Побочные явления:

Обычно не отмечаются. В некоторых случаях при приеме Бекломета в дозе выше 1500 мкг в день может наблюдаться незначительное подавление функции надпочечников.

## Формы выпуска:

Бекломет 50 мкг/дозу  
Бекломет 250 мкг/дозу

Аэрозольные балончики содержат 200 одноразовых доз для ингаляции.

Препарат зарегистрирован в СССР под номером П-8-242 № 00792.

Выпускает А/О Орион-фюхтюмя, ОРИОН ФАРМАЦЕВТИКА, Финляндия.

Представительство в Москве  
ул. Мытная, 1, пом. 21  
117049 Москва

**ORION**



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.27-002.17-021.3-06:616.231-007.271-089.813-089.168.2

*Ю. Н. Левашев, П. К. Яблонский, С. М. Черный, С. В. Орлов,  
Б. Б. Шафировский, И. М. Кузнецов, Т. Е. Довнар, А. В. Нефедов,  
Л. А. Вишнякова, В. А. Картавова, В. К. Кузнецова, А. Г. Бобков,  
И. С. Фунлоэр*

## **УСПЕШНАЯ ОДНОМОМЕНТНАЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ТРАХЕИ У БОЛЬНОЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ МЕДИАСТИНИТОМ И РЕЗКИМ СТЕНОЗОМ ТРАХЕИ**

ВНИИ пульмонологии МЗ СССР (директор — член-корр. АМН СССР профессор  
Н. В. Путов)

Проблема аллотрансплантации трахеи существует давно, она достаточно хорошо разработана в эксперименте, но, к сожалению, в клинике до настоящего времени редко удавалось добиться положительных результатов. Резекция трахеи (до 12 колец) и ее бифуркации оказалась выполнима у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями трахеи и бронхов [1, 2, 3, 11]. Однако в тех случаях, где наложить трахеобронхиальный анастомоз не представляется возможным, в частности при выраженных рубцовых изменениях трахеи или окружающей клетчатки, единственным способом спасти жизнь пациента является ее аллотрансплантация. Первая и единственная успешная аллотрансплантация 10 колец грудного отдела трахеи в два этапа была предпринята К. G. Rose et al. в 1978 году мужчине 21 года, страдавшему рубцовым стенозом трахеи [20]. В то же время случаи, когда трансплантация трахеи является последним шансом сохранить больному жизнь, нередки. Иллюстрацией тому служит наше наблюдение.

Больная З., 24 лет, госпитализирована во ВНИИП 11.11.90 г. с клиникой декомпенсированного стеноза грудного отдела трахеи, дыхательной недостаточности III степени. Из анамнеза известно, что первые признаки заболевания появились в июле 1988 г. в виде продуктивного кашля, затрудненного дыхания и приступов удушья, возникающих преимущественно в горизонтальном положении. При фиброbronхоскопии, выполненной в стационаре г. Тарту, выявлен стеноз неясного генеза всего грудного отдела трахеи. Дифференциальный диагноз проводился между загрудинным зобом и опухолью трахеи. В связи с ухудшением состояния в этой же больнице ей была выполнена стернотомия. Диагностирован идиопатический фиброзирующий медиастинит со сдавлением грудного отдела трахеи на значительном протяжении. Произведена биопсия, диагноз подтвержден гистологически. После операции произведено бужирование трахеи, и больная в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение. В 1990 г. отмечено нарастание одышки, наблюдались эпизоды апноэ, требовавшие реанимационных

мероприятий. При бронхоскопии, произведенной во ВНИИП, выявлена значительная ригидность грудного отдела трахеи со стенозом ее просвета до 3—4 мм за счет сдавления извне. Бужирование давало временный эффект.

При явлениях декомпенсированного стеноза трахеи больная вновь госпитализирована во ВНИИП. На томограммах (рис. 1) выявлено резкое сужение грудного отдела трахеи. При бронхоскопии обнаружено сужение просвета трахеи до 1—3 мм. Бужирование оказалось неэффективным. Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния больной и бесперспективность консервативной терапии, было решено выполнить аллотрансплантацию трахеи.

Такая возможность представилась в ночь с 25 на 26 ноября 1990 г. Донором оказалась 53-летняя женщина, получившая в автокатастрофе травмы, не совместимые с жизнью (ушиб головного мозга тяжелой степени, перелом основания черепа, закрытый перелом костей таза, шейки правого бедра, тупая травма живота, разрыв мочевого пузыря). Отрицательная cross-match реакция свидетельствовала об иммунологической совместимости тканей донора и реципиента. Идентичными оказались группы крови и размеры грудной клетки. Ввиду крайней гемодинамической нестабильности донора транспортировка его оказалась невозможной. По этой причине произведен дистанционный забор донорской трахеи с доставкой ее в растворе Евроколлин.

Во ВНИИП параллельно была начата операция у реципиента. Использована высокочастотная вентиляция легких. Выполнена заднебоковая торакотомия в V межреберье справа. В области заднего средостения выявлен выраженный рубцовый процесс, вовлекающий трахею, пищевод, дугу аорты, брахиоцефальные сосуды и верхнюю полую вену (рис. 2). Мобилизация трахеи оказалась невозможной. В связи с этим она была пересечена над бифуркацией на уровне 2-го кольца, а затем иссечены ее стенки (рис. 3). Аллотрансплантат подшит одиночными узловыми швами с большими техническими трудностями в краниальном отделе, а затем и в каудальном (рис. 4). После этого больная была уложена на левый бок, произведена верхнесрединная лапаротомия, мобилизован большой сальник на сосудистой ножке (рис. 5), через треугольник Морганьи проведен в плевральную полость и окутан вокруг пересеченной трахеи. Время ишемии трансплантата составило 320 минут. Операция была закончена дренированием плевральной полости и ушиванием ран. Спустя 4 часа больная была экстубирована. Продолжена инфузионная терапия, назначены антибиотики, муко- и бронхолитики. В первые дни после операции иммуносупрессивная терапия включала циклоспорин А (8 мг/кг в сутки) и азатиоприн (2 мг/кг в сутки).



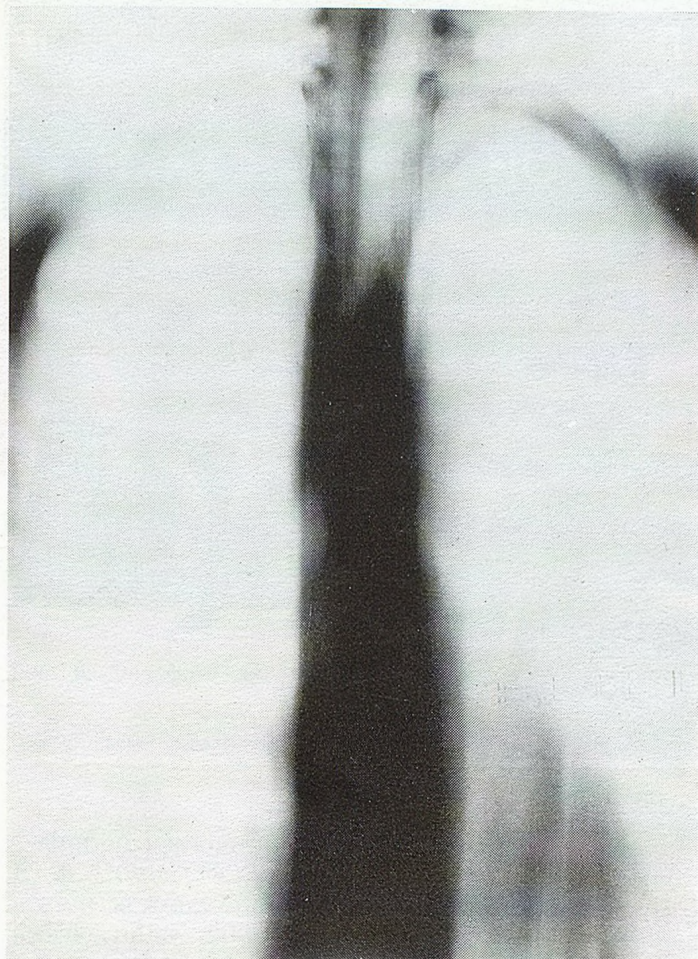


Рис. 1. Томограмма заднего средостения больной 3., 24 лет.

Резкий стеноз грудного отдела трахеи.

Течение ближайшего послеоперационного периода было гладким. Уже на 4-е сутки во время фибробронхоскопии слизистая трансплантата выглядела розовой и умеренно кровоточащей, что могло свидетельствовать о его реваскуляризации. Просвет трахеи был нормальным, отчетливо определялся хрящевой рисунок (рис. 6). Показатели клеточного и гуморального иммунитета соответствовали таковым при нормальном течении после трансплантации почек (рис. 7). Однако на 10-е сутки состояние больной ухудшилось. Появилась одышка и мучительный непродуктивный кашель, температура тела повысилась до  $38,3^{\circ}\text{C}$ . При бронхоскопии трансплантат выглядел ишемизированным с сероватым оттенком и налетами фибрина, участками некротизированной слизистой оболочки. При срочном гистологическом исследовании биоптата выявлен некроз слизистой оболочки (рис. 8). Отмечено также увеличение показателей клеточного иммунитета (см. рис. 7), что в совокупности позволило диагностировать признаки отторжения трансплантата. Иммуносупрессивная терапия была дополнена введением ударной дозы метипреда (10 мг/кг) и антитимоцитарного глобулина в дозе 2 мг/кг (рис. 9). Уже через двое суток состояние больной улучшилось, нормализовалась температура тела, значительно уменьшился кашель и снизилась активность клеточного иммунитета. При бронхоскопии сохранялись участки некротизированного эпителия и разрастание грануляций, умеренно стенозирующих просвет трахеи. На фоне усиления иммуносупрессии отмечена активизация вирусно-бактериальной инфекции в трахеобронхиальном дереве, которая была подавлена назначением ацикловира и тиенама.

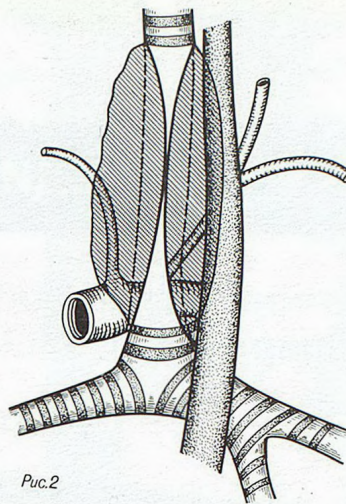


Рис. 2

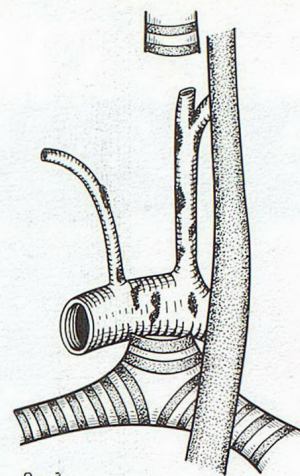


Рис. 3

Рис. 2. Схема патологии. Выраженный рубцовый процесс средостения, вовлекающий трахею, пищевод, дугу аорты, брахиоцефальные сосуды и верхнюю полую вену.

Рис. 3. Вид операционного поля после иссечения грудного отдела трахеи.

Показаны остатки рубцовых тканей на аорте и ее ветвях (схема).

Уровень циклоспорина А в сыворотке крови в течение всего послеоперационного периода был в пределах 140—579 нг/мл. Состояние больной к исходу 2-го месяца стабилизировалось, рентгенологически патологических изменений в легких не определялось (рис. 10). При томографии констатировано умеренное сужение просвета трахеи (рис. 11). При фибробронхоскопии (рис. 12) отмечена эпителизация трахеи и анастомозов, умеренное сужение просвета трансплантата до 10 мм. На рис. 13 показана динамика сопротивления дыхательных путей до и после операции. Оказалось, что сопротивление дыхательных путей после операции снизилось в 2 раза. В дальнейшем иммуносупрессивная терапия продолжена тремя препаратами — циклоспорином А (2 мг/кг в сутки), азатиоприном (1 мг/кг в сутки) и преднизолоном (0,2 мг/кг в сутки).

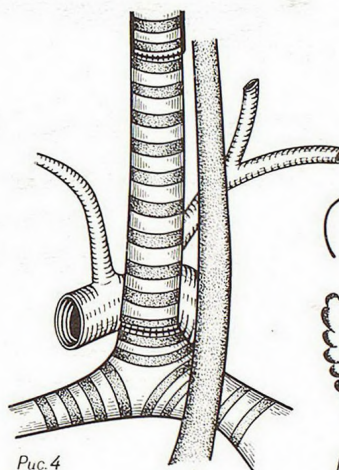


Рис. 4

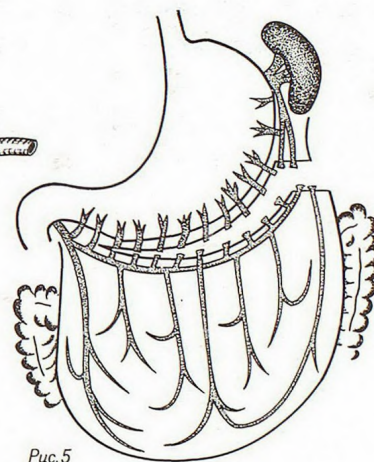


Рис. 5

Рис. 4. Вид операционного поля после имплантации донорской трахеи (схема).

Рис. 5. Схема мобилизации большого сальника.



# BALTIC AMADEUS

## ПЕРВОКЛАССНОЕ КОМПЬЮТЕРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Совместное предприятие "BALTIC AMADEUS"  
и фирма "CUSTO MED" (Германия)

Предлагают



**custo**<sup>med</sup>

Компьютерная диагностическая система  
для исследования функций внешнего дыхания

### CUSTO VIT

Компактность, простота в  
обращении, максимум удобств  
для персонала и пациента,  
надежность, пригодность для

массовых исследований и  
контроля за результатами  
лечения, большой набор  
определенных показателей –

всё это делает систему  
CUSTO VIT  
необходимой для каждого  
врача пульмонолога

# BALTIC AMADEUS

Совместное предприятие

232600, Вильнюс,  
Академийос 4; тел.: 359811;  
телекс: 261145 BAMAD SU;  
телефакс: 359909



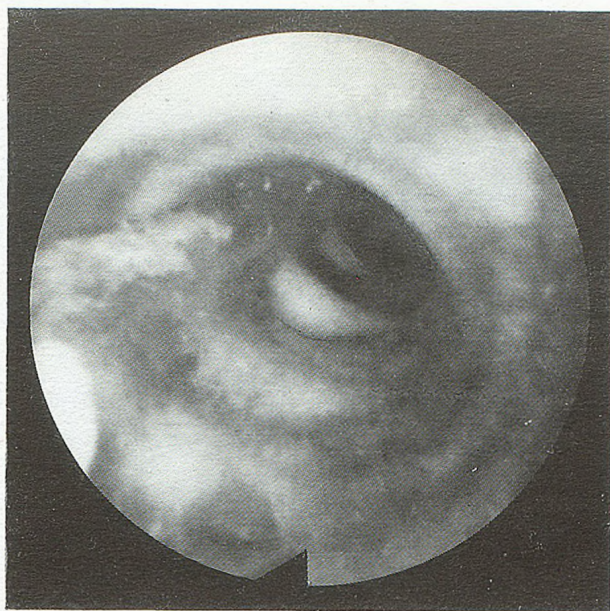


Рис. 6. Эндофото аллотрансплантата на 4-е сутки после операции.

Просвет трахеи нормальный, отчетливо определяется хрящевой рисунок, слизистая умеренно кровоточит.

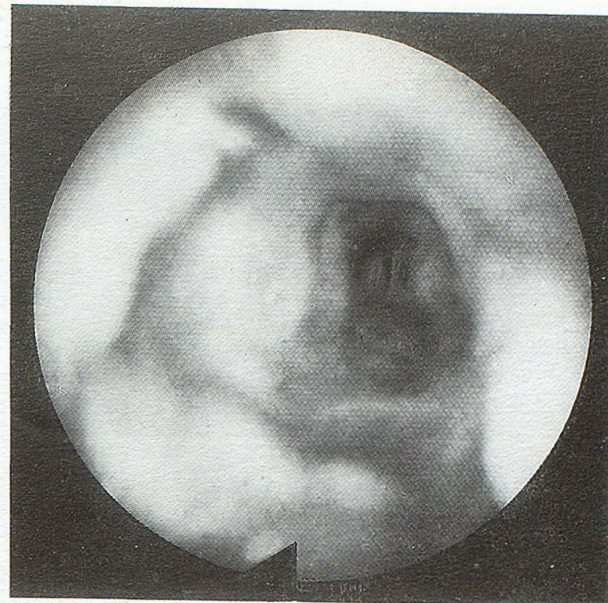


Рис. 8. Эндофото аллотрансплантата на 10-е сутки после операции.

Налеты фибрина и участки некротизированной слизистой оболочки. Хрящевой рисунок сглажен.

Фиброзирующий медиастинит, по определению E. J. Dunn (1990), представляет собой инвазивный и компрессионный процесс, ведущий к развитию ряда клинических синдромов, связанных с хроническим гранулематозным поражением средостения [10]. Основным патологическим субстратом этого заболевания является плотная фиброзная масса, в типичных случаях локализуемая в верхнем средостении, т. е. на уровне бифуркации трахеи и корня легких. Генез патологических изменений клетчатки средостения до сих пор не установлен. Согласно наиболее распространенной точке зрения в этиологии фиброзирующего

медиастинита ведущая роль принадлежит *Histoplasma capsulatum* или ее фильтрующемуся водорастворимому антигену, которые, первично попадая в альвеолы, с течением болезни распространяются на клетчатку средостения [13, 14]. Этот факт подтвержден многими исследованиями, при которых в операционном материале обнаруживалась инкапсулированная *Histoplasma capsulatum*. Тем не менее, дифференциальный диагноз в таких случаях следует проводить также с туберкулезом, бластомикозом, лимфомой, саркоидозом, сифилисом, кокцидиомикозом, актиномикозом, силикозом и другими заболеваниями [15, 19]. Существует также предположение об аутоиммунном механизме склероза клетчатки средостения по аналогии с другими коллагенозами (типа забрюшинного фиброза, зоба Риделя, скле-

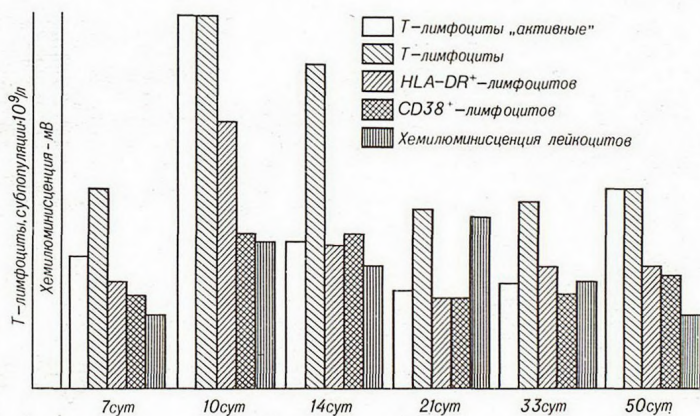


Рис. 7. Динамика некоторых показателей клеточного иммунитета в послеоперационном периоде у больной 3., 24 лет.

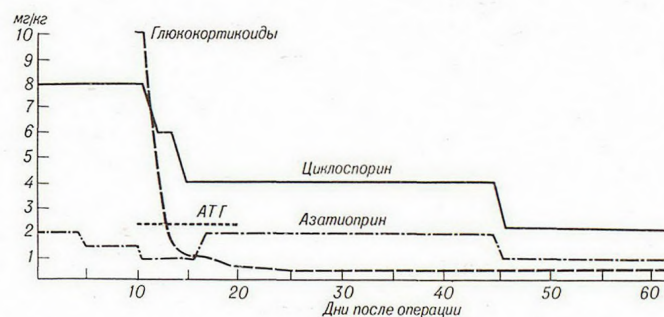


Рис. 9. Схема иммуносупрессивной терапии больной 3., 24 лет.



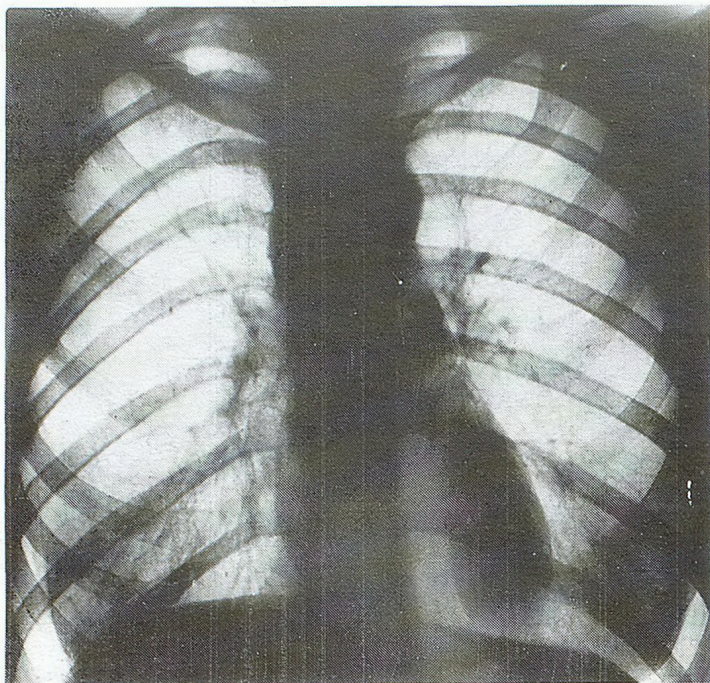


Рис. 10. Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной 3. после операции.

В легких без инфильтративных изменений. Некоторое расширение тени средостения за счет большого сальника.

розирующего холангита) [6, 16, 17, 25]. Результаты патоморфологического исследования материала в нашем наблюдении позволяют предположить сочетание медиастинальной гранулемы и фиброзирующего медиастинита, которые многие исследователи считают различными фазами одного и того же патологического процесса [6, 12, 25]. Всестороннее клиническое обследование больной, включая ультразвуковое исследование, не выявило гранулематозного поражения забрюшинной клетчатки или других органов и систем.

Нами также не получено данных, свидетельствующих о ведущей этиологической роли какого-либо одного из вышеперечисленных факторов, что позволило думать о наличии идиопатического фиброзирующего медиастинита.

В клиническом течении его принято выделять несколько синдромов: сосудистый, трахеобронхиальный, легочный, перикардальный и эзофагеальный. По мнению D. S. Feigin et al., бессимптомные формы заболевания составляют около 40 % всех наблюдений [12]. В какой-то мере вероятность возникновения тех или иных клинических симптомов и степень их выраженности зависят от локализации процесса и особенностей его распространения. Чаше других в литературе описывается сосудистый синдром в виде компрессии сосудов корня легкого, верхней полой вены, наличие легочной гипертензии и пр. [9, 21]. В нашем наблюдении, несмотря на то, что вовлече-

ние в патологический процесс сосудов было очевидным, каких-либо клинических проявлений отмечено не было. Этот факт, вероятнее всего, объясняется постепенным развитием заболевания, сопровождающимся формированием коллатеральной сетки кровообращения.

Возникновение трахеального синдрома обусловлено прорастанием коллагена и грануляционной ткани в стенку трахеи, несмотря на ее плотную хрящевую основу. В клинической картине у подавляющего большинства подобных больных преобладает симптоматика тяжелой трахеобронхиальной обструкции [4, 5, 18]. Наше наблюдение подтверждает этот вывод.

Лечение подобных больных представляет собой трудную задачу. Принято считать, что назначение антибиотиков и амфотерицина Б в таких случаях неэффективно [8, 14, 17]. Предпринимавшаяся в ряде случаев кортикостероидная терапия также не оказывала какого-либо влияния на течение заболевания [5, 7, 24]. Как показал опыт, бужирование трахеи дает только кратко-



Рис. 11. Боковая томограмма средостения через 2 месяца после аллотрансплантации трахеи.

Умеренное сужение просвета трансплантата.



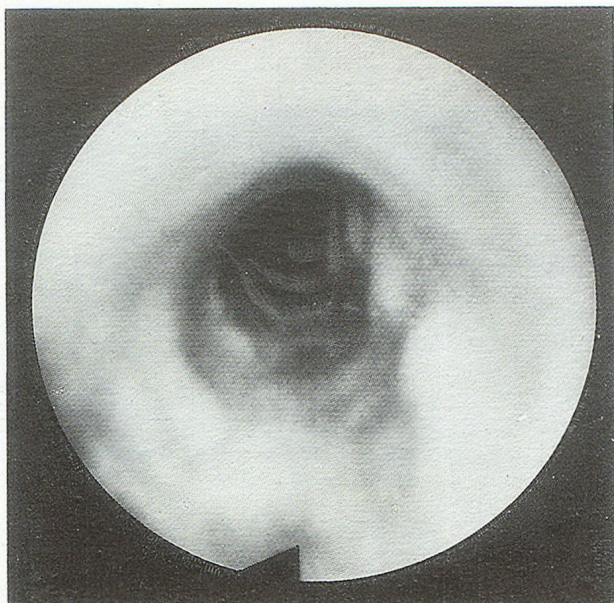


Рис. 12. Эндофото аллотрансплантата через 2 месяца после операции.

Умеренное сужение просвета трансплантата до 10 мм. Отчетливо прослеживается хрящевой рисунок, эпителий по линии анастомоза и трансплантата.

временный эффект. При ограниченном стенозе выполнялась резекция бифуркации трахеи с анастомозом трахеи и левого главного бронха [21]. В нашем наблюдении отмечалось тотальное поражение грудного отдела трахеи, усугубившееся склеротическим процессом, развившимся в переднем средостении после предшествующей операции. В таких случаях аллотрансплантация трахеи, по-видимому, оказывается единственным способом восстановления проходимости дыхательных путей.

Как уже отмечалось, в 1978 г. была выполнена успешная двухэтапная аллотрансплантация трахеи [20]. На первом этапе донорская трахея была подшита в правую кивательную мышцу с целью ее надежной реваскуляризации, а затем через три недели была произведена ее ортотопическая трансплантация.

Не менее важным является вопрос об антигенных свойствах трахеи. По мнению К. Sesterhenn, К. G. Rose (1979), иммуногенность трахеи

значительно ниже, чем кожи, печени, почек и т. д. [23]. Тем не менее гистосовместимости тканей донора и реципиента в своем наблюдении авторы уделили самое пристальное внимание, чем и объяснили хороший результат оперативного вмешательства. В последние годы многие исследователи при подборе пар «донор — реципиент» считают достаточным совпадение групп крови и размеров грудной клетки. Наше наблюдение позволяет считать такой подход несколько упрощенным. Острая реакция отторжения, диагностированная у больной на 10-е сутки после операции на фоне иммуносупрессии циклоспорином и азатиоприном, свидетельствует о достаточно высоких антигенных свойствах трансплантированной трахеи. Более того, уже после купирования криза отторжения на некоторых участках трансплантата наблюдались некроз и отслойка участков эпителия, что может объясняться как реакцией отторжения, так и недостаточным его кровоснабжением. И это несмотря на то, что в проведенных нами экспериментах по оценке различных способов реваскуляризации аллотрансплантата после оментопексии реваскуляризация наступала уже на 4—5-е сутки. Использование мышечного лоскута позволяло добиться аналогичного эффекта только на 7—8-е сутки. По этой причине нами и была выполнена оментопексия аллотрансплантата, сыгравшая в его приживлении, по всей вероятности, немаловажную роль.

Таким образом, приведенное наблюдение свидетельствует о возможности успешной аллотрансплантации большого фрагмента трахеи, несомненно обладающей иммуноантигенными свойствами. Эффективность оперативного вмешательства во многом зависит от следующих факторов: адекватного подбора пары «донор — реципиент», по возможности небольших сроков ишемизации донорской трахеи, прикрытия ее после пересадки лоскутом большого сальника на ножке, своевременной диагностики ранних признаков отторжения и, наконец, от использования современных иммуносупрессивных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авилова О. М., Багиров М. М. // Хирургия трахеи и бронхов. — М., 1986. — С. 9—10.
2. Перельман М. И., Бирюков Ю. В., Королева Н. С., Джафаров Ч. М. // Хирургия. — 1987. — № 9. — С. 43—48.
3. Петровский Б. В., Перельман М. И., Королева Н. С. // Трахеобронхиальная хирургия. — М., 1978.
4. Arnett E. N., Bacos J. M. et al. // Amer. J. Med. — 1977. — Vol. 63. — P. 634—643.
5. Berry D. F., Buccigrossi D., Peadody J. et al // Chest. — 1986. — Vol. 89. — P. 296—301.
6. Comings D. E., Scubi K. B., Van Eyes J., Motulsky A. G. // Ann. intern. Med. — 1967. — Vol. 66. — P. 884—892.
7. Davis F. W., Andrus E. C. // New Engl. J. Med. — 1954. — Vol. 87. — P. 372—378.
8. Dozois R. R., Bernatz P. E., Woolner L. B., Anderson H. A. // Mayo Clin. Proc. — 1968. — Vol. 43. — P. 557—569.
9. Dines D. E., Payne W. S., Bernatz P. E., Pairolero P. C. // Chest. — 1979. — Vol. 75. — P. 320—324.



Рис. 13. Величина сопротивления дыхательных путей у больной 3. до и после аллотрансплантации трахеи.



10. Dunn E. J., Ulicny K. S., Wright C. B., Cottesman L. // Ibid.— 1990.— Vol. 97.— P. 338—346.
11. Engelman P., Liebow A. A., Gmelich J., Friedman P. J. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1977.— Vol. 115.— P. 997—1008.
12. Feigin D. S., Eggleston J. C., Siegelman S. S. // Johns Hopk. med. J.— 1979.— Vol. 144.— P. 1—8.
13. Goodwin R. A., Des Prez R. M. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1978.— Vol. 117.— P. 929—956.
14. Goodwin R. A., Nickell J. A., Des Prez R. M. // Medicine (Baltimore).— 1972.— Vol. 51.— P. 227—246.
15. Grybosky W. A., Grutcher R. R., Holleway J. B. et al. // Arch. Surg.— 1963.— Vol. 87.— P. 590—599.
16. Hanley P. C., SHwb C., Lie J. T. // Mayo Clin. Proc.— 1984.— Vol. 59.— P. 300—304.
17. Light A. M. // J. Clin. Path.— 1978.— Vol. 31.— P. 78—88.
18. Mahajan V., Strimlan V., Van Ordstrand H. S. // Chest.— 1975.— Vol. 68.— P. 32—35.
19. Peabody J. W., Brown R. B., Sullivan M. B., Cannon A. // J. thorac. Surg.— 1958.— Vol. 35.— P. 384—396.
20. Rose K. G., Sesterhenn K., Wustrow F. // Lancet.— 1979.— Vol. 1.— P. 433.
21. Schowengerdt C. G., Suyomoto R., Main F. B. // J. thorac. cardiovasc. Surg.— 1969.— Vol. 57.— P. 365—379.
22. Scully R. E., Mark E. J., McNeely W. F., McNelly B. U. // New Engl. J. Med.— 1989.— Vol. 320—389.
23. Sesterhenn K., Rose K. G. // Laryng.— Rhinol.— Otol.— 1979.— Bd. 58, N 5.— S. 495—501.
24. Strimlan C. V., Dines D. E., Payne W. S. // Mayo Clin. Proc.— 1975.— Vol. 50.— P. 702—705.
25. Ward M. J., Davies D. // Thorax.— 1981.— Vol. 36.— P. 956—957.
26. Yacoub M. H., Thompson V. C. // Ibid.— 1971.— Vol. 2.— P. 365—375.

Поступила 5.03.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.233-007.64-055.5].7-053.2-036.1

## С. Ю. Каганов, Н. Н. Розина, М. Б. Керимов

### КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СИНДРОМА КАРТАГЕНЕРА У ДЕТЕЙ

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР (дир.— академик  
АМН СССР Ю. Е. Вельтищев)

Среди наследственных заболеваний легких особое место занимает синдром Картагенера. Это — триада, включающая обратное расположение внутренних органов, бронхоэктазы и синусит.

Впервые эта патология была описана А. К. Зивертом в 1902 г. в журнале «Русский врач» [3], а широкое звучание получила после опубликованных в 1933 г. работ М. Kartagener [14].

Синдром Картагенера — достаточно редкое страдание, его распространенность составляет 1:68 000 [10].

Согласно современным представлениям синдром Картагенера рассматривается как одна из форм первичной цилиарной дискинезии [19]. По существу этот синдром явился первой и классической моделью, на которой разрабатывалось учение о первичной цилиарной дискинезии как основы хронической патологии легких [8, 12].

Как известно, к первичной цилиарной дискине-

## SUCCESSFULL ONE-STEP TRANSPLANTATION OF THE THE THORACIC PART OF THE TRACHEA IN A PATIENT WITH IDIOPATIC FIBROSING MEDIASTITIS AND A MARKED TRACHEAL STENOSIS

Yu. N. Levashev, P. K. Jablonsky, S. M. Tcherny, S. V. Orlov,  
B. B. Shajirovsky, I. M. Kuznetsov, T. Ye. Dvornar, A. V. Nefyodov,  
L. A. Vishnyakova, V. A. Kartavova, V. K. Kuznetsova,  
A. G. Bobkov, I. S. Funloer

### Summary

One-step tracheal allotransplantation followed by omentopexy of the transplant and anastomotic lines was performed in a 24-year old patient suffering from idiopathic fibrotic mediastinitis and decompensated stenosis of the thoracic part of the trachea. Graft rejection reactions observed postoperatively were curbed by high doses of antithymocytic globulin and methylprednisolone. Associated viral-bacterial infection was suppressed by acyclovir and tienam. Two months after the operation, the transplant remained viable, its lumen making about 10 mm.

The authors make a conclusion postulating the possibility of a successful allotransplantation of trachea, namely, its major fragment (10 rings), being obviously antigenic and immunogenic. The effectiveness of such operations depends largely on an adequate matching of a donor and a recipient, provided the ischemic period of the donor's trachea is minimal and the greater omentum graft's root is used for its revascularization. Careful monitoring of the patient for the first signs of rejection reaction and application of modern immunosuppressants is also important.

зи относят заболевания, при которых имеет место наследственно обусловленный дефект строения мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта и близких по строению мерцательных образований, в частности сперматозоидов [22]. Дефект сводится к частичному или полному отсутствию динеиновых ручек, радиальных спиц, транслокации и изменению числа микротрубочек [9, 21, 24].

Изменение структуры и функции респираторных ресничек приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наложение инфекции обуславливает формирование хронической воспалительной патологии органов дыхания [8, 9, 12, 21, 24].

Синдром Картагенера относят к генетически детерминированным заболеваниям [20]. Считается, что цилиарный дефект возможен в 200 генах, ответственных за синтез цилиарных белков [9].



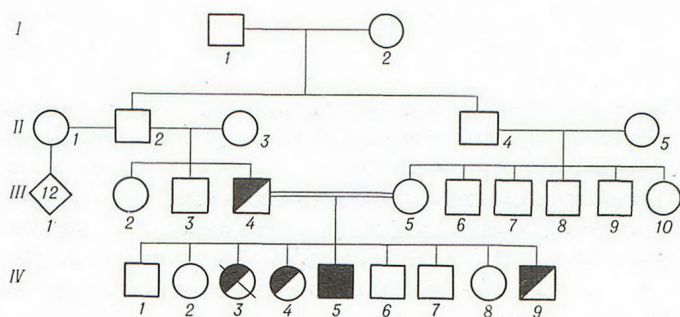


Рис. 1. Родословная семьи С.

У одного из детей (5) — синдром Картагенера, у трех других — первичная цилиарная дискинезия без обратного расположения внутренних органов.

Ультраструктурные изменения ресничек слизистой дыхательных путей наследуются по аутосомно-рецессивному типу [23]. Не исключается также, что цилиарные изменения могут быть следствием свежей мутации [20].

Описаны семейные формы синдрома Картагенера [15]. Наши собственные наблюдения показали, что в условиях одной семьи возможны различные

формы первичной цилиарной дискинезии. Мы наблюдали 4 семьи, в каждой из которых один ребенок имел синдром Картагенера, а у 6 сибсов были клинические проявления первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов. В одной из этих семей родители находились в кровнородственном браке, отец страдал хроническим бронхолегочным процессом. У мальчика была классическая триада Картагенера, у 3 других детей — первичная цилиарная дискинезия без situs viscerum inversus. Родословная семьи представлена на рис. 1.

В настоящее время все клинические проявления синдрома Картагенера расцениваются с позиций врожденного цилиарного дефекта. Считается, что не только поражение респираторной системы, но и нарушение в эмбриональном периоде естественной ротации внутренних органов связано с утратой подвижности ресничек [9]. В этой связи правомерно возникает вопрос о том, что существующее представление о синдроме Картагенера, вероятно, не может быть ограничено лишь рамками классической триады, поскольку первичной цилиарной дискинезии свойственен полиморфизм клинических проявлений.

Наши многолетние наблюдения показали, что в рамках синдрома Картагенера возможны различные клинические варианты, отличающиеся характером бронхолегочных изменений, тяжестью заболевания, активностью течения воспалительного процесса.

Под нашим наблюдением в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР находилось 48 детей в возрасте от 2,5 до 16 лет с синдромом Картагенера. У этих больных имела место истинная декстрокардия (праворасположенное левосформированное сердце) и обратное расположение органов брюшной полости.

Клиническая симптоматика была достаточно типичной для первичной цилиарной дискинезии: тотальное поражение респираторного тракта с явлениями бронхита, синюита. Однако тяжесть клинических проявлений, активность течения воспалительного процесса, характер морфологических изменений в бронхолегочной системе значительно варьировали.

Бронхологическое обследование было проведено у 30 детей, причем у 17 из них при бронхографии были выявлены типичные бронхоэктазы (рис. 2). У других больных имел место деформирующий бронхит (8 детей) или хронический бронхит, не сопровождавшийся структурной деформацией бронхов — у 4 детей (рис. 3). Иными словами, при синдроме Картагенера поражение легких может выражаться хроническим бронхитом, а бронхоэктазы не являются облигатным признаком триады. Нельзя не заметить, что у одной из больных с синдромом Картагенера был диагностирован порок развития — поликистоз легких (рис. 4). Таким образом, возможны различные морфологиче-

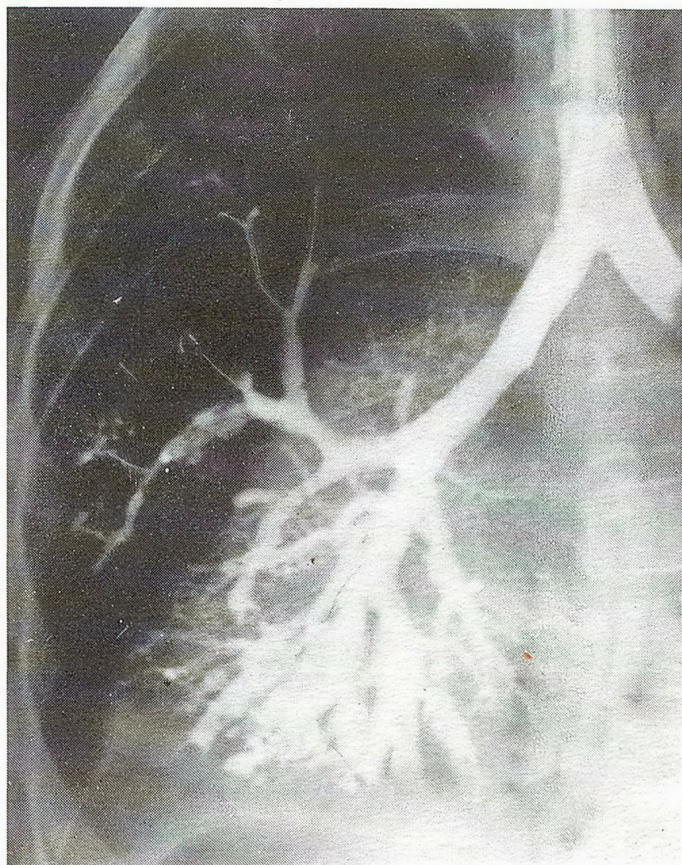


Рис. 2. Бронхограмма больного 11 лет с синдромом Картагенера.

Цилиндрические бронхоэктазы нижней доли и деформирующий бронхит верхней доли справа.



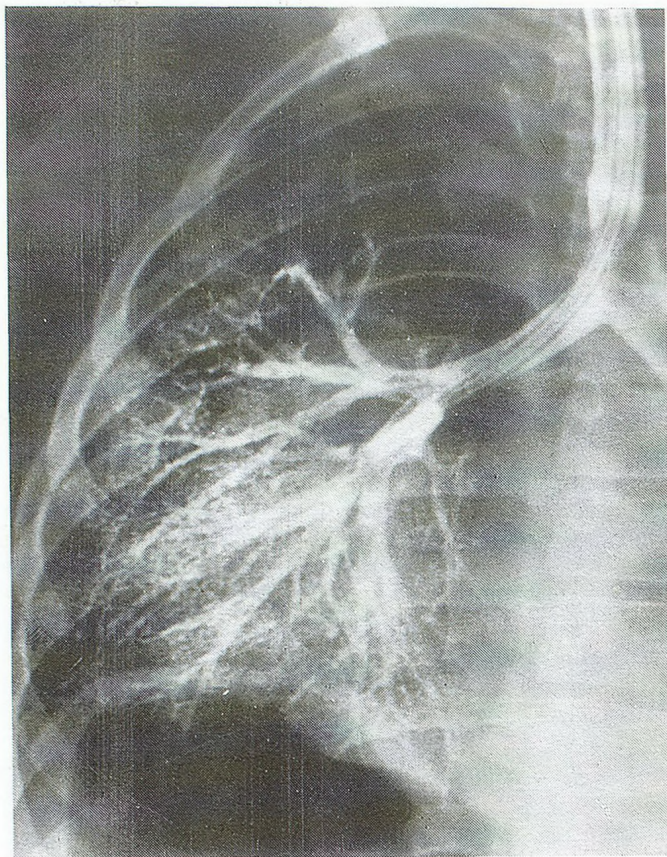


Рис. 3. Бронхограмма больного 10 лет с синдромом Картагенера.  
Проявления деформирующего бронхита.

ские изменения в легких при описываемом синдроме.

Клинико-бронхологические сопоставления показали, что тяжесть клинических проявлений у больных с синдромом Картагенера в значительной степени зависит от характера и степени распространенности бронхолегочных изменений.

Из 17 больных с бронхоэктазами у 4 они были смешанными, а у 13 детей — цилиндрическими. Как правило, имело место двустороннее поражение легких. Так, у 12 больных наличие бронхоэктазов в одном легком сочеталось с деформирующим бронхитом в другом легком; у 2 детей бронхоэктазы выявлялись в обоих легких. Следует подчеркнуть, что бронхоэктазы мы обнаруживали у больных детей в разном возрасте, в том числе в первые 3 года жизни.

При двустороннем распространенном поражении заболевание протекало по типу тяжелой бронхоэктатической болезни с активно текущим воспалительным процессом в легких. Обострения воспалительного процесса в легких были частыми — до 4—6 раз в год. Типичным было наличие влажного кашля с отхождением значительного количества гнойной мокроты. Стабильно выслушивались распространенные влажные хрипы. У детей

отмечались оральная крепитация, одышка в покое или при небольшой физической нагрузке. У 15 больных детей грудная клетка была деформирована. У 10 детей отмечено изменение формы ногтевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек».

При исследовании функции внешнего дыхания выявлялись тяжелые обструктивные и рестриктивные изменения. Это проявлялось резким уменьшением скоростных показателей дыхания, увеличением остаточного объема в сочетании со снижением величины жизненной емкости легких и общей емкости легких.

Рентгенологически, помимо обратного расположения внутренних органов, определялись признаки хронического воспалительного процесса, усиление и деформация сосудистого рисунка, эмфизематозное вздутие легочной ткани, сегментарные ателектазы, уменьшение объема пораженных участков легких.

У всех больных определялся диффузный гнойный эндобронхит. Эндобронхиальные изменения были стойкими и требовали неоднократных санационных мероприятий.

Следует заметить, что мы наблюдали 5 детей с синдромом Картагенера, ранее оперированных по поводу бронхоэктазий в различных лечебных

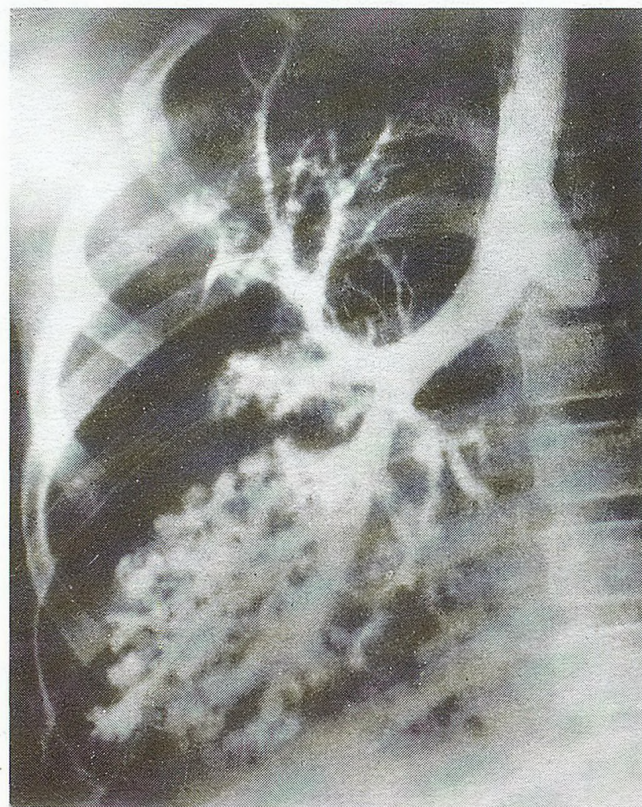


Рис. 4. Бронхограмма больной 11 лет с синдромом Картагенера.

Контрастируются множественные кистозные образования.



учреждениях. У одного из этих детей была проведена пульмонэктомия, в другом случае — двусторонняя лобэктомия. Ожидаемого улучшения после оперативного вмешательства не наступило. Более того, у этих детей сохранялись клинические проявления активно текущего воспалительного процесса в бронхолегочной системе, была выражена одышка в покое. Отсутствие эффекта от оперативного удаления бронхоэктазов при первичной цилиарной дискинезии, по всей видимости, объясняется тем, что генетически детерминированный тканевой дефект, лежащий в основе бронхолегочного процесса при этой патологии, не ограничен определенными сегментами и долями легкого.

Симптомы поражения верхних дыхательных путей у всех наблюдавшихся нами детей с синдромом Картагенера были отчетливо выражены и проявлялись затруднением носового дыхания, слизистогнойным отделяемым. Рентгенологически определялись признаки пансинюита, запаздывание развития лобных пазух.

Считается, что у 20—25 % больных с первичной цилиарной дискинезией имеются полипы носа [18]. Среди наблюдавшихся нами 48 больных полипоз носа был диагностирован только у 2. Согласно данным S. Ernston et al. [13], более 50 % лиц с первичной цилиарной дискинезией страдают воспалением среднего уха с раннего детства. Указания на средний отит в анамнезе имели 13 больных, находившихся под наблюдением клиники, у 2 из них была отмечена перфорация барабанной перепонки. Поражение слуха (кондуктивная тугоухость) определялось у подавляющего большинства больных, которым проводилась аудиометрия — у 16 из 18 детей.

У больных, у которых изменения в легких носили характер только хронического бронхита, без бронхоэктазов, активность воспалительного процесса в носоглотке, придаточных пазухах носа была столь же выражена, как и у детей с наличием бронхоэктазов. Это, вероятно, объясняется тем, что именно цилиарное биение является решающим фактором очищения носовых синусов и среднего уха [25].

Однако обострения воспалительного процесса в легких у этих больных были менее частыми (2—3 раза в году), чем у больных с бронхоэктазами. Отделение мокроты отмечалось обычно лишь в периоде обострения бронхолегочного процесса. Отсутствовали признаки гнойной интоксикации, утолщение ногтевых фаланг пальцев. В легких выслушивались влажные хрипы, количество которых в периоде ремиссии было невелико. Клинические проявления дыхательной недостаточности отсутствовали. При исследовании функции внешнего дыхания определялись умеренно выраженные obstructивные нарушения.

При бронхоскопии выявлялся катарально-гнойный или катаральный эндобронхит. При бронхографии у 8 из 12 обследованных детей отмечались неровность бронхиальных стенок, выпрямленность

и обеднение бронхиальных ветвей мелкими разветвлениями; у 4 больных бронхиальные деформации не выявлялись.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что изменения в легких при синдроме Картагенера различны. Основным и облигатным признаком является хронический бронхит. Наличие бронхоэктазов при этом необязательно. Аналогичные положения констатированы при первичной цилиарной дискинезии без обратного расположения внутренних органов, что было описано нами ранее [6].

Как известно, синдром Картагенера на протяжении длительного времени служил моделью изучения так называемых врожденных бронхоэктазов. У всех наблюдавшихся нами детей клинические изменения в легких были обнаружены в периоде новорожденности, что служило основанием для госпитализации их с диагнозом пневмония в отделение патологии новорожденных. Однако, строго говоря, это не есть доказательство врожденного происхождения бронхоэктазов. Последние могут сформироваться и постнатально на основе воспалительного процесса в результате генетически детерминированной патологии цилиарного эпителия [5, 11]. Наличие же легочных кист при синдроме Картагенера — безусловный показатель врожденной патологии.

Следует подчеркнуть, что мы не отметили зависимости характера бронхолегочных изменений от длительности течения процесса. Как уже указывалось, бронхоэктазы можно было выявить как у детей первых лет жизни, так и в более старшем возрасте. В то же время наличие деформирующего бронхита (без бронхоэктазов) можно было диагностировать у детей старшего возраста (14—15 лет). Следовательно, у больных с синдромом Картагенера бронхоэктазы и деформирующий бронхит являются, вероятно, не стадиями, а вариантами патологического процесса. Однако существует и иная точка зрения. Так, Р. Берман [2], Н. Levinson et al. [16] полагают, что бронхоэктазы при первичной цилиарной дискинезии формируются постепенно и поэтому чаще выявляются у взрослых, чем у детей.

Как известно, диагноз первичной цилиарной дискинезии предусматривает оценку функции и ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия. С этой целью у 30 больных с синдромом Картагенера была осуществлена фазово-контрастная микроскопия биоптатов слизистой оболочки бронхов и/или носа. Почти у всех детей (26) имел место истинный синдром «неподвижных ресничек» и только у 4 больных отмечалось едва заметное биение ресничек. Синдром «неподвижных ресничек» выявлялся при различных клинко-морфологических вариантах заболевания, как при наличии бронхоэктазов, так и без них.

Наличие феномена «неподвижных ресничек» у наблюдавшихся нами больных с синдромом Картагенера было подтверждено при радионуклидном



определении скорости носового слизистого транспорта. Капля сывороточного альбумина, меченого <sup>99m</sup>Tc, нанесенная на слизистую носа, оставалась неподвижной, в то время как при банальном воспалительном бронхолегочном процессе она передвигалась в среднем со скоростью 6,14 мм/мин. Эти материалы нашли свое отражение в нашей совместной публикации с радиологами Ю. Н. Касаткиным, Н. Ю. Выренковой (1987) [4].

У этих больных не наступало восстановления подвижности ресничек после воздействия на них экзогенного АТФ, что подтверждало органический характер повреждения их аксоном [7].

Для суждения о состоянии ультраструктуры ресничек цилиарного эпителия у 12 больных с синдромом Картагенера в лаборатории клинической патоморфологии (руководитель — проф. А. И. Клембовский) было проведено электронно-микроскопическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов. При этом были обнаружены типичные для первичной цилиарной дискинезии ультраструктурные дефекты аксоном ресничек [1]. Они проявлялись полным или частичным недоразвитием динеиновых ручек, отсутствием радиальных спиц, транспозицией микротрубочек. Эти изменения в настоящее время рассматривают как характерные признаки врожденного дефекта [21, 24].

Важно подчеркнуть, что мы, как и другие авторы [5, 17], не обнаружили зависимости между клиническими проявлениями заболевания, характером бронхолегочных изменений и типом ультраструктурного дефекта. Иными словами, мы не могли объяснить тот или другой клинко-морфологический вариант синдрома Картагенера какими-либо особенностями изменений аксоном ресничек.

Мы убедились в том, что прогноз при синдроме Картагенера, так же как и особенности клинического течения, зависит от характера и распространенности бронхолегочных изменений. Нашей клиникой наблюдались 19 больных на протяжении 3—19 лет. К этому времени 10 больных достигли зрелого возраста.

Было отмечено, что у больных с хроническим бронхитом без бронхоэктазов при адекватной систематической терапии, как правило, наступала стабилизация процесса. У больных с распространенным двусторонним процессом сохранялись активные воспалительные изменения в легких и носоглотке. Терапевтические мероприятия давали обычно временное улучшение. Однако прогрессирования клинических проявлений заболевания, развития осложнений за время наблюдения не отмечалось. Больные сохраняли работоспособность; среди них — студенты институтов, техникумов, служащие.

Большого внимания заслуживает вопрос о репродуктивной функции больных с синдромом Картагенера. Известно, что структурные изменения в жгутиках сперматозоидов и ресничках фалло-

пиевых труб, аналогичные таковым в ресничках дыхательных путей, приводят к мужскому бесплодию и не исключают риск бесплодия у женщин при этой патологии [8, 12, 21, 24].

По нашим наблюдениям, у женщин с синдромом Картагенера может сохраняться детородная функция. Так, из 4 наших бывших больных, состоящих в браке, двое имеют здоровых детей. У двух других желаемая беременность на протяжении нескольких лет замужества не наступила. Один из больных женат, детей не имеет.

Таким образом, синдром Картагенера у детей — одна из форм первичной цилиарной дискинезии — характеризуется тотальным поражением респираторного тракта (бронхит, ринит, синусит, отит) с ранней манифестацией симптомов. В рамках синдрома Картагенера возможны различные клинко-морфологические варианты. Бронхоэктазы при этом не являются облигатным признаком. Может иметь место хронический бронхит без явных деформаций бронхиального дерева. Тяжесть клинических проявлений, активность течения воспалительного процесса определяются характером и распространенностью морфологических изменений в легких. Адекватная и систематическая консервативная терапия позволяет предотвратить прогрессирование заболевания, сохранить социальную адаптацию больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Березовский М. Е., Розинова Н. Н. // Арх. пат.— 1986.— № 5.— С. 64—68.
2. Берман Р. Е., Воган В. К. // Педиатрия: Руководство; Пер. с англ.— М., 1988.— Кн. 4.— С. 133—135.
3. Зиверт А. К. // Русск. врач.— 1902.— Т. 1, № 38.— С. 1361—1362.
4. Касаткин Ю. Н., Каганов С. Ю., Выренкова Н. Ю. и др. // Мед. радиол.— 1987.— № 2.— С. 13—17.
5. Левашов Ю. Н., Яблонский П. К. // Грудная хир.— 1988.— № 5.— С. 80—84.
6. Розинова Н. Н., Березовский М. Е., Шанина Н. А. и др. // Вopr. охр. мат.— 1984.— № 11.— С. 12—16.
7. Шанина Н. А., Гельфанд В. И., Дыханов И. И. и др. // Бюл. экспер. биол.— 1986.— № 1.— С. 84—86.
8. Afzelius B. A. // Science.— 1976.— Vol. 193.— P. 317—319.
9. Afzelius B. A. // C. R. C. crit. Biochem.— 1985.— Vol. 19, N 1.— P. 63—87.
10. Amjad H., Richburg F. D., Adler E. // J. A. M. A.— 1974.— Vol. 227.— P. 1420.
11. Edwards D. F., Kennedy J. R., Patton C. S. et al. // Amer. J. med. Genet.— 1989.— Vol. 33.— P. 290—298.
12. Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B. // New Engl. J. Med.— 1977.— Vol. 297.— P. 1—6.
13. Ernst S., Afzelius B., Mossberg B. // Acta oto-laryng. (Stockh.).— 1984.— Vol. 97.— P. 83.
14. Kartagener M. // Beitr. Klin. Tuberk.— 1933.— Bd. 83.— S. 489—501.
15. Kartagener M., Mully K. // Schweiz. Z. Tuberk.— 1956.— Bd. 13.— S. 221—225.
16. Levinson H., Mindorff C. M., Chao J. et al. // Europ. J. resp. Dis.— 1983.— Vol. 64, Suppl. 127.— P. 10—29.
17. Mossberg B. // Ibid.— 1985.— Vol. 66, N 3.— P. 165—172.
18. Pedersen M., Morkassel E., Nielsen M. H., Mygind N. // Chest.— 1981.— Vol. 80, N 6.— P. 858—860.
19. Rossman C., Forrest J., Ruffin R. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1980.— Vol. 121, N 6.— P. 1011—1016.
20. Rott H.-D. // Europ. J. resp. Dis.— 1983.— Vol. 64,



- Suppl. 127.— P. 1—4.  
 21. Rubin B. K. // Clin. Chest. Med.— 1988.— Vol. 9, N 4.— P. 657—668.  
 22. Sleight M. // Lancet.— 1981.— Vol. 2.— P. 476.  
 23. Sturgess J. M., Thompson M. W., Czegledy-Nady E., Turner J. A. P. // Amer. J. med. Genet.— 1986.— Vol. 25, N 1.— P. 149—160.  
 24. Sturgess J. M., Turner J. A. P. // Disorders of the Respiratory Tract in Children / Ed. V. Chernick, E. I. Kenedig.— 5-th Ed.— Philadelphia.— 1990.— P. 675—682 /  
 25. Warwick W. J. // Europ. J. resp. Dis.— 1983.— Vol. 64, Suppl. 127.— P. 162—167.

Поступила 6.03.91

## CLINICAL VARIETIES OF KARTAGENER'S SYNDROME IN CHILDREN.

S. Yu. Kaganov, N. N. Rosinova, and M. B. Kerimov.

### Summary

Different clinical types of Kartagener's syndrome in children were demonstrated. It was found out that the severity of clinical manifestations, activity of the inflammatory process depend on the nature and the pattern of morphological changes in the lungs. Bronchoectases were not the hallmark of Kartagener's syndrome. Adequate and systematic conservative therapy made it possible to prevent the disease progression and to preserve social adaptation of the patients.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.248-06:616.127-005.8/-07

## В. Т. Ивашкин, А. И. Синопальников, О. И. Клочков БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ИНФАРКТ МИОКАРДА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

Кафедра терапии (нач.— проф. В. Т. Ивашкин) Военно-медицинского факультета при ЦОЛИУВ на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко (нач.— к. м. н. Н. Л. Крылов)

В последние годы повсеместно отмечается все более увеличивающаяся частота развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), в том числе и бронхиальной астмой (БА) [1, 2, 6, 7, 12, 20, 27], тогда как еще недавно подобное сочетание относили к числу клинических раритетов [9, 26]. Между тем взгляды на распространенность ИМ у данной категории пациентов, особенности его клинического течения в различные периоды заболевания, лечебные подходы остаются во многом противоречивыми, что объясняется нозологическим полиморфизмом групп обследуемых (хронический бронхит, хроническая пневмония, БА), существенными различиями в возрастном и количественном составе больных, наблюдавшихся отдельными авторами.

Нами было предпринято исследование по изучению клинко-патогенетических взаимоотношений между БА и ИМ в остром и функционально-восстановительном периодах последнего при сочетании указанных болезней. При анализе историй болезни 247 больных в возрасте 45—89 лет (средний возраст  $68,1 \pm 7,4$  года) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и БА установлено, что 60 (24,3 %) из них переносили достоверные крупноочаговые ИМ, верифицированные характерной клинической картиной, ЭКГ-изменениями в динамике, переходящей гиперферментемией, результатами сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом (основная группа). Все пациенты были госпитализированы не позднее 24 часов от начала ангинозного приступа в отделение интенсивной терапии и реанимации.

В качестве группы сравнения анализировали выборочно истории болезни 151 больного (все мужчины), страдающего ИБС без сопутствующих хронических неспецифических заболеваний легких, в том числе и БА, и перенесшего достоверные крупноочаговые ИМ. Все пациенты, включенные в основную группу и группу сравнения, находились на обследовании и лечении в специализированных отделениях ГВКГ им. Н. Н. Бурденко с 01.01.83 г. по 30.06.87 г. и пережили этот период наблюдения.

При сопоставлении больных обеих групп оказалось, что они сравнимы по возрасту, локализации очаговых поражений (исключение составляет переднезадняя локализация ИМ). Вместе с тем оказалось, что у больных с сопутствующей бронхолегочной патологией ИМ (первый при повторных) развивался в более пожилом возрасте и ему предшествовал менее продолжительный период стенокардии в анамнезе (таблица). В этой связи примечательна еще одна особенность — среди больных основной группы достаточно часто (16,7 %) ИБС манифестировала развитием ИМ, тогда как в группе сравнения подобный дебют коронарной болезни встречался отчетливо реже (8,9 %). Различия касаются также частоты первичных и повторных ИМ, проникающего и непроникающего их характера.

Однако подобное сравнение представляется нам не вполне точным, поскольку больные БА, переносящие ИМ, составляют довольно разнородную группу, разнящуюся среди прочего и хронологической последовательностью развития заболеваний. С целью более углубленного анализа указан-



Сравнительная характеристика больных ИМ и БА и больных ИМ без ХЗЛ

| Анализируемые параметры                                           | Основная группа | Группа сравнения |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|
| Число больных                                                     | 60              | 151              |
| Средний возраст, лет                                              | 65,8±3,5        | 64,7±4,7         |
| Возраст, в котором развился ИМ — первый в случае повторных, лет   | 60,3±2,9        | 57,2±3,7         |
| Длительность стенокардии (анамнестически), предшествующей ИМ, лет | 8,9±0,6         | 13,7±0,4*        |
| Манифестация ИБС с ИМ, абс. (%)                                   | 10 (16,7)       | 13 (8,9)*        |
| Первичный ИМ, абс. (%)                                            | 48 (80,0)       | 90 (59,6)*       |
| Повторный ИМ, абс. (%)                                            | 12 (20,0)       | 61 (40,4)*       |
| Проникающий ИМ, абс. (%)                                          | 23 (38,3)       | 75 (49,7)*       |
| Непроникающий ИМ, абс. (%)                                        | 37 (61,7)       | 76 (50,3)*       |
| Локализация ИМ, абс. (%):                                         |                 |                  |
| переднесептальный, передний,                                      |                 |                  |
| переднебоковой                                                    | 31 (51,7)       | 73 (48,3)        |
| задний, заднебоковой                                              | 22 (36,7)       | 51 (33,8)        |
| переднезадний                                                     | 7 (11,6)        | 27 (17,9)*       |

Примечание. Различия анализируемых параметров в сравниваемых группах статистически недостоверны, кроме случаев, обозначенных звездочкой, где  $p$ , по крайней мере,  $<0,05$ .

ной категории пациентов нами была выделена группа из 28 больных в возрасте 47—86 лет (средний возраст  $66,7 \pm 4,9$  года), у которых ИМ развился на фоне длительного предшествующего течения БА — группа А. С другой стороны, группа Б была представлена 32 больными (средний возраст  $65,1 \pm 5,5$  года), у которых развитие ИМ опережало клинический дебют БА.

У 10 больных группы А диагностирован трансмуральный ИМ, в остальных 18 наблюдениях ИМ не был трансмуральным. Локализация очаговых изменений была следующая: у 15 больных — переднесептальная, передняя, переднебоковая, у 10 — задняя, заднебоковая и у 3 — переднезадняя. Существенно, что в подавляющем большинстве случаев (26 больных) имел место типичный ангинозный дебют заболевания, и лишь у 2 пациентов было атипичное начало ИМ, манифестировавшего синкопальными состояниями. Наряду с транзиторными нарушениями ритма сердца и проводимости (во всех случаях), в остром периоде ИМ у 6 пациентов группы А констатирована острая сердечная недостаточность (цианоз видимых слизистых и кожных покровов, тахипноэ до 26—30 дыханий в мин, физические и рентгенологические признаки застоя в малом круге кровообращения, стойкая тахикардия, повышение центрального венозного давления более 80 мм вод. ст.), у 5 — рецидивирующая ранняя постинфарктная стенокардия и у 2 выявлен эпистенокардический перикардит.

При сравнении больных А и Б групп оказалось, что они сопоставимы по глубине и локализации очаговых изменений, характеру течения острого периода ИМ. Среди пациентов группы А ИМ раз-

вивался в более пожилом возрасте —  $62,0 \pm 3,8$  года и  $58,8 \pm 3,9$  года соответственно, — хотя эти различия были статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Примечательно, что во всех 28 случаях (речь идет о группе А) в остром периоде ИМ сопутствующая БА характеризовалась стабильным течением на фоне привычной противоастматической терапии (интал, глюкокортикоиды ингаляционно и/или перорально). Однако на 3—6-й неделях ИМ (в среднем через  $26,7 \pm 5,3$  дня) у 7 (25,0 %) из них диагностировано обострение сопутствующей БА. При этом ни в одном случае не удалось установить ятрогенную природу обострения бронхолегочного процесса — больным не назначались препараты, обладающие потенциальным бронхообструктивным эффектом (бета-адреноблокаторы, в т. ч. и «кардиоселективные», алкалоиды раувольфии, кордарон), не менялась и привычная противоастматическая терапия, больные в период госпитализации не переносили интеркуррентных вирусных респираторных заболеваний.

У 5 из 7 больных развитию обострения БА (за 6—10 дней) предшествовало возрастание уровня эозинофилов крови, достигавшего в ряде случаев 16—24 %. Необходимо отметить и то, что параллельно обострению БА или незадолго до его появления у части пациентов наряду с преходящей эозинофилией крови отмечались и иные клинические проявления, традиционно описываемые в рамках постинфарктного синдрома (ПС), или синдрома Дресслера [16, 17, 21—25, 30]. Так, в одном из наблюдений, наряду с обострением БА, диагностирован перикардит, в другом — ограниченный двусторонний выпотной плеврит и еще в



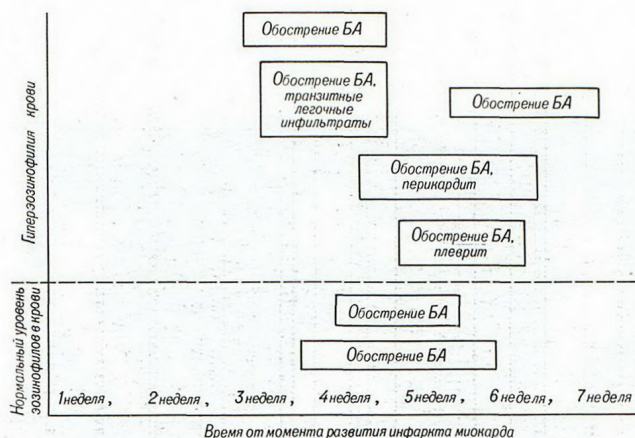


Рис. 1. Сроки развития обострения бронхиальной астмы в функционально-восстановительном периоде инфаркта миокарда.

одном случае — скиалогическая картина транзиторных легочных инфильтратов (рис. 1).

Ниже приводится наблюдение, наглядно иллюстрирующее подобное клиническое взаимоотношение между ИМ и БА.

Больной С-в, 1919 г. р. С 1956 г. страдает БА, инфекционно-зависимой формой, ваготонический вариант, которая в последние годы «контролировалась» ингаляциями бекотида и беродуала. С 1971 г. присоединилась сопутствующая ИБС, проявляющаяся нерегулярными приступами стенокардии I—II

ФК. 14.02.86 г. на фоне прогрессирующего течения стенокардии у больного развился обширный трансмуральный ИМ переднесептальной локализации с распространением на верхушку сердца и боковую стенку левого желудочка. Наряду с привычной противоастматической терапией, больной получал су-стак-форте, коринфар, гепарин внутривенно капельно. На 21-й день ИМ у больного возникло выраженное обострение БА в виде повторных приступов экспираторного удушья, каш-ля с отхождением водянистой слизистой мокроты, а при рент-генографии органов грудной клетки выявлена многофокусная двусторонняя инфильтрация легочной ткани (рис. 2). При этом обращала на себя внимание гиперэозинофилия крови до 24 %, повышение СОЭ до 35—38 мм/ч при неизменных других показателях клинической гемограммы. На фоне назна-чения внутривенных капельных вливаний 2,4 % раствора эуфиллина (360—480 мг/сут), метипреда (500 мг/сут) в со-четании с приемом преднизолона внутрь (15 мг в сутки) уда-лось добиться в течение ближайших 5—7 дней купирования обострения БА; уровень эозинофилии крови снизился до 7 %, а при контрольной рентгенографии органов грудной клетки констатировано исчезновение очаговых затемнений легочной ткани, что давало основания говорить об их эозинофильном характере.

В этом контексте привлекают внимание и следующие два наблюдения. Речь идет о пациентах с предшествующим ла-тентным течением БА, характеризовавшимся кашлем, парок-сизмальной одышкой, но отсутствием развернутых приступов экспираторного удушья, у которых в послеперикардном пери-оде произошла трансформация клинической картины БА с при-соединением тяжелых астматических приступов.

Нам представляется, что развивающееся спон-танное обострение БА в поздние сроки ИМ может быть рассмотрено как одно из специфических про-явлений ПС. В пользу этого свидетельствуют сро-ки обострения легочного заболевания — 3—6-я неделя, когда наблюдается наибольшая актив-

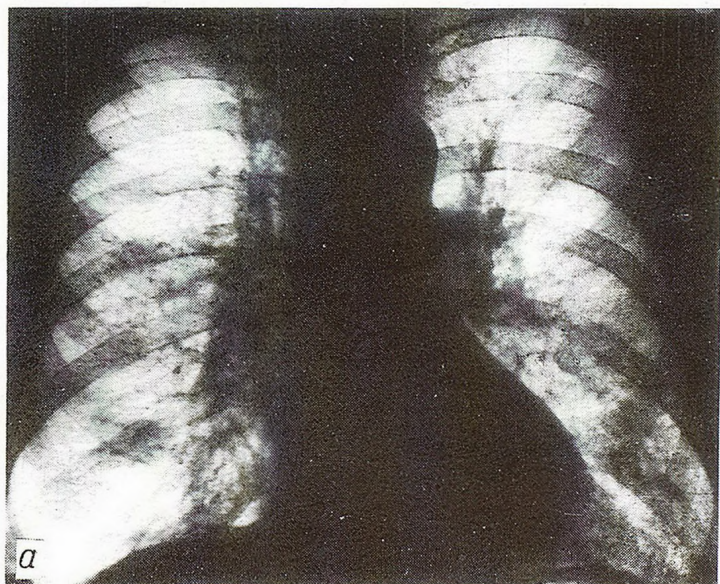


Рис. 2. Рентгенограммы органов грудной клетки больного С-ва в прямой (а) и правой боковой (б) проекциях.

Многофокусная инфильтрация легочной ткани обоих легких.



ность патологических иммунных (аутоиммунных) реакций к антигенному материалу некротизированных кардиомиоцитов; об этом же говорит и преходящая гиперэозинофилия крови, которая в части наблюдений предшествует клинической манифестации обострения БА.

В этой связи известные иммунологические сдвиги, установленные у больных ИМ [3, 4, 10, 11, 13, 14], — выход антигена из поврежденных тканей, образование антикардиальных антител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с активацией каскада эффекторных звеньев (системы комплемента, макрофагальной системы, простагландинов, кининов, гистамина и др.) — имеют новое «прочтение» в свете полученных нами данных. Речь идет о возможной индукции соответствующими иммунологическими сдвигами, закономерно сопровождающими ИМ, обострения сопутствующего бронхолегочного процесса.

Для подтверждения этого предположения была проанализирована динамика ряда показателей гуморального иммунитета (иммуноглобулины А, М, G, общий сывороточный иммуноглобулин Е, ЦИК) в разные сроки ИМ в сопоставлении с особенностями клинического течения БА. При этом нам не удалось установить каких-либо очевидных клинко-иммунологических корреляций между фактически определяемым содержанием иммуноглобулинов крови и клинической картиной ИМ (распространенность, глубина, осложнения); это же касается и динамики анализируемых показателей гуморального иммунитета в зависимости от клинических проявлений сопутствующей БА (обострение, стабильное течение).

Аналогично обстояло дело и с динамикой общего сывороточного IgE, анализируемого нами отдельно у больных с IgE-зависимым и IgE-независимым патогенетическим вариантами БА. Эти данные соотносятся с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующих, что определение иммуноглобулинов у больных ИМ не имеет практического значения ввиду отсутствия связи между гуморальной иммунологической реакцией и клинической картиной заболевания [15, 19, 28, 29].

В противоположность этому, динамика ЦИК у обследуемых нами больных характеризовалась определенными закономерностями. Так, у 7 больных, переносящих в функционально-восстановительном периоде ИМ обострение сопутствующей БА, возрастание концентрации ЦИК (ее значения у лиц контрольной группы составили  $91,0 \pm 7,0$  ед.) было более значительным и статистически достоверным, нежели у больных со стабильным течением бронхолегочного заболевания (рис. 3). Особенно наглядными различия представляются на 14-й и 21-й дни ИМ:  $312 \pm 31$  ед. и  $259 \pm 27$  ед. ( $p < 0,05$ ),  $357 \pm 43$  ед. и  $238 \pm 27$  ед. ( $p < 0,01$ ) соответственно. Здесь следует подчеркнуть, что среди 7 больных с обострением БА в поздние сроки ИМ в 6 случаях очаговые поражения миокарда носили проникающий характер и имели значитель-

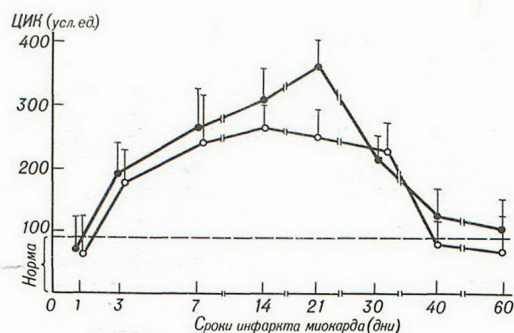


Рис. 3. Динамика ЦИК крови в различные сроки инфаркта миокарда в зависимости от характера течения сопутствующей бронхальной астмы.

Знаками с темными точками обозначено обострение заболевания, со светлыми — стабильное течение.

ную распространенность (в т. ч. у 3 больных — переднезадняя локализация ИМ). Этот факт подтверждает хорошо известное положение о том, что массивность инфарктирования сердечной мышцы, состоящая в связи с выраженностью аутоантигенемии, обуславливает более значительные иммунологические сдвиги и, как следствие того, более частое развитие поздних осложнений, в т. ч. и ПС [8, 10, 11].

Известные различия в динамике концентрации ЦИК удалось подтвердить и в более поздние сроки ИМ. Так, если у больных со стабильным течением БА к 40-му дню ИМ выявлялась нормализация концентрации ЦИК ( $93,0 \pm 31$  ед.), то в группе пациентов, переносящих обострение бронхолегочного заболевания, анализируемый показатель оставался повышенным на 40-й ( $143 \pm 31$  ед.) и на 60-й день ( $121 \pm 27$  ед.).

Относительно частое развитие обострения БА в функционально-восстановительном периоде ИМ предполагает проведение тщательного лабораторного и функционального контроля в целях раннего выявления симптомов обострения бронхолегочного заболевания и последующего назначения адекватной терапии. Мы считаем оправданным в подобных ситуациях профилактическое назначение пролонгированных форм глюкокортикоидов (метипред-40, кеналог-40, флостерон и др.) еще до развития клинически очерченного обострения БА, ориентируясь при этом лишь на динамику уровня эозинофилии крови.

В этом плане показательно наблюдение за 15 больными БА легкой и средней степени тяжести, не получавшими глюкокортикоиды внутрь или ингаляционно, в возрасте 45—69 лет, переносящих достоверные крупноочаговые ИМ, в т. ч. в 7 случаях — повторные.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Поскольку рассматриваемые случаи касались больных, госпитализированных позднее 31.06.87 г., они не были включены в основную группу обследуемых и не подвергались углубленному анализу



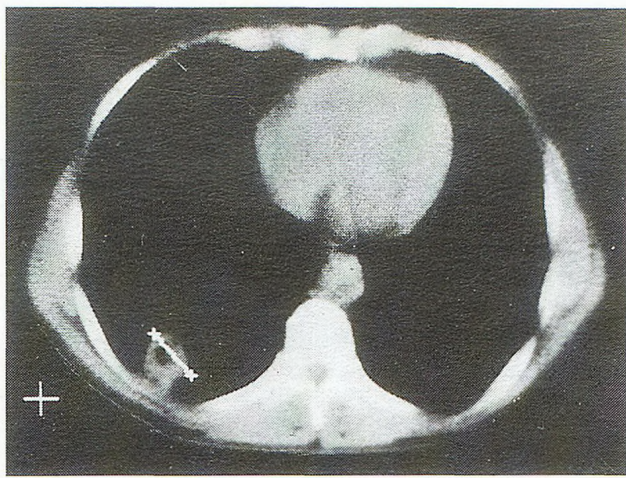


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки больного С.-о.

Очаговое затемнение легочной ткани и утолщение костальной плевры в заднебазальных отделах правого легкого.

Всем пациентам при установлении факта возрастания эозинофилии крови (до 5—9 %) однократно внутримышечно вводился один из пролонгированных глюкокортикоидов в стандартной дозировке (метипред-40 и кеналог-40 — в дозе 80 мг, флостерон — в дозе 5 мг). Последующее проспективное наблюдение свидетельствовало, что ни в одном из этих случаев не был диагностирован ПС, в т. ч. и в форме обострения сопутствующей БА.

Несомненный клинический интерес представляет и установленная хронологическая связь между перенесенным ИМ и последующим развитием БА. Так, из 32 больных группы Б без предшествующего анамнеза ХЗЛ и атопии в постинфарктном периоде (через 2,5—7 месяцев после ИМ) у 6 пациентов отмечено появление первых симптомов БА. И если в 2 случаях имелись основания говорить о возможно ятрогенном дебюте бронхолегочного страдания (в качестве инициального фактора выступал пропранолол, принимаемый больными в суточной дозе 60—80 мг), то в остальных 4 наблюдавшихся клиническая манифестация БА носила «спонтанный» характер, о чем, в частности, свидетельствует следующее наблюдение.

Речь идет о пациенте С.-о, 61 года, у которого ИМ осложнился развитием торпидно текущего правостороннего плевропневмонита в рамках постинфарктного синдрома (рис. 4), что потребовало даже длительного (1,5 месяца) использования пероральных глюкокортикоидов. По прошествии 5 месяцев от момента развития ИМ у больного возникла БА, манифестировавшая астматическим состоянием. Существенно, что в этом случае отсутствовал предшествующий легочный анамнез, а в постинфарктном периоде больной не принимал бета-адреноблокаторы.

Подобный клинический феномен, впрочем, не является неожиданным. В литературе имеются еди-

ничные описания развития БА после перенесенного ИМ, трактуемой как «аутоиммунная бронхиальная астма» [17, 18]. И хотя подобная форма болезни не нашла отражения в современных классификационных построениях БА, очевидно, что рассматриваемые иммунологические нарушения в рамках ИМ могут стать пусковым фактором в становлении и развитии сопутствующего бронхолегочного процесса. Правда, при этом не совсем ясно, какие конкретно иммунологические сдвиги «рождают» симптомокомплекс БА. Здесь можно лишь отметить, что во всех 6 наблюдавшихся нами случаях развития БА в постинфарктном периоде был подтвержден реагиновый вариант патогенеза заболевания с повышением общего сывороточного IgE до 156—378 КЕ/л.

Вероятно, дебют БА в постинфарктном периоде суть либо клиническая манифестация латентной сенсибилизации организма на почве аутоиммунизации продуктами распада некротизированных кардиомиоцитов, либо своеобразное течение позднего ПС в виде аллергоза дыхательных путей, трансформирующегося со временем в БА. Последнее предположение сближает нас с точкой зрения Е. С. Брусиловского [5], наблюдавшего среди 127 больных с ПС (анамнестически у них отсутствовали ХЗЛ, аллергические заболевания и хроническая очаговая инфекция) в 9,5 % случаев формирование клинической картины БА.

Таким образом, среди больных с сочетанием ИБС и БА в старших возрастных группах частота развития достоверного крупноочагового ИМ составила 24,3 %. Примечательно, что у пациентов, переносящих ИМ на фоне длительного предшествующего течения БА, характерен более пожилой возраст и менее продолжительный анамнез стенокардии. При этом имел место, как правило, типичный ангинозный дебют ИМ, а клинические проявления сопутствующего бронхолегочного страдания как бы отходили на второй план.

У четверти больных в функционально-восстановительном периоде ИМ диагностировано обострение сопутствующей БА. Данный клинический феномен по патогенезу приближается к ПС, в происхождении которого известное значение имеют иммунокомплексные реакции (участие IgE-опосредованных реакций не получило убедительного подтверждения). В группе больных без предшествующего анамнеза ХЗЛ и атопии в 17,8 % случаев в постинфарктном периоде (в сроки от 2,5 до 7 месяцев) отмечено появление первых симптомов БА, что свидетельствует либо о клинической манифестации латентной сенсибилизации, либо о своеобразном течении позднего ПС на почве аутоиммунизации организма продуктами распада некротизированных кардиомиоцитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксельруд М. М., Устинов А. Г., Татарский А. Р. и др. // Клин. мед. — 1987. — № 9. — С. 51—55.



2. Аксельруд М. М., Устинов А. Г., Татарский А. Р. и др. // Кардиология.— 1989.— № 1.— С. 78—83.
3. Барановский П. В. // Тер. арх.— 1983.— № 4.— С. 46—47.
4. Барановский П. В. // Кардиология.— 1985.— № 4.— С. 104—105.
5. Брусиловский Е. С. // Терх арх.— 1983.— № 4.— С. 110—113.
6. Волож И., Розенбаум Э. Э., Йеисте Э. В. // Клини. мед.— 1976.— № 7.— С. 46—48.
7. Ионов В. А. // Врач. дело.— 1984.— № 6.— С. 57—59.
8. Кацман Р. Ф., Эсенбаева Э. М. // Тер. арх.— 1978.— № 2.— С. 110—115.
9. Коган Б. Б., Даниляк И. Г., Заславский М. Н. // Казанск. мед. журн.— 1969.— № 2.— С. 12.
10. Корочкин И. М., Чукаева И. И., Литвинова С. Н. // Кардиология.— 1985.— № 2.— С. 58—60.
11. Корочкин И. М., Чукаева И. И., Королев В. С. и др. // Кардиология.— 1989.— № 10.— С. 37—39.
12. Кубышкин В. Ф., Ионов В. А. // Кардиология.— 1984.— № 1.— С. 39—41.
13. Осипов С. П., Бахов Н. И., Сидоренко Б. А., Титов В. Н. // Тер. арх.— 1981.— № 8.— С. 31—34.
14. Пономарева А. Г., Кулямин В. И., Фомина Л. А. и др. // Кардиология.— 1986.— № 9.— С. 45—49.
15. Словиньски С., Мошчыньски П. // Кардиология.— 1987.— № 12.— С. 89—91.
16. Шелагуров А. А., Трушиский Э. К. // Тер. арх.— 1971.— № 7.— С. 49—52.
17. Юренев П. Н. // Кардиология.— 1974.— № 7.— С. 73—78.
18. Юренев П. Н., Семенович Н. И., Чучалин А. Г. // Бронхиальная астма.— М., 1976.
19. Campisi D. et al. // Boll. della Societe Italiane di Biologia Sperimentale.— 1983.— Vol. 59.— P. 1—9.
20. Chapell A. G. // Brit. J. Dis. Chest.— 1984.— Vol. 78.— P. 174.
21. Davies A. M., Gevy J. // Am. Heart. J.— 1980.— Vol. 60.— P. 669—674.

22. Dressier W. // Circulation — 1955.— Vol. 12.— P. 697—698.
23. Dressler W. // J. A. M. A.— 1956.— Vol. 160.— P. 1379—1385.
24. Dressler W. // Arch. Intern. Med.— 1959.— Vol. 203.— P. 1379—1385.
25. Liem K. L., ten Veen J. H., Lie K. J. // Acta Med. Scand.— 1971.— Vol. 206.— P. 473—475.
26. Samad T. A., Noehren T. H. // DDis. Chest.— 1965.— Vol. 47.— P. 26—29.
27. Schlauf R. C., Cohn J. V. // Chest.— 1979.— Vol. 75.— P. 178—181.
28. Smith G. W., McArthur C. J., Simpson L. J. // J. Clin. Lab. Immunol.— 1983.— Vol. 12.— P. 197.
29. Triole G. et al. // J. Clin. Lab. Immunol.— 1984.— Vol. 13.— P. 35—39.
30. Welin L., Vedin A., Wilhelmsson G. // Brit. Heart. J.— 1980.— Vol. 50.— P. 140—145.

Поступила 26.12.90

## BRONCHIAL ASTHMA AND MYOCARDIAL INFARCTION: CLINICAL AND PATHOGENIC COMPARISON

V. T. Ivashkin, A. I. Sinopalnikov, O. I. Klochkov

### Summary

This paper deals with clinical and pathogenic correlations between bronchial asthma (BA) and myocardial infarction (MI) when they are associated in elderly patients. Some specific features of the clinical course of the bronchopulmonary disease have been observed in acute and function-rehabilitation periods of MI; pathogenic mechanisms those features are based on are discussed. The authors substantiate the advisability of distinguishing a so-called autoimmune BA in respect to the cases of clinical manifestation of BA in post-infarction period.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.248-02:[615.212.3:547.587.11]-07-08

Н. А. Дидковский, В. К. Трескунов, Т. В. Захаржевская, Н. Г. Евсеев,  
Н. В. Решетова, Т. К. Шмелева

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АСПИРИНОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ физико-химической медицины (дир.— академик АМН СССР Ю. М. Лопухин) Минздрава РСФСР и кафедра клинической иммунологии (зав.— проф. А. В. Караулов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Впервые случаи удушья, причиной которого послужил прием медикамента, содержащего салицилат, описаны в начале XX века [12, 13]. В последнее десятилетие сочетание бронхиальной астмы (БА) с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) выделено в особую клинко-патогенетическую форму заболевания [6, 9], обладающую своеобразием симптоматики, а также интимных механизмов бронхоспазма. Несмотря на большое количество исследований по проблеме патогенеза «аспириновой астмы» (АА), до сих пор отсутствует общепринятая теория, удовлетворительно объясняющая характерные для этой формы БА клинические феномены, как то: появление

симптомов анафилактической реакции вслед за приемом НПВП, формирование толерантности к повторному воздействию препарата, а также возможность аспириновой десенсибилизации. По-видимому, наиболее близка к расшифровке патогенеза аспириновой удушья тромбоцитарная теория, согласно которой препараты, угнетающие цикло-оксигеназный путь расщепления арахидоновой кислоты (аспирин и др. НПВП), обладают способностью активировать тромбоциты больного АА. При этом блокируется простагландиновая эндопероксидаза, расщепляющая бронхоконстрикторные медиаторы в клетках [11]. При повторном воздействии специфического агента в течение 24—72 часов тромбоциты перестают отвечать про-



дукцией простагландинов, лейкотриенов, липоксинов, тромбоцитарного фактора и т. д., таким образом больной десенсибилизируется.

По данным ряда исследований [2, 10, 11], от 20 до 30 % больных БА реагируют удушьем на прием аспирина и других НПВП. Некоторые авторы называют более низкие цифры частоты случаев АА. Разнообразие точек зрения на частоту аспириновой бронхоспазма среди других видов удушья объясняется различиями в методике популяционных исследований. Например, ориентация только на данные анамнеза приводит к потере большого количества больных, у которых АА протекает скрыто или же непереносимость НПВП только формируется.

При обследовании 200 наблюдаемых нами больных БА (70 мужчин и 130 женщин в возрасте 15—65 лет) с помощью провокационной пробы с ацетилсалициловой кислотой из 60 больных с доказанной непереносимостью аспирина только в половине случаев в анамнезе имелись указания на какие-либо побочные реакции на НПВП. Причем у 12 (6 %) человек из 200 больных БА провокационная проба с аспирином не подтвердила данные анамнеза о непереносимости препарата, а в 3 из этих 12 случаев аспирин оказал даже бронхорасширяющее действие.

Приводим описание проведения провокационной пробы с аспирином. Непосредственно перед началом теста определяли состояние бронхиальной проходимости по данным кривой поток — объем форсированного выдоха. В дальнейшем проба осуществлялась двойным слепым методом. Больному в желатиновой капсуле назначалось 5 мг ацетилсалициловой кислоты или же 5 мг плацебо (бикарбонат натрия). Через час повторно исследовалась бронхиальная проходимость. В том случае, когда показатели бронхиальной проходимости не менялись, дозу аспирина (плацебо) удваивали. Процедуру повторяли до тех пор, пока не регистрировалось снижение показателей кривой поток — объем на 25 % и более от исходного уровня или же общая доза принятого медикамента доходила до 535 мг. При менее выраженном падении бронхиальной проходимости через 30 мин вновь исследовалась функция внешнего дыхания и при восстановлении исходного состояния бронхиальной проходимости увеличение дозы аспирина (плацебо) продолжали. Если признаки бронхоспазма сохранялись, проведение теста прекращали. Возникновение клинических проявлений аспириновой непереносимости — чихания, кожного зуда, высыпаний по типу крапивницы, затруднения дыхания, слезотечения — являлось показанием к прекращению пробы. На следующий день тест повторялся. При этом больной принимал или аспирин, или плацебо, в зависимости от того, что назначалось в первый день.

Осуществление провокационной пробы с ацетилсалициловой кислотой при условиях постоянного контроля за бронхиальной проходимостью испытуемого, а также использование плацебо-теста позволяют достоверно и достаточно безопасно для больного диагностировать аспириновую идиосинкразию. Как правило, при наличии непереносимости ацетилсалициловой кислоты имеется перекрестная реакция на другие НПВП, хотя существуют случаи избирательной повышенной чувствительности к одному из препаратов. Безопасность и

информативность метода повышаются при использовании для оценки результатов пробы коэффициента чувствительности (КЧ) к НПВП.

$$КЧ = \lg \frac{\% \text{ падения показателя дыхания}}{\text{количество препарата в г}}$$

В коэффициенте интегрируются как реактивность бронхов — % падения показателя функции внешнего дыхания, так и чувствительность — количество бронхоконстрикторного препарата. Десятичный логарифм введен для большего удобства оперирования с полученными цифрами. Для оценки реакции на препарат не обязательно наращивать его дозу, чтобы получить пороговое значение уровня падения бронхиальной проходимости (25 % форсированного выдоха для кривой поток — объем), достаточно зафиксировать стойкое ее снижение, чтобы определить КЧ. Поэтому удается уменьшить общую дозу принятого испытуемым аспирина, что несомненно повышает безопасность пробы.

Конечно, наиболее безопасным методом диагностики непереносимости НПВП является проба *in vitro*, поиски которой активно идут в настоящее время. Например, изучалась возможность выявления идиосинкразии к НПВП по увеличению продукции простагландина серии F<sub>2</sub>-альфа лейкоцитами больного АА под воздействием раствора индометацина [1]. Перспективным диагностическим методом считается разрабатываемый тест активации тромбоцитов чувствительного к аспирину больного ингибиторами циклооксигеназы [10].

В своей работе с целью диагностики непереносимости НПВП мы использовали метод флуоресцентного зондирования зондом-катионом ДСМ [4-( $\Pi$ -диметиламиностирил)-1-метилпиридиний] тимоцитов крысы, инкубированных с плазмой, полученной из пробы крови, к которой был добавлен аналгин (в концентрации 0,02 мг/мл). Работами биофизиков ранее было показано, что интенсивность флуоресценции тимоцитов падает при деполяризации клеточной мембраны [5, 8]. Состояние трансмембранного потенциала существенно зависит от воздействия на мембрану биологически активных веществ. Контакт крови больного БА, чувствительного к НПВП, с аналгином, по-видимому, сопровождается образованием большого количества медиаторов, что приводит к снижению светимости мембран тимоцитов крысы под воздействием зонда-катиона ДСМ после инкубации клеток с плазмой крови больного АА. Так, например, коэффициент снижения доли светящихся тимоцитов у больных АА был равен  $0,72 \pm 0,07$ ; а в контроле —  $1,02 \pm 0,02$  ( $p < 0,01$ ). В качестве контрольной группы была взята группа больных БА, не чувствительных к НПВП. Плазма больных АА, полученная после бронхоспазма, развившегося при воздействии неспецифического агента, также не оказывала деполяризующего действия на мембрану тимоцитов, что подтвержда-



Эффективность применения гемосорбции, десенсилизации аспирином и их сочетания у 60 больных АА

| Вариант течения АА | Гемосорбция   |                         |      | Десенсилизация |                         |      | Гемосорбция и десенсилизация |                         |      |
|--------------------|---------------|-------------------------|------|----------------|-------------------------|------|------------------------------|-------------------------|------|
|                    | Число больных | Положительный результат |      | Число больных  | Положительный результат |      | Число больных                | Положительный результат |      |
|                    |               | %                       | абс. |                | %                       | абс. |                              | %                       | абс. |
| Высокий КЧ         | 14            | 36                      | 5    | 14             | 21                      | 3    | 20                           | 30                      | 6    |
| Низкий КЧ          | 11            | 54                      | 6    | 11             | 100                     | 11   | —                            | —                       | —    |
| АА+атопия          | 5             | 60                      | 3    | 5              | 60                      | 3    | 4                            | 100                     | 4    |

ет специфичность пробы. Метод с использованием флуоресцентного зонда-катиона ДСМ может быть применен также для контроля за эффективностью специфической десенсилизации аспирином. Как оказалось, у больных с хорошим результатом десенсилизации, т. е. полностью толерантных к ацетилсалициловой кислоте, доля недеполяризованных тимоцитов повышается и в некоторых случаях достигает нормальных цифр.

Десенсилизация ацетилсалициловой кислотой является методом патогенетической терапии и профилактики АА. При этом эффект достигается формированием периода толерантности, при помощи постепенного наращивания принимаемых ежедневно количеств препарата. Устойчивость к НПВП в дальнейшем поддерживается длительным назначением 0,5—0,6 г аспирина ежедневно или через день. Как показало наблюдение за десенсицированными больными АА, прием поддерживающих доз медикамента в течение 6—12 мес может вызвать потерю сенсibilизации к НПВП на длительный срок, иногда даже после отмены аспирина. Активные исследования по проблемам аспиринной десенсилизации показали, что далеко не во всех случаях возможно проведение данного метода лечения. Как правило, при высокой степени чувствительности к ацетилсалициловой кислоте ( $KЧ \geq 2,0$ ) не удается достичь толерантности из-за развития обострения заболевания уже при приеме минимальных количеств препарата (рекомендуется начинать десенсилизацию с 2,5—5 мг аспирина).

В тех случаях, когда АА протекает на фоне сенсibilизации к экзоаллергенам (15—16 % всех случаев), проведение десенсилизации аспирином в качестве единственного метода лечения не приводит к стойкому положительному эффекту. Альтернативным способом снижения уровня гиперчувствительности вообще и к НПВП в частности может служить гемосорбция [3, 4, 7]. Проведение 1—2 процедур гемосорбции с использованием активированного угля марки СКН позволило значительно снизить уровень чувствительности к аспирину у 28 больных АА с высоким КЧ. Благодаря эфферентной терапии примерно половине этих больных удалось в дальнейшем осу-

ществить аспириновую десенсилизацию и длительно (2—3 года) стабилизировать течение заболевания с помощью профилактического приема поддерживающих доз препарата. Сочетанное применение гемосорбции и десенсилизации ацетилсалициловой кислотой позволило нам значительно повысить эффективность лечения при наличии у больных АА сенсibilизации к экзоаллергенам.

Таблица демонстрирует эффективность различных методов патогенетической терапии АА в зависимости от ее клинико-патогенетического варианта течения. Как видно из таблицы, гемосорбция оказалась выраженный терапевтический эффект лишь у 5 из 14 больных АА с высокой степенью чувствительности к аспирину. Сочетанное применение гемосорбции и десенсилизации аспирином позволило получить стойкий положительный эффект еще у 6 из 20 больных с высоким КЧ, у которых проведенные ранее гемосорбция либо десенсилизация оказались неэффективными. У больных с низким КЧ более эффективным оказалось применение десенсилизации аспирином — положительный эффект достигнут у всех 11 больных. В случаях сочетания АА с атопической формой заболевания наибольшая эффективность получена при сочетанном применении гемосорбции и десенсилизации аспирином.

Одним из факторов, объясняющих положительное действие гемосорбции на течение АА, является ее иммунокорригирующий эффект. При обследовании 60 больных АА было выявлено, что в большинстве случаев имеют место значительные нарушения клеточного звена иммунитета. Так, при исследовании фагоцитоза обнаружена недостаточность резервной внутриклеточной антибактериальной активности нейтрофилов на фоне персистирующего воспалительного процесса: активированный латексом тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ акт.) оказался сниженным: при  $KЧ \geq 2$  — до  $42,3 \pm 2,4$  %, а при  $KЧ < 2$  — до  $38,4 \pm 2,1$  % (в норме диапазон колебаний 45—75 %;  $X \pm m$  —  $60,0 \pm 1,9$  %). В то же время спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ спон.) был повышен: при  $KЧ \geq 2$  — до 30—32 %, при  $KЧ < 2$  — до 14—16 % (при норме 4—9 %). Отмечена также при АА и



депрессия поглотительной функции нейтрофилов и моноцитов. Общая фагоцитарная активность нейтрофилов (ОФА<sub>н</sub>) у высокочувствительных к аспирину больных была  $1,63 \pm 0,17$ , а при низкой чувствительности —  $1,96 \pm 0,08$ ; при норме —  $2,29 \pm 0,07$ . То же для моноцитов —  $1,85 \pm 0,1$  и  $1,89 \pm 0,08$ ; норма —  $2,47 \pm 0,03$ . Слабость клеточного иммунитета у больных АА усугублялась Т-клеточным дефицитом, особенно хелперной субпопуляции. При высокой степени чувствительности к аспирину абсолютное и относительное содержание Т<sup>h</sup> лимфоцитов было почти в 2 раза меньше нормы, что соответственно приводило к параллельному снижению иммунорегуляторного индекса.

При использовании в лечении больных гемосорбции отмечалась заметная нормализация нарушенных иммунологических функций: повышались показатели активированного НСТ-теста, улучшалась поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов, снижался спонтанный НСТ-тест. У больных АА, сенсibilизированных к экзоаллергенам, исходно повышенный уровень иммуноглобулина Е снижался. Отмечена также тенденция к снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных АА с исходно повышенным их содержанием.

Другим фактором, определяющим эффективность гемосорбции при АА, является снижение уровня общей и специфической трахеобронхиальной гиперчувствительности и гиперреактивности. Под влиянием эфферентной терапии на 7—10-й день после проведения процедуры резко падал КЧ к простагландину серии F<sub>2</sub>-альфа с  $4,3 \pm 0,8$  до  $1,3 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ), в 2 раза выросла толерантность к физической нагрузке. Повторные провокационные пробы с ацетилсалициловой кислотой после проведенной гемосорбции фиксировали значительное уменьшение КЧ к аспирину (с  $2,8 \pm 0,8$  до  $1,7 \pm 0,6$ ). При низкой исходной чувствительности к НПВП в единичных случаях удавалось только при помощи гемосорбции полностью ликвидировать непереносимость аспирина.

Таким образом, можно сделать заключение, что АА является широко распространенной формой бронхиальной астмы. Нередко больные не подозревают о наличии у них непереносимости НПВП, при этом рискуя получить тяжелое обострение БА при назначении этих препаратов. Практически всем больным БА можно рекомендовать контролируемую провокационную пробу с ацетилсалициловой кислотой, в процессе которой решаются не только диагностические, но и прогностические и терапевтические задачи. Как правило, высокая чувствительность к аспирину сочетается с неблагоприятным прогнозом. Заболевание в этом случае протекает более тяжело, чаще требуется назначение глюкокортикоидов. У больных с высоким КЧ к аспирину диагностируются более выраженные иммунные нарушения, методы патогенетической

терапии обычно малоэффективны, хотя и позволяют с помощью серии гемосорбций уменьшить число рецидивов БА и потребность в базисной терапии, чаще наступает инвалидизация.

При низкой чувствительности к аспирину заболевание протекает более благоприятно, наблюдаются менее выраженные нарушения в системе иммунитета, трахеобронхиальной чувствительности и реактивности. Наиболее подходящим способом лечения и профилактики в этом случае можно считать десенсиитизацию ацетилсалициловой кислотой. Метод дешев, доступен, позволяет проводить иммунокоррекцию, понижать трахеобронхиальную гиперчувствительность и реактивность к бронхоконстрикторам.

Наличие у больного сочетания непереносимости НПВП с сенсibilизацией к экзоаллергенам является показанием к назначению гемосорбции, а затем десенсиитизации аспирином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Апульцина И. Д. Роль простагландинов серии F<sub>2</sub>-альфа и E<sub>2</sub> в патогенезе атопической и инфекционно-аллергической форм бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1980.
2. Диагностика и лечение бронхиальной астмы, протекающей на фоне непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов: Метод. рекомендации / Трескунов В. К., Захаржевская Т. В., Евсеев Н. Г. — М., 1989. — С. 12—15.
3. Дидковский Н. А., Трескунов В. К., Шмелева Т. К. и др. // Клин. мед. — 1988. — № 12. — С. 53—57.
4. Дидковский Н. А., Трескунов В. К., Захаржевская Т. В. // Там же. — 1989. — № 12. — С. 40—44.
5. Добрецов Г. Е., Косников В. В., Шанин С. С. и др. // Цитология. — 1980. — Т. 22, № 3. — С. 320—325.
6. Дуков Л. Г., Борохов А. И. Диагностические и лечебно-тактические ошибки в пульмонологии. — 2-е изд. — М., 1988. — С. 20—21.
7. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А. Г. Чучалина. — М., 1989. — С. 204—220.
8. Косников В. В., Добрецов Г. Е. // Биол. мембраны. — 1986. — Т. 3, № 4. — С. 391—396.
9. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. — М., 1985.
10. Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management / Ed. P. J. Barnes, I. W. Rodger, N. C. Thompson. — London, 1988. — P. 784.
11. Barnes P. J., Thompson N. C. Drug-Induced Asthma. — London, 1988. — P. 533—544.
12. Cooke R. A. // J. A. M. A. — 1919. — Vol. 73. — P. 759—760.
13. Widal F., Abrami P., Dermoyer I. // Press. — 1922. — Vol. 30. — P. 189—193.

Поступила 19.12.90

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ASPIRIN BRONCHIAL ASTHMA

N. A. Didkovsky, V. K. Treskunov, T. V. Zacharzhevskaya, N. G. Evseev, N. V. Reshetova, T. K. Shmeleva

### Summary

60 cases of intolerance to non-steroid anti-inflammatory drugs (NAID) have been revealed in the examination of 200 bronchial asthma patients with the help of the authors' version of aspirin challenge with the determination of sensibility coefficient. In



vitro analgin test with fluorescent cation-probe DSM (4-(p-dimethylaminostyryl)-1-methylpyridinium) has been shown to have high sensitivity and specificity for the diagnostics of bronchial asthma associated with intolerance to NAID. The results of

aspirin desensitization, hemosorption on activated coals and combination of both methods in patients with low and high NAID sensitivity coefficients, and in a group of patients with bronchial asthma associated with sensibilization to exoallergens.

## Лекции

© Е. И. ШМЕЛЕВ, 1991

УДК 616.24-085.38.015.2:615.246.2

Е. И. Шмелев

### ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Отдел гранулематозных болезней легких (зав.— д. м. н. Е. И. Шмелев) Центрального НИИ  
туберкулеза МЗ СССР (дир.— академик АМН СССР проф. А. Г. Хоменко), Москва

Экстракорпоральные методы (ЭМ) лечения — методический подход, основанный на корригирующих воздействиях на циркулирующую кровь или ее компоненты, осуществляемых в экстракорпоральных условиях, т. е. вне организма человека.

Экстракорпоральные методы лечения применяются в пульмонологии с 70-х годов. И вот уже около 20 лет эти методы являются предметом различных по остроте научных дискуссий, имеют своих сторонников и противников. Несмотря на множество нерешенных теоретических вопросов о механизмах действия ЭМ и точках их приложения, они уже довольно прочно вошли в арсенал лечебных методов в пульмонологической практике.

На сегодняшний день можно выделить 5 основных групп ЭМ:

1. Гемаферез: плазмаферез (неспецифический, селективный), цитаферез (эритроцитаферез, лимфоцитаферез, тромбоцитаферез).

2. Сорбционные методы: неспецифические (гемосорбция, плазмасорбция), селективные (иммуносорбция, сорбция на неиммунных феноменах).

3. Экстракорпоральная иммунокоррекция.

4. Экстракорпоральный газообмен.

5. Квантовая гемотерапия (ультрафиолетовое облучение, воздействие лазером, гамма-лучами).

Гемаферез (греч. *arhairesis* удаление) основан на удалении части циркулирующей плазмы (плазмаферез) или форменных элементов крови (цитаферез). Сорбционные методы основаны на перфузии крови или ее компонентов через различные по своим свойствам сорбенты. Экстракорпоральная иммунокоррекция базируется на воздействии иммунокорригирующих средств на циркулирующие иммунокомпетентные клетки в экстракорпоральных условиях. Экстракорпоральный га-

зообмен основан на приемах элиминации углекислоты и насыщения крови кислородом с помощью оксигенаторов, включенных в системы экстракорпорального кровообращения. Квантовая гемотерапия заключается в воздействиях различных источников квантовой энергии на циркулирующую кровь.

Теоретические предпосылки к применению этого методического подхода в лечении болезней органов дыхания следующие.

Кровь — универсальная среда, участвующая практически во всех патологических процессах, начиная от воспаления, аллергии и кончая опухолями. Кровь можно рассматривать как арену, на которой разворачиваются важные этапы патологических и саногенетических процессов, какими бы локальными эти процессы не были. Поэтому, изменяя состав циркулирующей крови, мы имеем реальную возможность вмешиваться в патологический процесс. Исходя из концепции о возможностях вмешательства в патологический процесс через коррекцию состава циркулирующей крови, следует допустить, что эффективность этого вмешательства в значительной мере будет зависеть от интенсивности кровоснабжения шокового (т. е. пораженного) органа. Легкие — единственный орган, в который направляется весь сердечный выброс. При этом следует иметь в виду высокую метаболическую активность легких. ЭМ представляют уникальные возможности целенаправленного (изолированного) воздействия на отдельные клеточные и субклеточные структуры. С помощью ЭМ можно изменять количественные соотношения клеточных элементов и плазмы крови, влиять на процессы клеточной кооперации. ЭМ позволяют удалять (истощать) любой из гуморальных и клеточных компонентов, являющихся ключевым зве-



ном патологических реакций. Все это дает основание ожидать высокого лечебного эффекта ЭМ при заболеваниях легких.

Каковы же преимущества ЭМ перед традиционной фармакотерапией? Любое из необъятного количества фармакологических средств, как бы специфично его действие не было, действует не только на мишень, но на другие органы и системы. Например, кардиотоксическое действие бронхолитиков. Все это порождает хорошо известные проблемы полипрагмазии: лекарственную несовместимость, непереносимость и другие ятрогенные эффекты. Экстракорпоральные методы сводят до минимума этот эффект «рассеивания», т. е. воздействия не только на «мишень», но и на другие структуры организма, именно потому, что с помощью ЭМ представляется возможность целенаправленного воздействия на изолированные вне организма человека «мишени».

Опыт применения ЭМ позволяет назвать основные патогенетические механизмы болезней органов дыхания, воздействие на которые возможно с помощью ЭМ.

**Интоксикация.** Токсический синдром, являющийся универсальным патогенетическим звеном большинства респираторных заболеваний, с успехом компенсируется методами гемафереза и сорбции.

**Иммунная недостаточность.** Иммунокорректирующий потенциал ЭМ определяется их способностью удалять из циркуляции иммуносупрессирующие субстанции, являющиеся промежуточными продуктами воспалительных реакций, а также возможностью непосредственного воздействия на циркулирующие иммунокомпетентные клетки.

**Аллергия.** При аллергических процессах ЭМ дают возможность повысить эффективность элиминации циркулирующих антигенов, антител и иммунных комплексов, медиаторов аллергических реакций, а также стабилизировать мембраны клеток — эффекторов аллергических реакций.

**Бронхиальная гиперреактивность** — одно из распространенных состояний в пульмонологии, выраженность которой колеблется от едва заметных нарушений бронхиальной проходимости, выявляемых специальными функциональными пробами, до тяжелых приступов бронхиальной астмы и зависит от целого ряда гуморальных и циркуляторных факторов, воздействие на которые с помощью ЭМ расширяет диапазон терапии этого синдрома.

**Нарушения микроциркуляции и гемостаза,** проявляющиеся развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, — осложнение многих тяжело протекающих заболеваний органов дыхания. Требуется для своей компенсации применения комплекса воздействий на агрегатное состояние крови: дезагреганты, антикоагулянты, управляемая гемодилюция и пр.,

что с успехом может осуществляться с помощью ЭМ.

**Патология газообмена,** проявляющаяся различными формами дыхательной недостаточности, начиная с ранних стадий, связанных с несоответствием вентиляции и перфузии легких, кончая тяжелыми формами альвеолокапиллярного блока вследствие легочного фиброза — наиболее универсальный патологический синдром в пульмонологии. Применение различных по механизмам действия ЭМ является существенным дополнением к традиционным методам лечения дыхательной недостаточности.

Воздействие на тот или иной механизм с помощью ЭМ не всегда должно быть максимально интенсивным. Тут, по-видимому, срабатывает механизм «качелей», т. е. восстанавливается необходимое соотношение между патогенетическими и саногенетическими процессами. И порой даже небольшого экстракорпорального воздействия бывает достаточно для преобладания саногенетических сил. Это хорошо иллюстрируется довольно стойкими ремиссиями некоторых хронических болезней легких при применении ЭМ. Разрешающие возможности ЭМ различны, поэтому вопросы показаний и противопоказаний целесообразно обсуждать применительно к каждому отдельному ЭМ.

Плазмаферез — один из наиболее распространенных ЭМ, используемых в пульмонологии. Удаление из циркуляции определенных объемов плазмы крови с адекватным возмещением обладает многогранным лечебным действием:

- уменьшение концентрации токсинов;
- гемодилюция, улучшение микроциркуляции;
- уменьшение содержания в циркуляции этиологически значимых антигенов и антител к ним;
- снижение уровня иммуноглобулинов, иммунных комплексов, острофазных протеинов, медиаторов иммунного и инфекционного воспаления;
- переход иммунных комплексов, антигенов и антител из тканевого в циркулирующий пул;
- деблокада рецепторов основных эффекторных клеток;
- повышение эффективности фармакотерапевтических средств.

Из этого перечисления следует, что плазмаферез может быть с успехом использован на определенных этапах практически всех заболеваний легких. Важным элементом действия плазмафереза является деблокада клеточных рецепторов. Это, с одной стороны, активирует естественные саногенетические механизмы, с другой — повышает эффективность традиционных фармакотерапевтических средств. Следует подчеркнуть, что именно благодаря этому механизму плазмаферез в большинстве случаев не противопоставляется фармакотерапии, а при рациональном сочетании усиливает ее действие. Плазмаферез применяется при следующих заболеваниях и синдромах: пневмонии, обструктивный бронхит, бронхиальная



астма, саркоидоз легких, туберкулез легких, фиброзирующие альвеолиты, гемосидероз, гистиоцитоз Х, синдром Гудпасчера, синдром Леффлера, гранулематоз Вегенера.

Для каждой нозологической формы, ее стадии и при особенностях функциональных показателей используются индивидуальные программы плазмафереза. Индивидуализация плазмафереза определяется также и выбором патогенетического звена, на которое лечащий врач собирается оказывать корригирующее действие. Программы плазмафереза обычно различаются по объемам экстракции (извлечения плазмы), замещающим средам (солевые растворы, декстраны, дезинтоксирующие средства, белковые препараты), кратности и частоте операции плазмафереза, а также фоновой (базисной) фармакотерапии.

В техническом отношении плазмаферез можно проводить по прерывистой методике с использованием пластиковых контейнеров и центрифуги либо по непрерывной методике с применением фракционаторов крови (гравитационный или фильтрационный плазмаферез).

Лимфоцитаферез — метод гемафереза, основанный на извлечении из циркуляции и удалении лимфоцитов. Лимфоцитаферез можно проводить только с помощью фракционаторов крови. Метод дает возможность активно вмешиваться в иммунопатологические процессы, редуцируя пролиферированный пул антигенореактивных лимфоцитов. Лимфоцитаферез оказывает мягкое целенаправленное иммуносупрессирующее и противоаллергическое действие, что выгодно отличает его от эффектов кортикостероидов и цитостатиков, назначаемых с этой же целью. Лимфоцитаферез с успехом применяется при некоторых наиболее тяжелых вариантах течения бронхиальной астмы, фиброзирующих альвеолитах.

Другим методом цитафереза, с успехом используемым в пульмонологической практике, является эритроцитаферез. Основным показанием для эритроцитафереза служит вторичный эритроцитоз, нередко наблюдающийся при дыхательной недостаточности, декомпенсация легочного сердца и соответствующие этим состояниям нарушения микроциркуляции в бассейне легочной артерии. Использование эритроцитафереза в сочетании с антикоагулянтами и дезагрегантами существенно повышает эффективность лечения этой категории больных.

Лечебные возможности цитафереза в последние годы дополнены еще одним методом — тромбоцитаферезом, примененным при бронхиальной астме. Предпосылкой к клиническому применению тромбоцитафереза явились эксперименты R. N. Pinkard и др. (1977), показавшие, что искусственно вызываемое снижение числа тромбоцитов в циркуляции тормозит патогенное влияние фактора активации тромбоцитов. Тромбоцитаферез с удалением  $4 \cdot 10^{11}$ — $6 \cdot 10^{11}$  клеток ведет к снижению чувствительности тромбоцитов к факто-

ру активации тромбоцитов, нормализует метаболизм кальция в них и в конечном итоге уменьшает выраженность бронхиальной гиперреактивности у больных бронхиальной астмой.

Современные представления о механизмах основных заболеваний органов дыхания подчеркивают активное участие всех клеточных элементов крови как в патологических, так и саногенетических процессах. Это является предпосылкой к дальнейшему развитию методов цитафереза в лечении болезней легких.

Начало применения сорбционных методов было положено работами научных коллективов под руководством академиков Ю. М. Лопухина и А. Г. Чучалина. Сущность сорбционных методов заключается в перфузии цельной крови или ее компонентов через сорбенты, в результате чего на последних осаждаются некоторые компоненты перфузируемой среды и происходит активация клеточных элементов крови. Помимо прямого лечебного эффекта, наблюдаемого благодаря сорбции токсических продуктов, отмечен выраженный опосредованный эффект, возникающий вследствие активации форменных элементов крови. Детоксикационное, иммунокорригирующее и адренергическое действие гемосорбции с успехом применяется в лечении токсических форм пневмоний, бронхиальной астмы, туберкулеза легких и некоторых других заболеваний легких, в патогенезе которых ведущее место занимают иммунные конфликты.

В отличие от методов гемафереза, при сорбции происходит более мощное активирование форменных элементов крови, что, наряду с отчетливым положительным действием, сопровождается выделением в циркуляцию большого числа лизосомальных ферментов. Поэтому при наиболее тяжелых формах заболеваний легких гемосорбции должна предшествовать терапия, направленная на стабилизацию клеточных мембран. Принцип ксенобиосорбции в меньшей мере способствует неспецифической активации форменных элементов крови, что снижает число непосредственных осложнений. В качестве сорбента используется селезенка (спленосорбция). Делаются попытки применения и других органов (печень, легкие).

Дальнейшее развитие сорбция получила при создании селективных методов, т. е. методов, сорбирующих определенный компонент. Примером является селективная сорбция IgE при бронхиальной астме. Перспективы этого направления определяются теоретической возможностью создания моноклональных антител и на их основе — специфических сорбентов практически ко всем патологическим компонентам, что сделает достижимым истощение любого патологического агента крови. Одновременно развивается и другой принцип селективной сорбции — основанный на иммунных феноменах. Создаются полимерные сорбенты, обладающие тропизмом к отдельным структу-



рам: IgG, протеолитическим ферментам, иммунным комплексам и др.

Изучение кинетики биологически активных субстанций (иммунные комплексы, антитела, лимфоциты и др.), удаляемых из циркуляции с помощью гемафереза и сорбционных методов, обнаружило феномен быстрого и значительного увеличения этих компонентов в циркуляции непосредственно сразу после завершения операции — ребаунд. При этом обнаруживается несоответствие существенного улучшения клинического и функционального состояния больных повышенному содержанию патогенетически значимого компонента. Последующие операции сглаживают выраженность ребаунд-феномена. В настоящее время накоплен фактический материал, позволяющий трактовать ребаунд как мобилизацию тканевого пула соответствующего компонента, что проявляется уменьшением выраженности патологического процесса в легких, несмотря на видимое увеличение содержания этой субстанции в циркуляции. Наиболее демонстративно это видно на примере динамики уровня циркулирующих иммунных комплексов и антител к этиологически значимым агентам при использовании плазмафереза в лечении фиброзирующих альвеолитов.

Логическим развитием методов цитафереза явилось новое направление в ЭМ — экстракорпоральная иммунокоррекция. Экстракорпоральная иммунокоррекция заключается в иммунокорригирующих воздействиях на выделенный пул иммунокомпетентных клеток вне организма с последующей реинфузией. Получены первые клинические результаты успешного применения этого принципа при сочетании тяжелых аллергических синдромов, требующих применения глюкокортикоидов, с гнойно-воспалительными процессами на фоне иммунной недостаточности, когда применение стероидов противопоказано, а назначение иммуностимуляторов усугубляет проявления аллергии.

Квантовая гемотерапия основана на лечебных воздействиях различных источников квантовой энергии (ультрафиолетовое облучение, применение лазера и др.) на циркулирующую кровь. Сообщения об успешном применении этого принципа в лечении пневмоний, хронических бронхитов и бронхиальной астмы демонстрируют определенные лечебные возможности квантовой гемотерапии. Так, ультрафиолетовое облучение крови в сочетании со средствами базисной фармакотерапии ускоряет подавление активности воспаления, снижает уровень ингибиторов протеаз и восстанавливает Т-клеточную реактивность.

Применение различных лазеров как внутрисосудистым, так и экстракорпоральным доступом позволило установить некоторые механизмы лечебного действия лазерной гемотерапии: иммуностимуляция, нормализация перекисного окисления липидов, стимуляция синтеза кортизола, нормализация соотношения цАМФ/цГМФ, восстановление микроциркуляции в зонах поражения. В настоя-

щее время идет период накопления фактического материала по использованию квантовой гемотерапии в пульмонологии. Большой арсенал источников квантовой энергии в сочетании с методами селективного гемафереза открывает перспективы развития этого направления.

Мембранный газообмен применяется у больных с хроническими формами дыхательной недостаточности и заключается в элиминации из циркуляции углекислоты и насыщении крови кислородом в экстракорпоральных условиях с использованием малопоточных мембранных оксигенаторов. В результате улучшения снабжения тканей кислородом, элиминации углекислоты и гемодилюции, достигаемых при проведении мембранного газообмена, отмечается отчетливое положительное влияние на многие звенья патогенеза. Улучшаются реологические свойства крови и морфофункциональные показатели эритроцитов, что повышает эффективность транспорта кислорода. Происходит восстановление показателей гемодинамики, нормализуются вентиляционно-перфузионные отношения в легких. Улучшается ультраструктура легочной паренхимы за счет уменьшения капиллярной и клеточной проницаемости и внутриальвеолярного отека. Применение мембранного газообмена в сочетании с гемосорбцией и плазмаферезом существенно повышает возможности лечения тяжелых форм фиброзирующих альвеолитов, туберкулеза легких и других заболеваний, протекающих с выраженной дыхательной недостаточностью, рефрактерной к ингаляционной оксигенотерапии.

Простое перечисление ЭМ демонстрирует их высокий лечебный потенциал и предполагает расширение сферы применения этого методического подхода.

Помимо чисто прикладного значения, ЭМ могут с успехом использоваться в фундаментальных исследованиях для установления значимости различных компонентов циркулирующей крови в патогенетических и самогенетических механизмах. Возможности изолированного получения отдельных компонентов крови и целенаправленного воздействия на них могут послужить ключом для решения многих задач теоретической пульмонологии.

Обсуждая проблему ЭМ в пульмонологии, нельзя не остановиться на осложнениях, возникающих при их использовании, и других негативных сторонах этого вопроса. Описание различных осложнений ЭМ, встречающееся в литературе, в подавляющем большинстве связано с несовершенством технического обеспечения операции и недостаточной подготовленностью персонала. Вопросы кровяных инфекций (СПИД, вирусный гепатит) с успехом решаются при соблюдении соответствующих санитарно-эпидемиологических режимов, с обязательным предоперационным обследованием пациентов и использованием известных средств защиты персонала. Определенная трудо-



емкость и требование специально оснащенных операционных и обученного персонала компенсируются существенным повышением эффективности лечения пульмонологических больных в тех учреждениях, где налажено регулярное применение ЭМ.

Большой арсенал экстракорпоральных методов и возможности их сочетанного применения открывают определенные перспективы развития этого направления:

создание новых селективных методов гемафереза и гемосорбции;

совершенствование методов экстракорпоральной коррекции функциональной активности форменных элементов крови;

развитие квантовой гемотерапии с использованием всего арсенала источников квантовой энергии;

создание лечебных программ с последовательным и сочетанным применением экстракорпоральных методик применительно к определенным стадиям и формам различных заболеваний органов дыхания.

Исследования в указанных направлениях не только обогатят практическую пульмонологию, но и оснастят теоретическую пульмонологию новыми представлениями о частностях патогенеза за-

болеваний органов дыхания и о возможностях их лечебной коррекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буров А. Н. Сорбционная детоксикация в клинике туберкулеза органов дыхания: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1989.
2. Горчаков В. Д., Сергиенко В. И., Владимиров В. Г. Селективные сорбенты.— М., 1989.
3. Гравитационная хирургия крови / Под ред. О. К. Гаврилова.— М., 1984.
4. Евсеев Н. Г. Эфферентные методы в лечении больных аллергическими и аутоиммунными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1986.
5. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А. Г. Чучалина.— М., 1989.
6. Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине.— М., 1989.
7. Мелентьева Е. М. Лимфоцитаферез и плазмаферез в лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
8. Николаев В. Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.— Киев: Наукова Думка, 1984.
9. Шмелев Е. И. Иммунокорригирующая терапия хронических неспецифических заболеваний легких. Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1983.
10. Шмелев Е. И. и др. // Тер. арх.— 1983.— № 3.— С. 25—29.
11. Шмелев Е. И. и др. // Пробл. туб.— 1988.— № 10.— С. 42—46.

Поступила 12.01.91

© Х. ЛИНДРУУС, 1991

УДК 615.356:577.175.53]:615.835.5]:03:616.248

Х. Линдруус

## ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ВИДЕ ИНГАЛЯЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ

«Орион Фармацевтика», Финляндия

Одной из наиболее характерных патофизиологических особенностей течения бронхиальной астмы является воспаление дыхательных путей. Это приводит не только к гиперреактивности дыхательных путей, но также стимулирует и высвобождение определенных медиаторов воспаления, вызывающих бронхоконстрикцию, секрецию слизи и отек. Эти медиаторы в свою очередь вызывают дальнейшее усугубление воспалительного процесса, что может приводить к формированию спонтанно расширяющегося замкнутого порочного круга, существование которого способствует ухудшению состояния больного, страдающего астмой.

Сегодня фармацевтическая промышленность выпускает несколько глюкокортикоидов, предназначенных для применения в виде ингаляций. Беклометазон дипропионат является одним из наиболее широко используемых препаратов этой группы и поэтому его действие наиболее подробно изучено. Стандартная суточная доза беклометазона дипропионата для взрослых составляет 400 мкг, причем в этом случае речь идет о терапии с приме-

нением низких доз препарата. В то время как для большинства больных, страдающих бронхиальной астмой, эта доза является вполне достаточной, существует также и более малочисленная группа больных, для которых эта доза будет недостаточной. При этом может понадобиться дополнительное назначение какого-либо еще противоастматического средства. Кроме того, состояние больных этой группы может зависеть и от перорального приема стероидных препаратов. Несколько лет назад ставился вопрос относительно целесообразности назначения кортикостероидов в виде ингаляций больным, относящимся к данной группе. Сегодня же терапия с применением высоких доз стероидов широко применяется на практике, причем в случае назначения беклометазона дипропионата речь идет о суточной дозе в 1500 мкг для взрослых и 800 мкг для детей.

Как было указано выше, обоснованием назначения терапии с применением высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций является оптимизация контроля за состоянием больных, страдаю-



щих нестабильной астмой, а также облегчение процесса снижения дозы или отмены перорального приема кортикостероидов. Среди первых исследователей, занимавшихся разработкой и проверкой этой гипотезы, были J. H. Toogood et al., которые в 1977 году производили сравнение эффективности применения суточной дозы беклометазона дипропионата в 1600 мкг и плацебо при лечении больных, страдающих бронхиальной астмой. Результаты этих исследований продемонстрировали, что по мере увеличения дозы беклометазона дипропионата отмечалось и более стойкое снижение выраженности симптомов, уменьшение числа астматических приступов и улучшение функции легких [1]. Позднее эти результаты были подтверждены в ходе еще нескольких исследований.

M. J. Smith и M. E. Hodson в 1983 году опубликовали сообщение об эффективности применения высоких доз беклометазона дипропионата в течение продолжительного периода времени при лечении 293 больных, у которых не удавалось добиться адекватного контроля за состоянием при назначении обычных доз препарата или которым для контроля астматических приступов требовалось назначение пероральных кортикостероидов. Улучшение степени контроля за состоянием отмечалось у 62 % больных, причем оно сопровождалось снижением числа острых астматических приступов [2].

Совсем недавно S. Salmeron et al. (1989) в ходе двойного слепого исследования производили сравнение эффективности применения беклометазона дипропионата в дозе 1500 мкг в день с плацебо. Велось наблюдение за 43 больными, страдавшими бронхиальной астмой, состояние которых не поддавалось контролю при приеме сальбутамола в виде ингаляций или при пероральном приеме теофиллина. При лечении этих больных стабилизация состояния вначале была достигнута путем назначения пероральных кортикостероидов, а затем пероральный прием был заменен приемом в виде ингаляций. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных, получавших беклометазон дипропионат, показатели форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха даже превышали оптимальные уровни до назначения преднизолона. При этом в течение 8-недельного периода исследований отмечалась тенденция к улучшению состояния. У больных, получавших плацебо, соответствующие параметры функции легких оставались ниже оптимального уровня [3].

Несколькими авторами была также сделана попытка дать количественную оценку тому, в какой мере применение высоких доз кортикостероидов в виде ингаляций сможет заменять пероральный прием стероидных препаратов. При проведении этих исследований в большинстве случаев были получены аналогичные результаты. В среднем можно считать, что у 31 % больных, у которых

ранее отмечалась зависимость от перорального приема стероидов, может быть произведена полная отмена системной стероидной терапии. В дополнение к этому еще 48 % больных могли снизить пероральный прием стероидов. Среднее снижение дневной дозы преднизолона, как сообщается, составляет 5,2 мг [4]. Прием беклометазона дипропионата позволяет более эффективно снижать дозу преднизолона, чем прием будесонида [5]. Вместе с тем, так же как и всегда в случаях снижения дозировок при стероидной терапии, следует следить за тем, чтобы оно осуществлялось постепенно.

Сейчас можно говорить о наличии достаточных доказательств в пользу того, что применение высоких доз стероидов в виде ингаляций может быть особенно благоприятным при лечении больных, страдающих нестабильной бронхиальной астмой или зависящих от перорального приема стероидных препаратов. Вместе с тем, безусловно встает вопрос и о том, увеличивается ли частота побочных явлений при увеличении дозы стероидных препаратов, предназначенных для приема в виде ингаляций.

Первым и, по всей вероятности, наиболее важным в этом плане является вопрос о том, вызывает ли применение подобных дозировок стероидов подавление функции надпочечников. В 1983 году M. J. Smith и M. E. Hodson этот вопрос был поставлен в ходе наблюдений за 54 больными, страдавшими бронхиальной астмой, возраст которых составлял 17—76 лет. Больным в сутки назначались дозы беклометазона дипропионата, доходившие до 2000 мкг. Продолжительность терапии составляла от 6 до 60 месяцев. В среднем через 23 месяца после начала терапии больные подвергались обследованию. В ходе данного исследования было установлено, что суточные дозы, доходившие до 1500 мкг, не вызывали никаких признаков подавления функции надпочечников, что было установлено путем оценки уровней кортизола в плазме и непродолжительного ответа на тетракозакрин. Эти параметры оставались в пределах нормы у 91 % больных. Кроме того, у 9 больных была произведена оценка уровней суточного выделения кортизола с мочой. В 8 случаях уровни суточной экскреции кортизола оставались в пределах нормы. Вместе с тем, при дальнейшем увеличении суточной дозы беклометазона дипропионата на 33 % и доведении ее до 2000 мкг в день все же были отмечены некоторые признаки подавления функции надпочечников. Таким образом, авторы приходят к выводу о том, что при длительном приеме беклометазона дипропионата в виде ингаляций в дозах до 1500 мкг в сутки существует весьма незначительный риск развития подавления функции надпочечников [6].

Очень близкие по значению результаты были получены и R. S. Francis et al., которые вели наблюдение за небольшой группой больных, страдавших бронхиальной астмой и в течение



свыше 8 лет принимавших высокие дозы кортикостероидов в виде ингаляций [7].

Следует отметить, что эти результаты не являются столь поразительными, если иметь в виду, что беклометазон дипропионат очень плохо всасывается из легких, а также и то, что препарат частично метаболизируется уже в тканях легких. Кроме того, необходимо упомянуть о том, что биологическая инактивация беклометазона дипропионата происходит в результате первого прохождения через печень. Это означает, что незначительная часть препарата, всасываемая из легких, обладает очень непродолжительным периодом полувыведения из системного кровотока.

Другим побочным явлением, представляющим особый интерес при приеме стероидных препаратов в виде ингаляций, является развитие кандидоза полости рта и глотки. Опираясь на имеющийся в нашем распоряжении опыт, можно полагать, что в случае назначения терапии высокими дозами при разделении приема стероидных препаратов на несколько ингаляций малыми дозами риск развития кандидоза увеличивается. Вместе с тем, при использовании препаратов с более высокими концентрациями стероидных гормонов, например при использовании препарата бекломет 250 мкг/дозу, риск развития кандидоза сравним с риском, имеющим место при применении более низких доз препарата. Таким образом, было выдвинуто предположение о том, что значение имеют не общий объем принимаемого стероидного гормона, а скорее число и частота производимых ингаляций. Риск возникновения кандидоза может быть также уменьшен с помощью специальных приспособлений для проведения ингаляций (спейсеров), а также путем полоскания полости рта водой после каждой ингаляции [8].

Третьим возможным побочным явлением, возникающим при применении стероидных препаратов в виде ингаляций, является нарушение целостности слизистой оболочки дыхательных путей. Этот вопрос возникает вполне естественно, так как, основываясь на результатах дерматологических исследований, уже давно известно, что риск возникновения побочных явлений в этом плане возрастает по мере увеличения концентрации препарата и продолжительности терапии. В ходе одного из исследований проводилось наблюдение за 10 больными, страдавшими бронхиальной астмой, которые в течение 11 месяцев принимали высокие дозы стероидных препаратов в виде ингаляций. Этим больным производилась фибробронхоскопия, во время которой осуществлялся забор биопсийного материала для исследования с помощью световой и электронной микроскопии. При визуальном обследовании трахеобронхиального дерева не было обнаружено никаких признаков атрофии или изъязвлений. При микроскопическом исследовании также не было выявлено никаких специфических признаков атрофии слизистой оболочки или соединительной ткани [9].

Поскольку все системные глюкокортикоиды обладают диабетогенным эффектом, возникает вопрос о наличии подобного эффекта и у ингаляционных стероидов. Эта проблема явилась предметом исследования Р. Ebden и соавт., изучавших влияние беклометазона дипропионата в суточной дозе 2000 мкг на тест толерантности к глюкозе, уровень инсулина и концентрацию холестерина и триглицеридов у 14 здоровых и 10 страдающих сахарным диабетом больных, получавших диетотерапию. Ни в одной из обследованных групп не было выявлено значимых нарушений углеводного и липидного обмена. Суточная доза преднизолонa на фоне терапии беклометазоном уменьшилась в среднем на 5,2 мг. В перерасчете на преднизол беклометазон дипропионат является более эффективным по сравнению с другими стероидами для ингаляционного применения (будесонид) [10].

При назначении терапии с применением высоких доз стероидных препаратов в виде ингаляций рекомендуется использовать так называемые спейсеры. Это приспособление обеспечивает распределение большей части препарата в легких, что приводит к лучшей эффективности терапии. Кроме того, поскольку меньшее количество стероидного препарата задерживается в полости рта, применение спейсера сводит к минимуму риск возникновения кандидоза. Подобное приспособление особенно удобно для детей и пожилых людей, так как его применение облегчает проведение ингаляций. Используя спейсер, больному не требуется добиваться синхронизации вдоха со временем распыления дозы препарата из аэрозольного баллончика, и таким образом скорость проведения ингаляции может контролироваться непосредственно больным.

В заключение следует указать, что применение терапии с использованием высоких доз стероидов в виде ингаляций предоставляет явные преимущества для больных, страдающих нестабильной бронхиальной астмой, в особенности для тех, у которых развилась зависимость от перорального приема стероидных препаратов. Учитывая опыт применения подобного типа терапии, накопленный нами в течение приблизительно десяти лет, можно с достаточным основанием говорить о ее безопасности и отсутствии связи с возникновением сколько-нибудь серьезных побочных явлений. Таким образом, вместо того, чтобы говорить о применении ингаляционной кортикостероидной терапии с точки зрения использования высоких или низких доз, было бы более адекватным говорить о применении широкого диапазона дозировок в зависимости от тяжести астмы и реакции больного на предпринимаемую терапию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Toogood J. H., Lefcove N. M., Haines D. S. M. et al. // J. Allergy. — 1977. — Vol. 59. — P. 298—308.



2. Smith M. J., Hodson M. E. // Lancet.— 1983.— Vol. 1.— P. 265—269.
3. Salmeron S., Guerin J. C., Godard P. et al. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1989.— Vol. 140.— P. 167—171.
4. Karalus N. C., Harrison A. C. // N. Z. med. J.— 1987.— Vol. 1900, N 824.— P. 306—308.
5. Rafferty P., Tucker L. G., Frame M. H. et al. // Brit. Dis. Chest.— 1985.— Vol. 79.— P. 244—250.
6. Smith M. J., Hodson M. E. // Thorax.— 1983.— Vol. 38.— P. 676—681.
7. Francis R. S. // Clin. Allergy.— 1984.— Vol. 14.— P. 49—53.
8. Laursen L. C., Taudorf E., Weeke B. // Europ. J. resp. Dis.— 1986.— Vol. 68.— P. 19—28.
9. Laursen L. C., Taudorf E., Borgeskov S. et al. // Allergy.— 1988.— Vol. 43.— P. 284—288.
10. Ebdon P., McNally P., Samanta A., Fancourt G. J. // Resp. Med.— 1989.— Vol. 83.— P. 289—291.

Поступила 23.02.90

## Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-006.6-039:616.24-002.2

И. Г. Даниляк, А. А. Овчинников, Л. К. Романова, Т. Б. Младковская,  
Ф. Е. Гуляева, А. А. Воробьев

### СЛУЧАЙ БРОНХИОЛОАЛЬВЕОЛЯРНОГО РАКА ЛЕГКИХ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета (зав.— проф. А. В. Сумароков), кафедра хирургических болезней № 1 2-го лечебного факультета (зав.— проф. Г. И. Лукомский) ММА им. И. М. Сеченова и лаборатория пульмонологии (рук.— проф. Л. К. Романова) НИИ морфологии человека АМН СССР

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР), нередко протекающий под маской хронических неспецифических заболеваний легких или туберкулеза, недостаточно знаком практикующим врачам [1, 2]. Именно этим можно объяснить распознавание этой грозной болезни при жизни лишь у половины больных [3], причем, как правило, в ее финале. Вот почему описание каждого случая прижизненного диагноза БАР представляет большой интерес. Приводим наше наблюдение.

Б-я А., 49 лет, медсестра, была направлена в клинику в январе 1984 года с диагнозом хроническая пневмония.

При поступлении жаловалась на кашель с небольшим количеством светлой мокроты, периодически кровохарканье, боли под левой лопаткой, одышку при физической нагрузке. В 22-летнем возрасте у нее была выявлена киста верхней доли левого легкого. В возрасте 33 лет проведена резекция нагноившейся кисты, после чего в течение 16 лет был период полного клинического благополучия. Затем возник кашель с небольшим количеством мокроты. Была диагностирована сначала правосторонняя нижнедолевая, а через 2 года двусторонняя пневмония, перешедшая в хроническую, протекавшую с ежегодными обострениями, которые сопровождалась усилением кашля, увеличением количества мокроты до 20—30 мл за сутки, субфебрильной температурой. За 2 года до поступления в клинику отмечена отрицательная рентгенологическая динамика: появление фокуса затемнения в средних отделах левого легкого на фоне послеоперационных рубцовых изменений. В течение последнего года отмечает появление прогрессирующей одышки и периодически кровохарканье. Лечилась амбулаторно, неоднократно госпитализировалась в различные стационары. Лечение антибактериальными препаратами эффекта не давало. При рентгенологическом исследовании отмечалось прогресси-

рование процесса с образованием сливающихся затемнений в нижних долях обоих легких.

Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Нормального питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка в дыхании участвует симметрично, число дыханий в покое 22 в минуту. Перкуторно над обоими легкими в задненижних отделах определялось притупление, более выраженное слева. Прослушивались ослабленное дыхание и рассеянные сухие хрипы. В нижних отделах с обеих сторон, больше слева, крепитация. Пульс 74 удара в минуту, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

В анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз ( $12 \cdot 10^9/\text{л}$ ), повышение СОЭ до 30 мм в час, повышение  $\alpha_2$ -глобулинов до 13 %. Другие лабораторные показатели в пределах нормы.

Мокрота слизисто-гнойная. При цитологическом исследовании двукратно обнаружены атипичные эпителиальные клетки.

По данным спирографии и радиоспирографии отмечено резкое снижение вентиляции легких со стойким нарушением бронхиальной проходимости в средненижних отделах левого легкого.

Наличие двустороннего патологического процесса в легких, его волнообразное течение, неуклонное прогрессирование, несмотря на адекватную антибактериальную терапию, кровохарканье и неоднократное выявление атипичных клеток в мокроте позволило заподозрить бронхиолоальвеолярный рак, диагноз которого подтвердился при рентгенологическом исследовании.

Рентгенография (рис. 1): в обоих легких отмечаются многочисленные участки затемнения различной величины (ацинозные, дольковые, субсегментарные), локализующиеся во всех долях легких, кроме верхушек, которые находятся в состоянии гипервентиляции. Преобладает поражение нижних и средних отделов легких. Оба легких, особенно левое, окутаны плевральными наслоениями. Заключение: Двусторонний распространенный БАР.



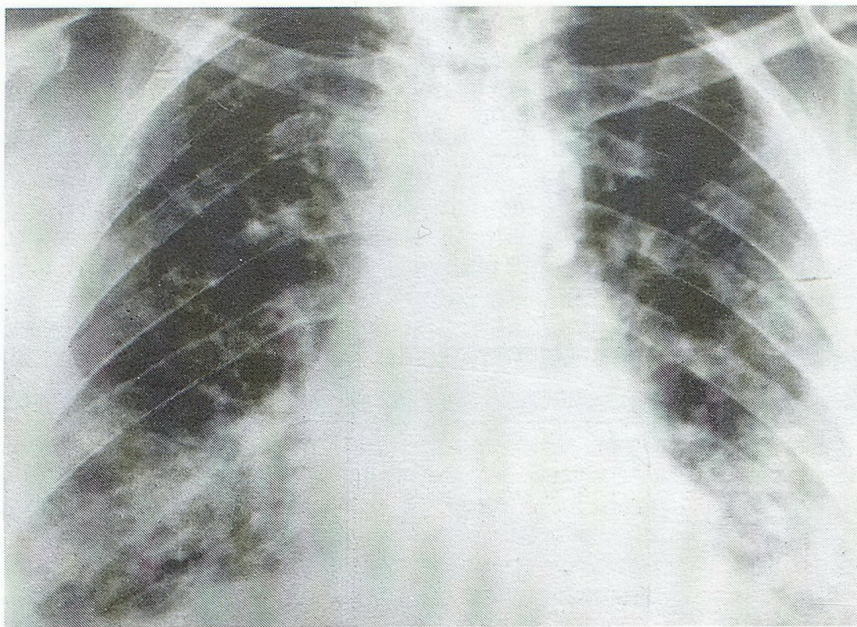


Рис. 1. Рентгенограмма больной А.

Дважды проводилась фибробронхоскопия: отмечено сужение устьев верхнедолевых сегментарных бронхов слева, деформация бронхов язычковых сегментов. В бронхах нижней доли слева умеренное количество пенистой мокроты. Под контролем рентгенотелевидения из II, VIII, IX сегментов слева и IV, V, VIII сегментов справа произведена биопсия. Во всех биоптатах выявлены альвеолы, частично выстланные цилиндрическим эпителием, аденоматозные структуры; в просветах альвеол — гомогенные массы секрета (рис. 2). При исследовании бронхоальвеолярного смыва обнаружены аденоматозные структуры из эпителиальных клеток (рис. 3). Отмечен размерный полиморфизм этих клеток и их ядер, а также наличие в цитоплазме крупных секреторных вакуолей. Заключение: БАР, двусторонняя локализация. Умеренный пневмосклероз.

Больная была проконсультирована онкологом, который не рекомендовал химиотерапию, считая ее непоказанной. Проводилась симптоматическая терапия, которая несколько улучшила самочувствие больной, и она была выписана под наблюдение онколога по месту жительства. Через 2 года больная скончалась.

Впервые БАР описан Malassez в 1876 году. В отечественной литературе термин «БАР» встречается редко, чаще используются его синонимы: аденоматоз легких, аденоматозный цилиндроклеточный сосочковый диффузный рак, альвеолярный рак, бронхиолярная карцинома с перестроенной стромой, мукоцеллюлярная аденокарцинома [2, 3, 9]. БАР составляет 1—2 % всех злокачественных новообразований. Этиология заболевания остается неясной [8]. По сравнению с другими формами рака легкого, заболевание возникает в более молодом возрасте. Оба пола поражаются одинаково часто. Курение, по-видимому, не влияет на заболеваемость БАР. Он не относится к числу так называемых «сигаретных» раков. Многие авторы отмечают значение рубцовых изменений и повтор-

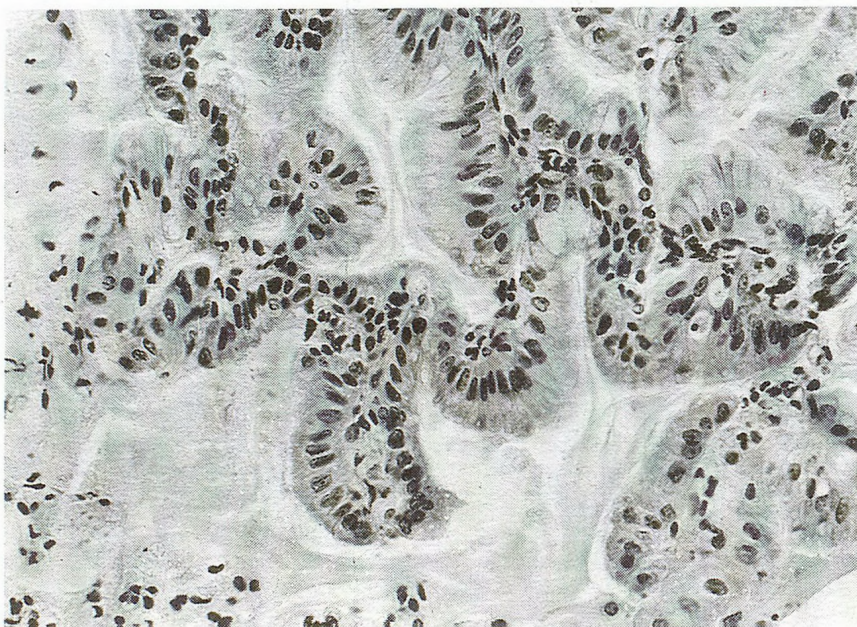


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата той же больной.



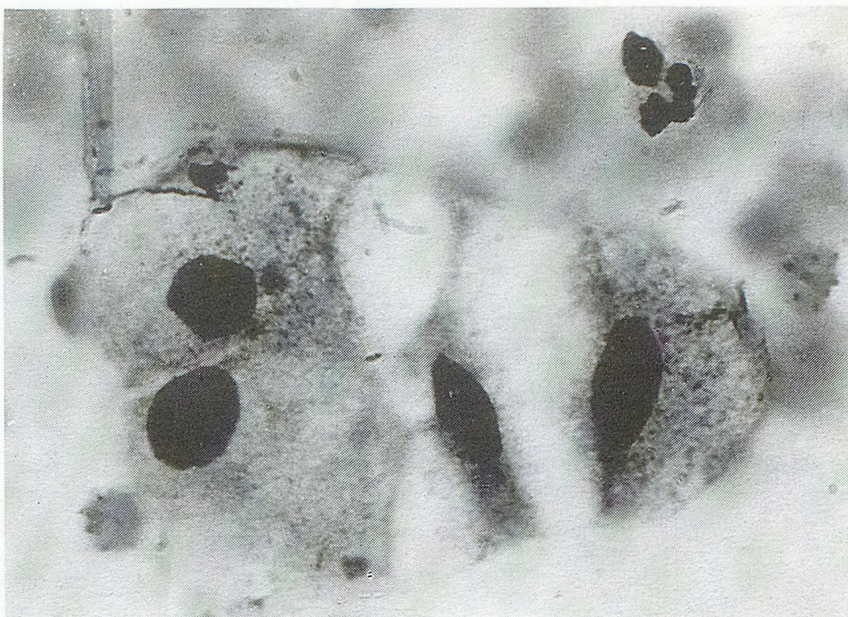


Рис. 3. Цитология альвеолярного смыва той же больной.

ных воспалений легких в возникновении опухолевого процесса. Описаны случаи развития БАР на фоне системной склеродермии [4], идиопатического фиброзирующего альвеолита [7], а также его сочетания с доброкачественными опухолями других органов [5].

Морфологическая характеристика опухоли разнообразна. Описываются множественные «узелки» или отдельные «узлы». Процесс может напоминать сегментарную или долевую пневмонию. Иногда наблюдаются фокусы некроза или полости, заполненные слизью. В процесс может вовлекаться плевра, но, как правило, без выпота. Указывается на возможность развития спонтанного пневмоторакса [9]. Метастазирование опухоли в другие органы встречается редко [12].

Клиника заболевания зависит от формы, локализации и распространенности процесса, наличия или отсутствия осложнений. Заболевание может протекать бессимптомно и являться флюорографической находкой. Описаны секционные находки со значительным поражением легочной ткани [8]. Обычно больных беспокоят кашель с мокротой, нарастающая одышка, боли в груди, связанные с дыханием. У трети больных наблюдается похудание, у одной пятой — кровохарканье. У половины больных отмечается притупление легочного звука соответственно участку поражения, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. У многих больных обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз и повышение СОЭ. Единственным патномоничным симптомом БАР является выделение большого количества (до 3—5 литров в сутки) пенистой слизистой мокроты. Однако этот симптом имеет место далеко не во всех случаях. Характерно волнообразное течение БАР, при котором независимо от проводимой симптоматической терапии периоды обострений сменяются периодами ремиссий. Функциональные показатели внешнего дыха-

ния прогрессивно ухудшаются. С каждым обострением нарастают клиническая симптоматика и дыхательная недостаточность, которая и приводит в конечном итоге к летальному исходу. Продолжительность жизни больных с момента выявления заболевания колеблется от 2 месяцев до 8 лет, чаще 1—2 года.

При рентгенологическом исследовании определяются синдром шаровидного образования в легком или синдром ограниченного и диффузного затемнений, диссеминации, иногда с участками просветления, с выраженной тенденцией к слиянию отдельных теней. Характерно поражение преимущественно средних и нижних отделов легких. Цитологическое исследование мокроты и бронхиального секрета может выявить наличие атипичных клеток (по литературным данным, в 4 из 30 случаев); сравнительно редко диагноз устанавливается только на основании цитологической картины.

При бронхоскопии либо нормальная картина, либо наличие в просветах бронхов пенистого секрета. Изредка крупные опухолевые «узлы» могут сдавливать бронхи, но прорастания их стенки опухолью не отмечается [11]. Несоответствие рентгенологической и бронхологической картины должно настораживать в плане БАР.

По данным И. Н. Исаевой и соавт. [3], к 1975 году в отечественной литературе были описаны 183 наблюдения БАР, причем в 92 (50 %) случаях диагноз был установлен при жизни (у 28 больных на основании клинико-рентгенологической картины, у 64 — на основании гистологического исследования биоптатов или операционного материала). По данным отечественной литературы последних 15 лет, диагноз при жизни установлен у 18 (60 %) из 30 больных, причем у 7 — по результатам клинико-рентгенологического исследования.



Что касается лечения БАР, то имеются указания на успешное хирургическое вмешательство в случаях ранней диагностики при ограниченном поражении опухолью легкого [6, 10].

Таким образом, знание клинической и рентгенологической картины бронхиолоальвеолярного рака легкого, особенностей течения этого заболевания позволяет поставить диагноз даже при отсутствии патогномоничной симптоматики. Дополнительным методом верификации диагноза является бронхоскопия с получением бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальной биопсии легкого с последующим квалифицированным цитологическим и морфологическим исследованием материала.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гистологическая классификация опухолей легких.— 2-е изд.— М.,— 1984.— С. 22.
2. Гордон И. Б., Горбатовский Я. А. // Клин. мед.— 1973.— № 3.— С. 132—135.
3. Исаева И. Н., Журавлев А. В., Медвенский Б. В., Гор-

- деева Т. Я. // Клин. хир.— 1977.— № 12.— С. 61—62.
4. Калининский Ю. В., Мельник С. Г. // Врач. дело.— 1978.— № 8.— С. 103—106.
5. Лакомов В. В., Лакомова А. П., Синявин В. И. // Клин. мед.— 1978.— № 5.— С. 105—106.
6. Ланге А. З., Балыня И. А., Озолс А. Я. // Современные методики диагностики и лечения в клинической практике.— Рига, 1976.— С. 31—32.
7. Путов Н. В., Илькович М. М. // Фиброзирующие альвеолиты.— М., 1986.— С. 168.
8. Столыгво Н. С., Журавлев Н. Н., Савинова Т. А. // Ученые-медики — практике. Здравоохранение.— Рига, 1971.— С. 177—178.
9. Чумаченко А. В., Ивакин В. М., Галкин В. В., Чумаченко Г. А. // Здравоохр. Казахстана.— 1981.— № 4.— С. 77—78.
10. Шукин М. И., Левин М. Х. // Здравоохр. Белоруссии.— 1973.— № 5.— С. 67.
11. Эстис Э. Е., Смирнова З. В. // Вестн. хир.— 1976.— № 10.— С. 113—114.
12. Spence H. // Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis).— 3-rd Ed.— Oxford.— 1977.— Vol. 2.— P. 826.

Поступила 21.02.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.233/.235-006.6

### Р. А. Шукурова, Е. А. Коган, С. М. Секамова БРОНХИОЛОАЛЬВЕОЛЯРНЫЙ РАК НА ФОНЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО АЛЬВЕОЛИТА В СТАДИИ «СОТОВОГО» ЛЕГКОГО

Кафедра терапии и профболезней (зав.— проф. Н. А. Мухин) и кафедра патологической анатомии (зав.— проф. М. А. Пальцев) ММА им. И. М. Сеченова

Среди причин смерти при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) наряду с другими упоминается рак легкого, а именно — бронхиолоальвеолярный рак (БАР), летальность от которого составляет 8—12,9 % случаев [3, 5, 6]. Риск развития рака легкого не зависит от возраста, пола и курения. Диагностика БАР при ИФА, по данным литературы, затруднена из-за отсутствия клинико-рентгенологических различий между этими заболеваниями, а также ввиду того, что рак легкого обычно развивается у больных ИФА с быстропрогрессирующим течением [6]. Те же авторы отмечают, что средняя продолжительность легочных симптомов при БАР на фоне ИФА до госпитализации равнялась 2 годам, а средняя выживаемость при этом составляла 47 мес.

Среди 43 больных ИФА, наблюдавшихся с 1979 по 1990 гг. в клинике терапии и профболезней ММА им. И. М. Сеченова, БАР на фоне ИФА развился у 4 (9,3 %) пациентов.

Приводим эти наблюдения.

Наблюдение 1. Б-ой П., 67 лет, контролер, поступил в клинику 18.01.89 г. В анамнезе курение в течение 50 лет, непостоянный малопродуктивный кашель. Заболел остро в ноябре 1988 г., когда после переохлаждения усилился кашель, появился субфебрилитет. С января 1989 г. присоединилась лихорадка до 39,6 °С, усилилась одышка, ухудшился

аппетит, потерял в весе 8 кг. Объективно состояние тяжелое, диффузный цианоз, выраженная одышка в покое (ЧД 42 в мин), изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек», ногтей — по типу «часовых стекол», в нижнебоковых отделах легких крепитация, АД 120/80 мм рт. ст. При рентгенологическом исследовании грудной клетки усиление и деформация легочного рисунка и множественные очаговые тени. ЭКГ без особенностей. В анализе крови лейкоциты  $12,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ 40 мм/ч, диспротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии — 1,75 г%, повышение IgA до 8,2 г/л, IgG до 25,2 г/л, комплемент — 41,8, С-реактивный белок (++) ; титр реакции Ваалера—Розе 1:20, ЦИК 0,70 ед. опт. пл. (норма — до 0,225 ед. опт. пл.). Установлено снижение уровня Т-лимфоцитов до  $780,8 \cdot 10^6/\text{л}$ , Т-активных — до  $566,0 \times 10^6/\text{л}$ , определявшихся методом розеткообразования (нормальные показатели соответственно  $979,8 \pm 16,8 \cdot 10^6/\text{л}$  и  $840 \pm 123 \cdot 10^6/\text{л}$ ) при нормальном содержании В-лимфоцитов ( $312,3 \cdot 10^6/\text{л}$ ),  $\text{pO}_2$  41,7 мм рт. ст.,  $\text{pCO}_2$  44,6 мм рт. ст. При исследовании мокроты неоднократно обнаружены атипичные клетки. Несмотря на терапию кортикостероидами, антибиотиками, гликозидами, мочегонными, а также оксигенотерапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось, присоединились признаки нарушения кровообращения преимущественно по большому кругу и 21.02.89 г. при нарастающих явлениях дыхательной недостаточности с развитием гипоксической комы наступила смерть. Клинический диагноз: Основное заболевание: рак неуточненной первичной локализации с метастазами в легкое? ИФА быстропрогрессирующего течения?

Осложнение: дыхательная недостаточность III ст. Нарушение кровообращения преимущественно по большому кругу. Гипоксическая кома.

На секции: диффузный цианоз кожных покровов, изме-



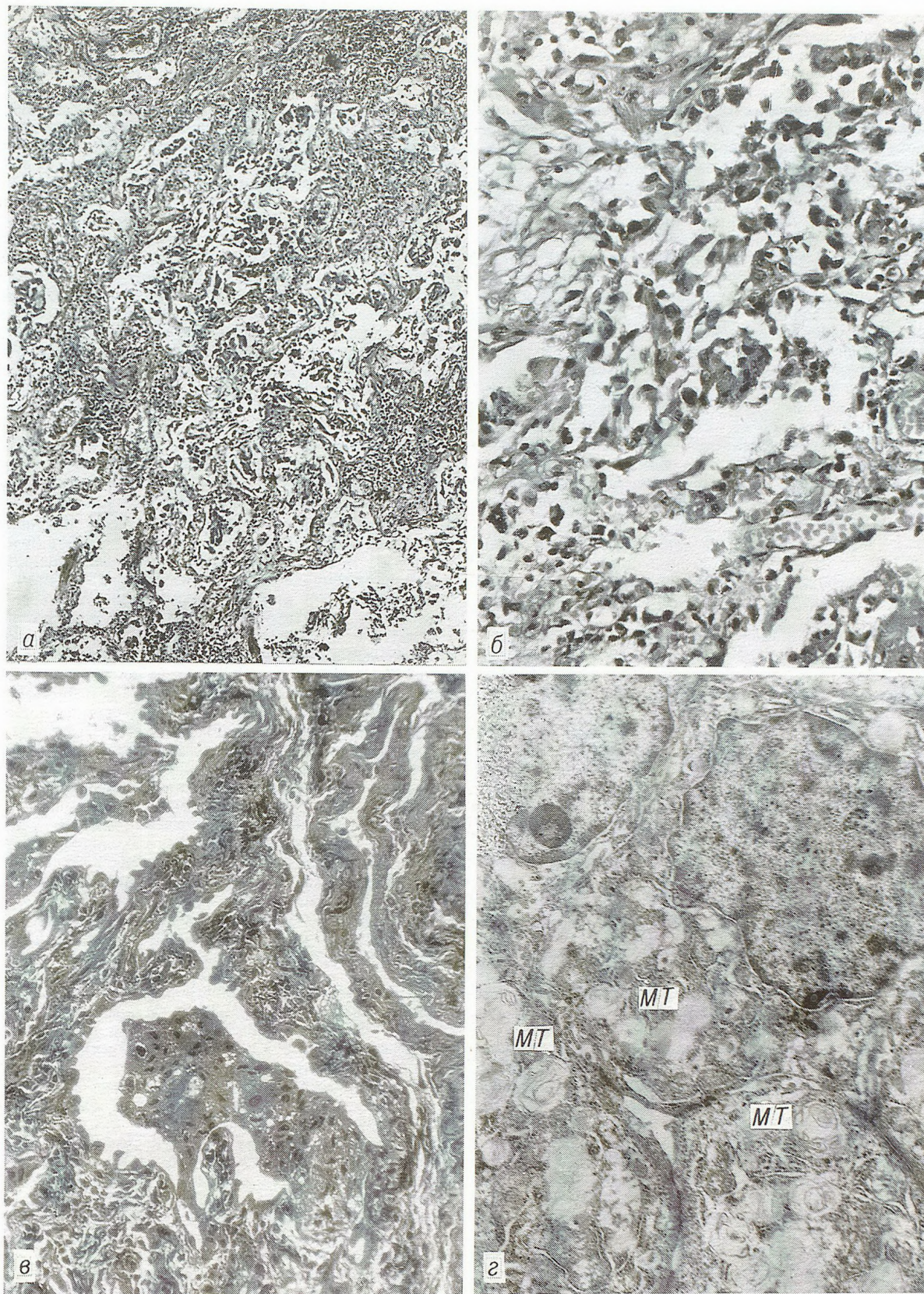


Рис. Микроскопическая картина бронхиолоальвеолярного рака.

*а* — смешанноклеточный вариант БАР из полиморфных раковых клеток, растущих по стенке и сливающихся в просветы альвеол. Ув. 50. Окраска гематоксилином и эозином; *б* — то же. Ув. 250; *в* — то же. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим — фуксин-азуром. Ув. 250; *г* — то же. Электроннограмма. Опухолевые клетки типа пневмоцитов II с мультимембранными тельцами.



нение пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей — по типу «часовых стекол». Легкие «резиновой» консистенции, маловоздушные, на разрезе темно-красного цвета с множеством серо-желтых очажков до 1—2 мм в диаметре. Бронхопульмональные и бифуркационные лимфоузлы до 1,5 см в диаметре, антракотичного вида. Во внутренних органах картина хронического венозного полнокровия. Микроскопическое исследование: в легких обнаружен БАР смешанно-клеточного строения с мультицентричным характером роста (см. рисунок а, б). Опухолевая ткань растет по стенкам альвеол, кистозно измененных бронхиол, подрастает к стенкам крупных сосудов. Отдельные раковые эмболы обнаруживаются в просветах лимфатических сосудов перибронхиальной ткани. Альвеолярные перегородки как в очагах БАР, так и в легочной ткани без опухоли утолщены, склерозированы, инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами, содержат фрагменты эластики и большое количество коллагена I, III, IV и V типов, выявляемых иммуногистохимически. Встречаются очаги протеиноза, десквамативной пневмонии. В лимфоузлах гиперплазия лимфоидной ткани с крупными фолликулами со светлыми центрами. Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: БАР, смешанно-клеточный вариант, мультицентрическая форма, с тотальным поражением обоих легких. Фоновое заболевание: ИФА в стадии «сотового» легкого. Осложнение: хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Заключение о причине смерти: смерть больного П., 67 лет, страдавшего БАР на фоне ИФА, наступила от легочной недостаточности.

Наблюдение 2. Б-ой Д., 40 лет, инженер, поступил в клинику 29.10.79 г. В анамнезе одышка при ходьбе, сухой кашель, боли в грудной клетке с 1974 г., курение отрицает, профвредностей нет. С 1976 г. присоединились симптомы правожелудочковой недостаточности (увеличение печени, отеки нижних конечностей). При госпитализации в различные стационары обсуждались диагнозы пневмонии, опухоли нижней трети пищевода (отвергнутой после лапаротомии в 1975 г.), миокардита. Лечение антибиотиками без эффекта, преднизолоном (с 1976 г.) в дозе 25—15 мг/сут с умеренным эффектом. В 1979 г. к вышеперечисленным симптомам присоединяются цианотические высыпания на конечностях, угреватая сыпь на спине, увеличение размеров печени, нарастают отеки на ногах. Учитывая системность поражения (легкие, сердце, кожный синдром), обсуждается диагноз узелкового периартериита, который подвергается сомнению в Институте ревматологии АМН СССР, и больной направляется в клинику. Объективно: состояние тяжелое, теплый диффузный цианоз, выраженная одышка, на коже рук, плечевого пояса, спине папулезные высыпания с геморрагическим компонентом, а также осподобные высыпания, выраженные отеки голеней, пульсация яремных вен, ЧД 36 в мин, в нижних отделах легких крепитация, пульс 110 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Печень выступает из-под реберного края на 2 см, гепатоюгулярный рефлюкс положительный. При рентгенологическом исследовании грудной клетки: усиление и деформация легочного рисунка по мелкоячеистому типу в средних и нижних легочных поясах, признаки гипертонии малого круга кровообращения. Через 3 дня отрицательная динамика: нарастает неомогенное понижение прозрачности всей нижней доли слева (по-видимому, по типу пневмонии). В анализе крови: Hb 170,5 г/л, эритроциты  $5,35 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты  $17,7 \cdot 10^9/л$  со сдвигом влево до палочкоядерных — 13 %, СОЭ 5 мм/ч; увеличение IgA до 3,9 г/л, С-реактивный белок (++++), титр реакции Ваалера—Розе 1:80, латекс-тест (++) . По данным ЭКГ и ЭхоКГ, признаки перегрузки, гипертрофии и дилатации правого желудочка. Несмотря на проводимое лечение кортикостероидами, антибиотиками, мочегонными, сердечными гликозидами, оксигенотерапией (сеанс гипербарической оксигенации, проведенный в связи с нарастающей легочно-сердечной недостаточностью 6.11.79 г.), 7.11.79 г. при явлениях нарастающей легочно-сердечной недостаточности наступила смерть больного. Клинический диагноз: ИФА в стадии «сотового» легкого. Острая пневмония с локализацией в сегментах нижней доли слева. Осложнение: дыхательная недостаточность III ст. Хроническое легочное сердце с выраженными явлениями правожелудочковой недостаточности. Тромбоз мелких ветвей легочной артерии? Сопутствующее: состоя-

ние после лапаротомии в 1975 г. На секции: кожные покровы синюшные с папулезно-геморрагическими высыпаниями. Легкие тестоватой консистенции, маловоздушные, на разрезе ячеистого вида. Бифуркационные лимфоузлы черного цвета, диаметром до 1 см. Сердце массой 550 г, толщина стенки левого желудочка 2,0 см, правого — 0,7 см, желудочковый индекс — 0,9. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Левосторонний гидроторакс (500 мл). Микроскопическое исследование: в легких обнаружены очаги аденоматоза и БАР из слизьпродуцирующих клеток. Раковые клетки с выраженными признаками атипизма, гиперхромными ядрами формируют множество опухолевых узлов. В легочной ткани изменения по типу «сотового» легкого, а также obstructивный бронхиолит и тромбоз мелких веточек легочной артерии с формированием геморрагических инфарктов. В лимфоузлах гистиоцитоз синусов. Выраженная гипертрофия миокардиоцитов правого и левого желудочков. Патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: БАР из слизьпродуцирующих клеток, мультицентрическая форма с тотальным поражением обоих легких. Фоновое заболевание: ИФА в стадии «сотового» легкого. Легочное сердце. Осложнение: хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Тромбоз мелких веточек легочной артерии с развитием геморрагических инфарктов легкого. Заключение о причине смерти: смерть больного Д., 40 лет, страдавшего БАР на фоне ИФА, наступила от легочно-сердечной недостаточности.

Наблюдение 3. Б-ой К., 51 года, инженер, поступил в клинику 4.03.83 г. В анамнезе длительно занятия спортом, не курил, в течение нескольких лет рецидивирующая крапивница, периодические боли в суставах, эпизоды кратковременной (по 2—3 дня) лихорадки, купирующейся самостоятельно, с января 1982 г. одышка при ходьбе, постепенно прогрессирующая, спустя месяц присоединились сухой кашель, боли в мышцах, слабость. Обратился к врачу только в октябре 1982 г. Рентгенологически выявлен диссеминированный процесс в обоих легких, расцененный как активный туберкулез легких (учитывая плеврит в подростковом возрасте). Проведенная туберкулостатическая терапия без эффекта. Активный туберкулезный процесс не подтверждается. Рентгенотомографически диагностирован очаговый туберкулез в верхней доле левого легкого в фазе уплотнения. Для верификации диагноза проводится бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем. Патологии в бронхиальном дереве не выявлено. В лаважной жидкости обнаружено много светлых пенных макрофагов, большое число лимфоцитов и эозинофилов. Заключение: интерстициальная десквамативная пневмония. На основании клинико-рентгенологических данных был выставлен диагноз ИФА. Начата терапия преднизолоном в дозе 40—25 мг/сут под прикрытием тубазида с умеренным эффектом. Однако спустя 2 недели после выписки из больницы отмечено усиление одышки, в связи с чем был госпитализирован в клинику. Объективно: состояние тяжелое, что обусловлено дыхательной недостаточностью, цианоз, ЧД 28—36 в мин, в нижних отделах легких с обеих сторон крепитация, акцент II тона над легочной артерией, пульс 128 уд/мин, АД 110/80 мм рт. ст. На рентгенограммах грудной клетки отрицательная динамика за счет усиления легочного рисунка и мелких и средней величины узелковоподобных и очаговоподобных теней. ЭКГ без патологии. В крови: эритроцитоз, Hb 170 г/л, лейкоциты  $12,2 \cdot 10^9/л$ , сдвиг формулы влево до юных — 1—7 %, СОЭ 20—13 мм/ч; диспротеинемия за счет гипергаммаглобулинемии 1,7 г%, повышение IgA до 4,1 г/л, IgM до 2,19 г/л, С-реактивный белок (++++), титр реакции Ваалера—Розе 1:80, латекс-тест (++++),  $pO_2$  61 мм рт. ст.,  $pCO_2$  30 мм рт. ст. Получал кортикостероиды, туберкулостатики. 9.03.83 г. присоединились отеки на нижних конечностях, лихорадка до 39 °С, пароксизмы сердцебиения с усилением цианоза, подозрительные в отношении тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Были назначены антибиотики, гепарин. 17.03.83 г. проведен сеанс гемосорбции, 18.03.83 г. — нижняя трахеостомия, переведен на искусственную вентиляцию легких. Несмотря на реанимационные мероприятия, при явлениях падения сердечной деятельности 18.03.83 г. больной скончался. Клинический диагноз: ИФА по типу десквамативной пневмонии. Лимфогенный карциноматоз легких (рак легких? рак желудка?) с паранеопластическими



реакциями (лихорадка, миалгии, тромбофлебит голени?). Осложнение: острая мелкоочаговая пневмония? Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии? Выраженная дыхательная недостаточность (гипоксемия, гипоксия). Гипертония малого круга кровообращения с начальными явлениями подострого легочного сердца. Сочетанное: очаговый туберкулез в верхушке левого легкого в фазе уплотнения. На секции: диффузный цианоз кожных покровов. Легкие резиновой плотности, темно-красного цвета, ячеистого вида с белесоватыми очажками, расположенными диффузно во всех отделах. Сердце увеличено в размерах преимущественно за счет правого желудочка, массой 350 г, толщина стенки правого желудочка 0,5 см, желудочковый индекс 0,75. Хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Микроскопическое исследование: «сотовое» легкое с кистозной трансформацией бронхиол, с пролиферацией и дисплазией эпителия. Очаги БАР с продукцией слизи и плоскоклеточной дифференцировки. В просвете альвеол и сотовых структур слущенные макрофаги, сидеробласты и сидерофаги. Альвеолярные перегородки утолщены, капилляры с гиалинизированными стенками, в просвете мелких веточек легочной артерии тромботические массы. Отмечается перестройка сосудов малого круга со склерозом и утолщением их стенок, очагами ангиоматоза. Встречаются очаги абсцедирующей пневмонии с колониями микробов в центре. Отдельные очаги ангиоматоза трудно отличимы от рака. При исследовании миокарда отмечаются гипертрофия миокардиоцитов и диффузный кардиосклероз. Глубокая вена голени обтурирована свежими тромботическими массами. Патологоанатомический диагноз: БАР из слизьпродуцирующих клеток с очагами плоскоклеточной дифференцировки, мультицентрическая форма с тотальным поражением обоих легких. Фоновое заболевание: ИФА в стадии «сотового» легкого. Легочное сердце. Осложнение: хроническое венозное полнокровие внутренних органов. Тромбы глубоких вен голени. Тромбоэмболия мелких веточек легочной артерии. Заключение о причине смерти: смерть больного К., 51 года, страдавшего БАР на фоне ИФА, наступила от легочно-сердечной недостаточности.

Наблюдение 4. Б-ой Б., 43 лет, газорезчик, поступил в клинику 16.01.90 г. В анамнезе — не курил, заболел остро в январе 1989 г., когда появился сухой кашель, одышка, лихорадка до 39 °С. Лечение антибиотиками по поводу предполагаемой пневмонии без эффекта: нарастала одышка, упорной была лихорадка, присоединились артралгии, скованность в суставах, высыпания на коже, слабость, за время болезни похудел на 15 кг. Обсуждался диагноз системного васкулита с поражением легких, кожи. Больному был назначен преднизолон в дозе 30—10 мг/сут, однако оставались выраженная одышка, рентгенологические изменения в легких. Для уточнения диагноза направлен в клинику. Объективно: состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы бледные, чистые, цианоз губ, суставы внешне не изменены, дыхание ослабленное, хрипов нет, пульс 88 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. В крови: СОЭ 30—24 мм/ч, С-реактивный белок (++) , увеличение IgM до 2,75 г/л, титр реакции Ваалера—Роуе 1:20, латекс-тест (++) . На рентгенограммах грудной клетки отмечается понижение прозрачности легочных полей за счет выраженного интерстициального компонента и мелкоочаговой деформации легочного рисунка преимущественно в средних и базальных отделах левого легочного поля, в меньшей степени в правом. На ЭКГ синусовая тахикардия, тенденция к предсердной правогоатрии. При скинтиграфии легких с изотопом галлия-67 определяются зоны повышенного содержания препарата в области бифуркации трахеи и обоих ворот легких. Накопление достигает 130 %. Проведена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом. При бронхоскопии признаки атрофии слизистой трахеи и бронхов. В лаважной жидкости атипичных клеток не найдено, макрофаги — 80 %, лимфоциты — 19 %, лейкоциты — 1 %. С диагностической целью произведена малая торакотомия с открытой биопсией легкого. При микроскопическом исследовании: «сотовое» легкое с кистозно-трансформированными альвеолами и бронхиолами. Альвеолярные перегородки склерозированы, инфильтрированы лимфоцитарными элементами. Капилляры альвеолярных перегородок и мелкие веточки легочной артерии с утолщенными, склерозированными стенками. Встречаются артерии замыка-

тельного типа и очаги ангиоматоза. На этом фоне обнаруживаются очаги аденоматоза и БАР из клеток типа Клара, пневмоцитов II, слизьпродуцирующих клеток и клеток с плоскоклеточной дифференцировкой, что подтверждается гистохимическим и электронномикроскопическими исследованиями (см. рисунок, в, г). На основе клинко-рентгенологических, лабораторных и морфологических данных выставлен диагноз смешанноклеточного варианта БАР на фоне ИФА в стадии «сотового» легкого с паранеопластическими реакциями (артралгии, васкулит, лихорадка).

Описанные наблюдения БАР на фоне ИФА имеют клинические и морфологические особенности. К клиническим особенностям следует отнести отсутствие бронхореи, быстропрогрессирующее течение в сочетании с паранеопластическими реакциями — артралгиями, миалгиями, васкулитами, лихорадкой, тромбофлебитом. Морфологические особенности заключаются в том, что рак легкого на фоне ИФА развивается в стадии «сотового» легкого с выраженными склеротическими изменениями, ведущими к гипоксии, накоплению канцерогенных агентов, иммунодепрессии, нарушению межклеточных взаимодействий, приводящих к повреждению генома эпителиальных клеток, активации в них клеточных онкогенов и злокачественной трансформации клеток [1, 2, 4, 6]. Возникновение БАР при ИФА, вероятно, является не случайным, поскольку на стадии «сотового» легкого злокачественной трансформации могут подвергаться клетки терминальных отделов дыхательных путей, бронхиол и альвеол.

Диагноз БАР на фоне ИФА в трех из четырех случаев поставлен на основании данных вскрытия и только у одного больного — данных открытой биопсии легкого, хотя быстрое прогрессирование заболевания, наличие системных проявлений, не свойственных ИФА, заставляли подозревать неопластический процесс клинически. Учитывая вышесказанное, следует рекомендовать проведение открытой биопсии легкого с морфологическим исследованием в случае быстропрогрессирующего течения ИФА, в особенности при наличии паранеопластических реакций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Е. А., Кодолова И. М. Итоги науки и техники: Патологическая анатомия. — М., 1989. — Т. 7. — С. 84—147.
2. Коган Е. А., Мазуренко Н. Н., Юшков П. В. и др. // Арх. пат. — 1990. — № 8. — С. 3—12.
3. Пугов Н. В., Илькович М. М. Фиброзирующие альвеолиты. — М., — 1986.
4. Spener H. Pathology of the Lung. — 3-rd Ed. — Oxford et al., 1977.
5. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. // Thorax. — 1980. — Vol. 35. — P. 171—180.
6. Turner-Warwick M., Lebowitz M., Burrows B., Johnson A. // Ibid. — P. 496—499.

Поступила 22.02.91

BRONCHIOLO-ALVEOLAR CARCINOMA DEVELOPING IN PATIENTS WITH IDIOPATIC FIBROSING ALVEOLITIS.

R. A. Shukurova, Ye. A. Kogan and S. M. Sekamova



Bronchiolo-alveolar carcinoma (BAC) development was observed in 4 (9.3 %) of the 43 patients with idiopathic fibrosing alveolitis (IFA). The observed process was characterised by the following pattern: the absence of bronchorrhea, rapid progression accompanied by paraneoplastic reactions. BAC occurring in patients with IFA is morphologically characterized by its

development in the stage of honeycomb lung. There is an hypothesis of sclerotic changes in BAR playing a role in IFA, since in the stage of honeycomb lung the cells of terminal airways, bronchioles and alveoli may be a subject to transformation. Open lung biopsy with morphological examination in rapidly progressing IFA, especially in the case of paraneoplastic reactions, is recommended.

## Обзоры

© А. Р. ТАТАРСКИЙ, К. М. АЛИЕВА

УДК 616.248-092:616.155.2

А. Р. Татарский, К. М. Алиева

### ТРОМБОЦИТЫ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ. РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кафедра госпитальной терапии (зав.— акад. АМН СССР А. Г. Чучалин) педиатрического факультета II ММИ им. Н. И. Пирогова

Исследования последних лет в области бронхиальной астмы открыли новые перспективы в изучении этого заболевания. Они связаны с определением ведущей роли тромбоцитов в патогенезе аллергических и неиммунологических процессов при бронхиальной астме. По описаниям современных исследователей, тромбоциты представляют собой отрывки фрагмента цитоплазмы мегакариоцитов, имеющие форму диска, 0,6—1,0  $\mu$  толщиной и 1,5—2,5  $\mu$  в диаметре. Цитоплазма тромбоцитов условно разделяется на две зоны — центральную (зернистую) и периферическую (гнатиловую). В последней имеется пучок микротубул со множеством секреторных гранул, митохондрии, внутренняя мембранная система, т. е. плотная тубулярная система, а также открытая каналикулярная система, представленная сетью каналов, идущих изнутри к наружной поверхности клетки. Предполагается, что через эту систему выводятся в экстрацеллюлярное пространство вещества, выделяемые из секреторных гранул при активации тромбоцита [1, 15]. В крови концентрация тромбоцитов колеблется в пределах  $250\,000 \pm 40\,000$  в  $1\text{ мм}^3$ . Продолжительность их жизни  $9,5 \pm 0,5$  дней [1]. Тромбоциты, циркулирующие в крови, являются гетерогенными по размерам, плотности, функции, метаболизму и возрасту. Однако причины и значение этой гетерогенности остаются спорными.

Сообщается о явной корреляции между средним объемом тромбоцитов (СОТ) и тромбоцитарной агрегацией (ТА). Предполагалось, что большие тромбоциты могут агрегировать быстрее, чем маленькие, так как они сталкиваются друг с другом чаще. Однако С. Thompson и соавт. [44] считают, что различия в ответах тромбоцитов на индукторы агрегации связаны с реакциями выделения. Обнаружено, что большие тромбоциты содержат большее число гранул и соответственно большие количества АТФ и  $\beta$ -тромбоглобулина. Показано, что свойства различных по размерам субпопуляций тромбоцитов схожи, но степень их агрегационной способности и выраженность реакций выделения тесно коррелируют с размером [44].

Физиологическая активация или ингибирование тромбоцитов начинается с момента, когда сигнальная (внеклеточная) молекула взаимодействует с поверхностью тромбоцита. Это взаимодействие включает лиганд-рецепторное связывание, когда структурно и функционально различные молекулы связываются с одним или более специфическим рецепто-

ром мембраны. Внеклеточные сигналы, вызывающие ответ тромбоцитов, можно распределить следующим образом: а) сильные агонисты (тромбин, коллаген, кальциевый ионофор А-23187, простагландиновые эндопероксиды, тромбоксан  $A_2$ — $TxA_2$  и фактор, активирующий тромбоциты, — ФАТ); б) слабые агонисты (АДФ, адреналин, вазопрессин, серотонин); в) антагонисты ( $PGI_2$ ,  $PGD_2$ , EDRF) [3, 20].

Описаны тромбоцитарные рецепторы для многих этих лигандов [40, 50]. Установлено, что некоторые мембранные гликопротеины являются рецепторами тромбоцитарной мембраны. Лиганд может иметь больше одного рецептора, и эта рецепторная гетерогенность имеет функциональное значение. Предполагается, что один тромбоиновый рецептор может быть связан с ингибированием аденилатциклазы, когда она связывает идентичный лиганд, в то время как другой связан с активацией фосфолипазы С [27]. Продукт аденилатциклазной реакции цАМФ вызывает сильное подавление тромбоцитарной активации и продукции эйкозаноидов. Тромбоциты содержат также криптовые рецепторы, которые появляются только при их активации, и рецепторы фактора  $V_a-X_a$  (необходимые для прокоагулянтной активности) [16, 25].

Частичная активация тромбоцитов происходит при соприкосновении их с инородными поверхностями (стекло), а также друг с другом (тесный клеточный контакт). Недавно было установлено [36], что эритроциты могут вызывать спонтанную агрегацию тромбоцитов в цельной крови *in vivo*, которая может подавляться дипиридамолом. Предполагается, что эритроцит-индуцированная агрегация тромбоцитов преобладает на искусственных поверхностях (где нет эндотелия) — искусственных сосудах, сердечных клапанах, в системе экстракорпорального кровообращения или при турбулентном потоке.

Итак, связывание агониста с рецептором мембраны тромбоцита вызывает процессы активации. Происходит серия последовательных процессов: а) изменение формы; б) агрегация; в) три различных секреторных процесса; г) выделение арахидоновой кислоты, которая быстро превращается в простагландины, тромбоксаны и продукты липоксигеназы [16]. Первым ответом тромбоцитов на стимул является изменение формы с плоской эллипсоидной на сферическую, из которой быстро растут псевдоподии (филоподии) [15]. Происходит распад микротрубочек, нарушение

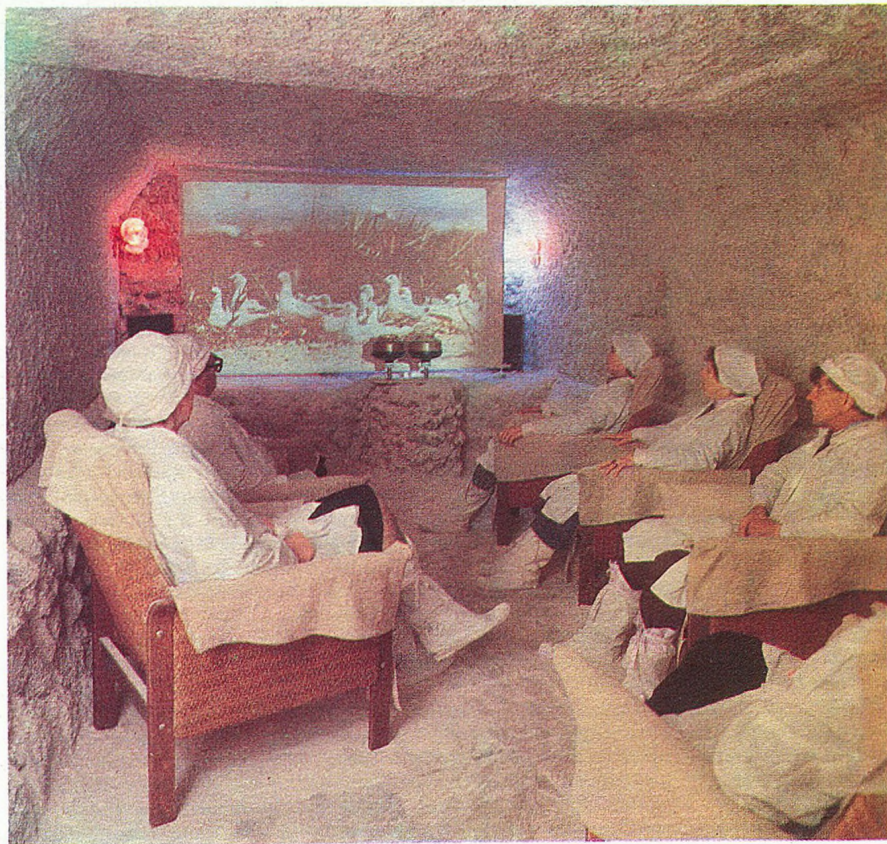


# ВСЕСОЮЗНЫЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (торговая марка - АЭРОЗОЛЬ)

## ПРЕДЛАГАЕМ НА КОММЕРЧЕСКОЙ ОСНОВЕ

Новую собственную оригинальную медицинскую технологию профилактики и лечения бронхиальной астмы и других заболеваний органов дыхания

### ГАЛОТЕРАПИЮ



Метод разработан доктором Горбенко на основе новейшей технологии дезинтеграции спецматериалов, созданной совместно с МНТК "Механообр". Адаптирован в ведущих пульмонологических клиниках страны. Утвержден Министерством здравоохранения СССР.

Галотерапия - это воспроизведение основных параметров микроклимата солекопий.

Основным лечебным фактором является аэрозоль специального препарата - "Аэрогалита". Благодаря высокой дисперсности и электрическому заряду он проникает до уровня мелких бронхов. Оказывает секретолитическое, противовоспалительное, бронхолитическое действие, активизирует мукоцилиарный транспорт, нормализует осмолярность бронхиального секрета и функциональное состояние клеток слизистой. Улучшается дренажная функция дыхательных путей. Пребывание в условиях гипобактериальной и гипоаллергенной среды с комфортными температурно-влажностными режимами и дополнительным психосуггестивным влиянием усиливает действие "Аэрогалита".

Оптимальное сочетание лечебных факторов позволило галотерапии стать на сегодня самым эффективным методом профилактики и лечения бронхиальной астмы и других заболеваний органов дыхания:

- улучшение наступает в 90-95 процентах случаев;
- снижается нагрузка на иммунную систему;
- уменьшается необходимость применения лекарственных средств;
- не оказываются побочных эффектов, может применяться для детей, беременных и больных диабетом.

Центр берет на себя передачу медицинской технологии и медицинских "ноу-хау", технических средств и технических "ноу-хау", утвержденных Минздравом СССР, проведение специальных строительных работ, сервис и авторский контроль. Только нам разрешено обучать медицинский персонал применению галотерапии.

Центр не рекомендует пользоваться услугами кооперативов и других организаций, предлагающих суррогаты комплекса типа "Галокамера", поскольку они могут не соответствовать требованиям Минздрава СССР. Центр не несет уголовной и иной ответственности за нанесение ущерба здоровью человека при использовании галокамер, построенных без нашего участия.

197061, Ленинград,  
улица Л.Толстого, 10.  
Телетайп 122803 БРОНХ.  
Телефон 232-30-16.



целостности маргинального микротубулярного кольца [3]. Превращение гладких дисков в «колючие» сферы может занимать по времени менее пяти секунд и этот процесс не зависит от внеклеточного кальция и фибриногена. Значение процесса изменения формы до конца не выяснено [8, 15, 16].

Агрегация — процесс прилипания тромбоцитов друг к другу. Этот процесс требует наличия внеклеточного кальция и фибриногена. Хотя стимуляция тромбоцитов в присутствии кальция и фибриногена не ведет к агрегации, тем не менее тромбоциты возбуждаются. Во время начального этапа, т. е. при изменении формы, на поверхности клетки экспрессируются фибриногеновые рецепторы, которые связывают фибриноген в кальций-зависимой степени. Кальций, по-видимому, принадлежит центральная роль в индуцировании физиологических ответов тромбоцитов [11, 16, 28]. Он участвует в активации тромбоцитов через следующие известные на сегодня эффекторные пути, опосредуемые а) Са-кальмодулин-зависимой протеинкиназой; б) Са-зависимыми протеазами (фосфолипазой С и А); в) протеинкиназой С. В неактивном тромбоците содержится около 100 нмоль/л  $(Ca^{2+})_i$ . При стимуляции агонистами концентрации  $(Ca^{2+})_i$  повышается до микромолярных концентраций. Каким же образом происходит столь значительное увеличение концентрации кальция в клетке после ее активации? Оказывается, что в спокойном состоянии в тромбоците существуют два пула кальция: цитозольный быстро обновляющийся пул (период полураспада 17 мин), регулируемый  $Na^+/Ca^{2+}$  соотношением в плазматической мембране, и медленно обновляющийся (период полураспада 300 мин), который зависит от  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  АТФ-азы и локализуется в плотной тубулярной системе (гладкий эндоплазматический ретикулум). Из него кальций немедленно выделяется в плазму после стимуляции агонистом [20].

Первичный агонист взаимодействует со своим рецептором и запускает гидролиз фосфатидилинозитола и его полифосфатов. Это ведет к освобождению диацилглицерола, Са и инозитол-1,4,5-трифосфата ( $IP_3$ ) в малых концентрациях, которые необходимы для изменения формы и возникновения агрегации [26, 27].  $IP_3$  связывается преимущественно со специфическими рецепторами плотной тубулярной системы. Это связывание с рецептором открывает рН-чувствительный кальциевый канал, вызывающий ток кальция в цитозоль и последующие клеточные ответы.

Таким образом, эти сигнальные молекулы вызывают секрецию плотных гранул и выделение арахидоновой кислоты. Плотные гранулы выделяют АДФ и простагландиновые эндопероксиды. Простагландины и тромбоксаны, образовавшиеся из освобожденного арахидоната, являются сильными тромбоцитарными агонистами и, взаимодействуя со своими рецепторами, способствуют выделению дополнительных сигнальных молекул [16]. Другой сигнальной молекулой, которая является вторичным регулятором  $(Ca^{2+})_i$ , является инозитол-1,2(циклический) 4,5-трифосфат. Он образуется в течение 10 секунд при тромбинвызванной агрегации [20].

Эти выделяемые самими тромбоцитами агонисты действуют с первичными агонистами синергично. Этот самоусиливающийся эффект относится к положительной обратной связи и повышает общую стимуляцию в такой степени, что секреция плотных и альфа-гранул прекращается. Агрегация, вызывая тесный клеточный контакт, также действует как механизм положительной обратной связи происходит через ФАТ, синтезируемый в тромбоцитах [30]. Он выделяется из клетки под влиянием аллергена, кальциевого ионофора А-23187, больших доз коллагена и тромбина [3, 30]. Агрегация, вызванная ФАТ, не связана с секрецией эндогенного АДФ или метаболизмом арахидоновой кислоты. ФАТ вызывает быстрый оборот фосфоинозитидов в тромбоцитах, который ведет к агрегации и выделению серотонина [40].

Имеются доказательства существования еще одного механизма положительной обратной связи в патофизиологических явлениях, опосредованных тучными клетками и тромбоцитами. В эксперименте на крысах показано, что инкубация тучных клеток с тромбоцитами вызывает секрецию биологически актив-

ных веществ, которые стимулируют тромбоциты к выделению гистамина. Последний в дозозависимой степени усиливает агонист-индуцированную ТА, которая может модулироваться различными препаратами. Эти данные позволяют предположить существование на тромбоцитах проагрегаторных ( $H_1$ ) и антиагрегаторных рецепторов ( $H_2$ ), но данный вопрос является дискуссионным [24].

In vitro ответ тромбоцитов к двум различным агонистам нечто большее, чем арифметическая сумма каждого ответа в отдельности к индивидуальному агонисту. Те биохимические явления, которые, по всей видимости, участвуют в феномене синергизма, включают в себя фосфоинозитидный цикл, протеинкиназу С и  $Ca^{2+}$ , выделение и метаболизм арахидоновой кислоты, АДФ и агонист-индуцированную стимуляцию ингибиторного Gi-белка аденилатциклазной системы [20].

В тромбоцитах имеется три типа гранул: плотные гранулы, альфа-гранулы и лизосомы. Сильные агонисты, такие как тромбин, коллаген, А-23187, вызывают секрецию всех трех типов гранул, слабые (АДФ, адреналин) вызывают с позитивной обратной связью секрецию плотных и альфа-гранул, но не вызывают лизосомальную секрецию [16]. Исследования с помощью ядерно-магнитного резонанса показали, что внутри плотных гранул находятся плоские пуриновые кольца АТФ и АДФ, установленные в вертикальные агрегаты, которые стабилизируются магнием через взаимодействие с полифосфатными группами АТФ или АДФ [46]. Кроме того, в плотных гранулах находятся большие количества гуанозиндифосфата и трифосфата, серотонин, двухвалентные катионы  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ . Физиологически АДФ — наиболее важное вещество, секретируемое плотными гранулами [16]. В плазме и АДФ, и АТФ гидролизуются в АМФ, частично АМФ быстро фосфорилируется в аденозин, который подавляет реакцию тромбоцитов, усиливая образование цАМФ [32].

Альфа-гранулы содержат простые белки и гликопротеины. К последним относятся: тромбоцитспецифические белки, катионные белки, факторы коагуляции и гликопротеины (тромбоспондин и фибронектин). Каждая альфа-гранула имеет свою собственную структуру, часто с ацентричным расположением плотных участков, но белковый состав их схожий [35]. К тромбоцитспецифическим белкам относятся высоко- и низкомолекулярный тромбоцитарный, или пластиночный, фактор-4 (ПФ-4), продукт гидролитического расщепления последнего называется  $\beta$ -тромбоглобулином. Он считается маркером повреждения эндотелиальной клетки, поддерживает адгезию тромбоцитов к субэндотелию и его взаимодействие с тромбоцитарным гликопротеином GPIb, может инициировать биохимические пути активации тромбоцитов. Уровни ПФ-4 и  $\beta$ -тромбоглобулина, циркулирующие в плазме и моче, определяют меру тромбоцитарной активности in vivo [16, 38]. К катионным белкам относят фактор роста PDGF, так называемый митогенный фактор. Он стимулирует рост фибробластов, клеток гладкой мускулатуры и соединительной ткани [16, 48].

Факторы коагуляции альфа-гранул — это фибриноген и фактор V, секретируемый в ответ на слабые агонисты [9, 18]. Фибриноген составляет около 8 % общего белка в клетке. Предполагается, что большие количества выделяемого тромбоцитами фибриногена (так же как фактора V и  $\beta$ -тромбоглобулина), которые собираются временно на поверхности тромбоцита, в период высвобождения имеют важное значение в агрегации тромбоцитов. Кроме того, в альфа-гранулах находятся по крайней мере 7 различных гликопротеинов, но часть из них содержится в самой гранулярной мембране и поэтому не секретируется. Основной растворимый (секретируемый) гликопротеин — тромбоспондин. Фибриноген и тромбоспондин участвуют в агрегации тромбоцитов, тромбоспондин связывается с фибриногеновыми рецепторами, происходит активация  $Na^+/H^+$  обмена, инициированная фосфолипазой  $A_2$ . Лизосомы содержат ферменты ацидогидролазы с оптимальной активностью при pH=3,5—5,5.

Арахидонат не существует в тромбоцитах свободно, а эстерифицируется в фосфолипидах клетки. Он освобождается из предшествующего фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфоинозитола фосфолипазой  $A_2$ . Кроме того, он образуется при фосфорилировании диацилглицерола [34].

В количественном отношении фосфатидилхолин, вероятно,



основной источник арахидоната для простагландин/тромбоксанового синтеза в тромбоцитах. Некоторые исследователи считают, что арахидонат образуется в результате гидролиза DAG ферментом DAG-липазой [33].

Арахидоновая кислота метаболизируется циклооксигеназой и липоксигеназой. Часть продукта сложной циклооксигеназной реакции  $PGH_2$  превращается в устойчивые простагландины  $PGD_2$ ,  $PGE_2$  и  $PGF_{2\alpha}$ , а оставшаяся превращается тромбоксансинтетазой в равные части  $TxA_2$  и 12-гидроксигептаденариеноат и малонилальдегид.  $PGG_2$  и  $PGH_2$  — слабые тромбоцитарные агонисты.  $PGD_2$  — сильный антагонист, подавляющий активацию тромбоцитов, повышая уровень цАМФ.  $PGE_2$  и  $PGF_{2\alpha}$  также активируют тромбоциты, хотя и в значительно меньшей степени, чем  $TxA_2$ . Продукты липоксигеназного расщепления не обладают прямым влиянием на активацию тромбоцитов, но могут модулировать метаболизм арахидоновой кислоты [16].

### Тромбоциты и бронхиальная астма

В настоящее время имеются многочисленные данные об участии тромбоцитов в патогенезе бронхиальной астмы [22, 24, 31, 43]. Среди медиаторов, выделяемых тромбоцитами в активном состоянии, ФАТ наиболее сильный идентифицированный на сегодня эндогенный спазмоген [22, 31]. Он может вызывать все симптомы астмы. Интратрахеальное введение ФАТ у обезьян ведет к позднему астматическому ответу, а внутривенное длительное в течение 4 недель введение малых доз ФАТ приводит к развитию хронической легочной гипертензии [29]. Интратрахеальное введение ФАТ человеку вызывает немедленную дыхательную обструкцию, отек слизистой, гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов, усиленное образование слизи и аккумуляцию эозинофилов [11, 13, 21, 37]. По-видимому, активация тромбоцитов, необходимая для ФАТ-индуцированной бронхиальной гиперреактивности (БГР), отличается от агрегации тромбоцитов и может быть аналогичной IgE-зависимой активации тромбоцитов. Она не связана с классической агрегацией и реакциями выделения, а связана с выделением предшественников воспалительных свободных радикалов, которые вызывают повреждение ткани [7]. Более того, тромбоцит-зависимая БГР и IgE-зависимая активация тромбоцитов подавляются профилактическими антиастматическими препаратами, хромогликатом и недокромилем [17, 41]. Мнение, что ФАТ может быть центральной фигурой при бронхиальной астме, означает, что изменения тромбоцитов являются ее характерной чертой. Обследование больных бронхиальной астмой подтвердило это. Многие авторы отмечали, что у астматиков аллергенная стимуляция вызывает повышение специфических тромбоцитарных белков  $\beta$ -тромбоглобулина и ПФ-4 в периферической крови и в лаважном содержимом [12, 19, 22, 31].

У больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой не отмечено значительного повышения  $\beta$ -тромбоглобулина в плазме. Уровень ПФ-4 был повышен. В тромбоцитах выявлено снижение его концентрации, что свидетельствует об активации, агрегации, деструкции клеток в сосудистом русле [2]. Эти тромбоцитоспецифические белки, усиливая реактивность бронхов, оказывают прямое влияние на падение функции внешнего дыхания [19]. Возможно, это связано с тем, что ПФ-4 обладает гистамин-рилизинг свойствами и стимулирует базофилы человека к выделению гистамина в дозозависимой степени [6].

В лаважном содержимом астматиков обнаружены дегранированные тромбоциты, указывающие на то, что тромбоциты так же, как и другие клетки воспаления способны отвечать на воспалительную стимуляцию и покидать кровеносное русло путем диапедеза [23, 31]. Медиаторы, выделяемые из тромбоцитов, такие как серотонин, ФАТ,  $PGE_2$ , катионные белки (из тромбоцитов человека) и гистамин (из тромбоцитов обезьяны) вызывают повышенную сосудистую проницаемость, а также воспаление [10].

Отмечено, что у больных бронхиальной астмой в период обострения болезни резко увеличивается средний объем тромбоцита, являющийся маркером тромбоцитарной активности. J. A. Wedzicha и соавт. [47] показали, что у больных с хронической

дыхательной обструкцией объем тромбоцитов увеличивается с увеличением степени гипоксемии. У больных с гипоксемией время жизни тромбоцитов укорочено, но при кратковременном лечении кислородом (в течение 24 час.) оно удлиняется. Кроме того, происходит редукция в размерах тромбоцитов. Возможно, что гипоксия может прямо влиять на продукцию тромбоцитов, способствуя образованию больших, метаболически более активных тромбоцитов. Укорочение их жизни, по-видимому, связано с тем, что гипоксия может инициировать эндотелиальное повреждение в легочном кровообращении, которое усиливает активацию клеток и их расходование.

Известно, что мегакарициты, а также их крупные цитоплазматические фрагменты выходят из костного мозга в кровоток. В легочном кровообращении происходит физикальная фрагментация цитоплазмы и образование различных по размеру тромбоцитов [45]. Изменения в сосудах при хронической дыхательной обструкции могут вести к уменьшению в количестве звеньев фрагментации и таким образом обуславливать образование больших тромбоцитов. Так как установлено, что нет определенной связи между размерами тромбоцитов и их возрастом, то различия в размерах больше будут зависеть от механизма их образования. Дополнительный кислород может устранять гипоксическую вазоконстрикцию и повышать количество мегакариоцитарных фрагментаций, что будет выражаться образованием маленьких тромбоцитов. Этим можно объяснить влияние кратковременного лечения кислородом на размеры тромбоцитов.

У больных бронхиальной астмой отмечено удлиненное время кровотечения по сравнению со здоровыми [39]. Кроме того, *in vitro* у них выявлены ненормальные агрегационные ответы тромбоцитов к АДФ и адреналину. У больных атопической и аспириновой формами бронхиальной астмы показатели ТА вдвое выше, чем у здоровых. У больных смешанной астмой эти показатели занимали срединное положение между данными больных с другими формами бронхиальной астмы и здоровых. Выявлено, что у больных атопической и аспириновой астмой исходно нарушен метаболизм внутриклеточного кальция. Отмечены высокие показатели входа ионизированного кальция в клетку под действием даже низких концентраций ФАТ [4]. Интал и кетотифен значительно подавляли первичную агрегацию тромбоцитов, вызванную пороговыми уровнями (концентрациями ФАТ —  $10^{-8}$  М). По-видимому, они регулируют Са-мембранный механизм тромбоцитов и, возможно, блокируют освобождение лизосомальных ферментов, тромбоцитарного содержимого, что оказывает мембраностабилизирующее действие на клетки воспаления [4, 49]. У больных инфекционно-зависимой бронхиальной астмой выявлено значительное повышение агрегации тромбоцитов, которое соответствует тяжести заболевания, вплоть до возникновения спонтанной агрегации [2].

Тромбоциты играют важную роль в развитии отсроченного ответа при аллергенной стимуляции, так как показано, что супернатант тромбоцитов может вызывать замедленные (поздние) реакции со стороны кожи [5]. Центральная роль ФАТ в аллерген-индуцированной отсроченной реакции у людей была подтверждена применением ФАТ антагониста BN 52063. У больных атопической астмой он подавлял отсроченный кожный ответ, вызванный антигенной стимуляцией [31].

Недавними исследованиями показано, что разрушение тромбоцитов селективной антитромбоцитарной антисывороткой уменьшает силу и величину отсроченной (поздней) дыхательной обструкции и БГР, сопровождающих воздействие аллергена у сенсibilизированных животных [31]. Точная роль тромбоцитов в отсроченном ответе не установлена, но как уже отмечалось они могут принимать участие в нем и в развитии БГР индуцированием эозинофильных легочных скоплений в легких. Предполагается, что эозинофилы могут играть центральную роль в опосредовании тканевого повреждения легких, наблюдаемого у больных бронхиальной астмой. ФАТ является наиболее сильным эозинофильным хемотаксическим агентом, идентифицированным на сегодня [42]. Интраперитонеальное его введение морским свинкам вызывает эозинофильную аккумуляцию в дыхательных путях [37]. При применении специфического антагониста ФАТ — BN 52021 отмечалось ослабление



## Советско-голландско- швейцарское совместное предприятие

Производимые совместно с фирмой  
СенсорМедикс Лаборатории для кардио-  
респираторной диагностики по  
новейшей технологии

**СИСТЕМА 2200** - Новое поколение приборов для  
проведения всех спирометрических и  
объемно-скоростных тестов, измерения  
функциональной остаточной емкости  
легких (ФОЕ) и объема закрытия,  
диффузионной способности легких  
(ДЛ).

Обеспечивает:

- автоматическую очистку прибора и  
наполнение газами;
- автоматическую калибровку и  
установку нуля газовых  
анализаторов;
- измерения по  $\text{CH}_4$ ,  $\text{C}_2\text{H}_2$ ,  $\text{CO}$ .

Регистрируемая скорость потока:

0-16 л/с  $\pm 1,5\%$ .

Газоанализ:  $0-0,33 \pm 0,006$  /:  $\text{CO}$ ;  $\text{CH}_4$ ;  
 $\text{C}_2\text{H}_2$ .

**СИСТЕМА 2900** - Управляемая от компьютера  
полностью автоматическая система  
исследования метаболизма и  
проведения эргоспирометрии.  
Анализ газов: - методом анализа  
каждого дыхательного цикла (breath  
by breath); - методом забора из  
камеры смешения (mixing chamber).  
Используется для проведения исследований в  
покое, нагрузочных тестов и не прямой  
калориметрии.

**СИСТЕМА 2450** - Полностью автоматический  
высокоточный спирометр.  
Используется для проведения всех  
спирометрических и объемно-  
скоростных тестов, измерения ФОЕ и  
ДЛ.

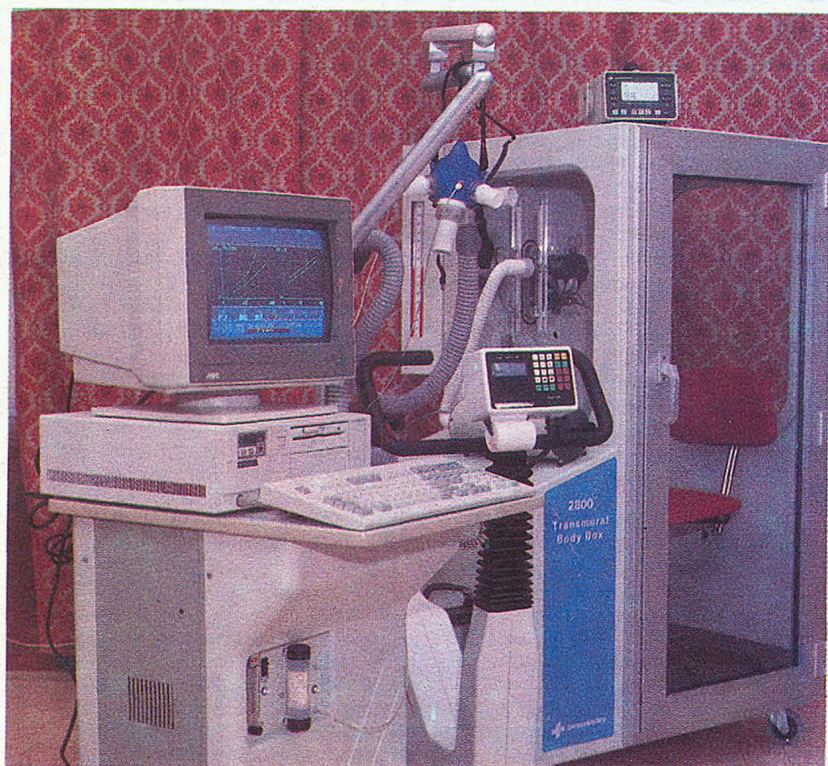
**СИСТЕМА 2800** - Полностью автоматический  
плетизмограф тела с трансуральным  
принципом измерений.  
- спирометрия и объемно-  
скоростные показатели;  
- кривая компрессионного объема;  
- ФОЕ, внутригрудной объем газа,  
общая емкость легких;  
- сопротивление дыхательных путей  
и податливость легких.

**OXISHUTTLE** - Пульсоксиметр. Неинвазивный  
мониторинг оксигенации крови  
( $\text{SaO}_2$ ) и артериального пульса.  
Работает от сети и автономно 8  
часов.

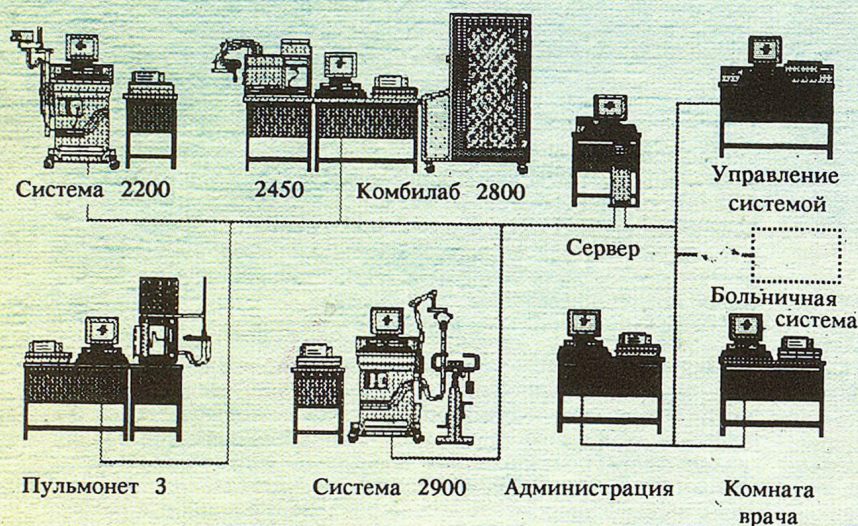
**FASTRAC**

- Комбинация пульсоксиметрии  
( $\text{SaO}_2$ ) и транскутанного измерения  
напряжения  $\text{CO}_2$  ( $\text{TcPCO}_2$ ).  
Неинвазивный мониторинг  
оксигенации ( $\text{SaO}_2$ ) и вентилиции  
( $\text{TcPCO}_2$ ). Работает от сети и  
автономно 8 часов.

Все системы отвечают требованиям американского  
торакального общества.



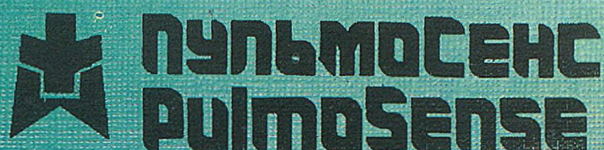
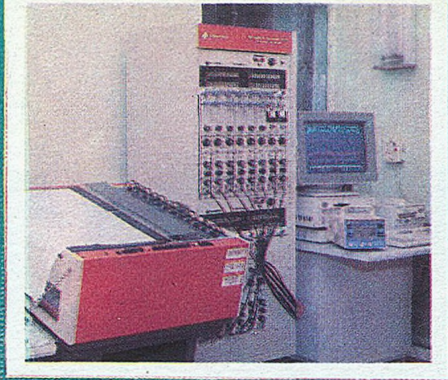
- ЛАБОРАТОРИИ ДЛЯ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ПО НОВЕЙШЕЙ ТЕХНОЛОГИИ
- ЛАБОРАТОРИИ РАБОТАЮТ НА БАЗЕ СЕТИ  
ПЕРСОНАЛЬНЫХ КОМПЬЮТЕРОВ



**PulmoSense ПульмоСенс**

105077, г. Москва, 11-я  
Парковая ул. 32/61, 2,  
А/Я 2, тел.: 465-83-85





**ПУЛЬМОСЕНС ПРЕДЛАГАЕТ УСЛУГИ** по разработке и постановке программных и программно-технических средств и систем:

- автоматизации кардио-респираторного мониторинга пациентов;
- автоматизации кардио-респираторной функциональной диагностики;
- медицинские консультативно-диагностические, экспертные и обучающие системы;
- медицинские справочно-информационные системы и базы данных;
- оценки и коррекции нарушений физиологического и психо-эмоционального состояния средствами немедикаментозной терапии, в том числе методов биологической обратной связи.

**ПУЛЬМОСЕНС ОКАЖЕТ УСЛУГИ ПО:**

- функциональной диагностике заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы;
- диагностике и лечению нарушений дыхания во время сна;
- обучению методам функциональной диагностики и их клиническому применению, в том числе подготовке специалистов по диагностике нарушений дыхания во время сна;
- организации и проведению тестирования и клинических испытаний оборудования и систем;
- клиническому испытанию лекарственных средств;
- обучению врачей и специалистов работе на лечебно-диагностическом оборудовании и компьютерной технике;
- сервису и обслуживанию медицинского оборудования и компьютерной техники.

PulmoSense ПульмоСенс  
105077, г. Москва, 11-я  
Парковая ул. 32/61, 2,  
А/Я 2, тел.: 465-83-85



аллерген-индуцированной БГР, сопровождаемой эозинофильной аккумуляцией [31].

Кроме того, профилактические антиагмастические препараты, такие как интал, кетотифен, дексаметазон, аминофиллин, траниласт, ингибируют эозинофильные скопления в дыхательных путях [31, 37], что, по-видимому, объясняет их профилактическое действие при бронхиальной астме. Показано, что легочные эозинофильные скопления, индуцированные ФАТ или аллергеном, подавляются у животных, у которых была вызвана тромбоцитопения [23]. Более того, у IgE-сенситизированных обезьян разрушение тромбоцитов подавляет эозинофильные скопления и БГР.

Таким образом, ответственной за многие проявления болезни является серия межклеточных взаимодействий, опосредуемых через выделяемые ими медиаторы. При этом ключевым промежуточным звеном в цепочке: воздействие аллергена — легочная эозинофильная аккумуляция — воспаление ткани — БГР может быть ФАТ-индуцированная активация тромбоцитов [26, 31]. А сами тромбоциты выступают в роли клетки-мишени и клетки-источника ФАТ и других медиаторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берчану Шт. // Клиническая гематология. — Бухарест. — 1985. — С. 211.
2. Домникова Н. П., Сидорова П. Д., Логвиненко А. С. и др. // Тер. арх. — 1989. — № 3. — С. 18—20.
3. Шенкман Б. З. // Гематол. и трансфузиол. — 1988. — N 11. — С. 48—51.
4. Эмирова А. С., Татарский А. Р., Чучалин А. Г. // Тер. арх. — 1990. — N 3. — С. 100—102.
5. Bauer E. A., Cooper T. W., Huang J. S. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P. 4132—4136.
6. Brindley L. L., Sweet J. M., Goetzl E. J. // J. clin. Immunol. — 1983. — Vol. 72. — P. 1218—1223.
7. Capron A., Ameisen J. C., Joseph M., Auriault C. // Int. Arch. Allergy. — 1985. — Vol. 77. — P. 107—114.
8. De Clerk F. F., Herman A. G. // Fed. Proc. — 1983. — Vol. 42. — P. 228—230.
9. Fitzgerald L. A., Phillips D. R. // Hemostasis and Thrombosis / Ed. R. W. Colman et al. — Philadelphia. — 1987. — P. 572—593.
10. de Caetano G., Cerletti C., Nanni-Costa, Poggi A. // Europ. resp. J. — 1989. — Vol. 2, Suppl. 6. — P. 4415—4455.
11. Geswami I. K., Ohashi M., Stathas P., Marom L. M. // J. Allergy. — 1989. — Vol. 84. — Pt 1. — P. 726—734.
12. Gresele P., Todisco T., Merante F., Nenci G. G. // New Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 306, N 9. — P. 549.
13. Heffner J. E., Cook J. A., Halushka P. V. // J. clin. Invest. — 1989. — Vol. 84, N 3. — P. 757—764.
14. Hoel B., Falcon C., De Roys S. et al. // Blood. — 1990. — Vol. 75, N 3. — P. 646—653.
15. Holme S. // Platelet Responses and Metabolism / Ed. H. Holmsen. — Boca Raton, 1986. — P. 81—96.
16. Holmsen H. // Ann. Med. — 1989. — Vol. 21. — P. 23—30.
17. Joseph M., Capron M., Thorel T., Tonnel A. // Europ. J. resp. Dis. — 1986. — Vol. 69, Suppl. 3. — P. 220—222.
18. Kaplan K. Z., Dautier M. J., Rose S. // Blood. — 1981. — Vol. 58. — P. 797.
19. Knauer K. A., Lichtenstein L. M., Adkinson N. F., Fish J. E. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — P. 1404—1407.
20. Kroll M. H., Schafer A. // Blood. — 1989. — Vol. 74. — P. 1181—1195.
21. Larzen G. // Clin. Immunol. Immunopath. — 1989. — Vol. 53, N 2. — P. 107—118.
22. Lazaro J. F., Ruiz J. P., Ciordia M. C. V., Cuesta E. A. // Rev. Clin. esp. — 1989. — Vol. 184. — P. 393—394.
23. Lelouch-Tubiana A., Lefort J., Pfister A., Vorgastig B. B. // Int. Arch. Allergy. — 1987. — Vol. 83. — P. 198—205.
24. Mannaioni P. F., Palmerani B., Pistelli A. et al. // Agents Actions. — 1990. — Vol. 30, N 112. — P. 44—48.
25. Marsuerie G., Ginsberg M. H., Plow E. F. // Platelet Responses and Metabolism / Ed. H. Holmsen. — Boca Raton, 1986. — P. 285—296.
26. Marone G. // Europ. resp. J. — 1989. — Vol. 2, Suppl. 6. — P. 446s—455s.
27. McGowan E. B., Detwiler T. C. // J. biol. Chem. — 1986. — Vol. 161. — P. 739.
28. Murer E. H. // Semin. Hemat. — 1985. — Vol. 22. — P. 313—323.
29. Ohar J. A., Pyle J. A., Waller K. S. et al. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1990. — Vol. 141. — P. 104—110.
30. Page C. P. // J. Allergy. — 1988. — Vol. 81. — P. 144—152.
31. Page C. P., Coyle A. J. // Europ. resp. J. — 1989. — Vol. 2, Suppl. 6. — P. 483s—487s.
32. Pauwels R. // Bull. Europ. Physiopath. resp. — 1987. — Vol. 23. — P. 203—208.
33. Prescott S. M., Majerus P. W. // J. biol. Chem. — 1983. — Vol. 258. — P. 764—771.
34. Rittenhouse S. E. // Advanc. Inflamm. Res. — 1984. — Vol. 8. — P. 183—201.
35. Sander H. J., Slot J. W., Bouma B. N. // J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1277.
36. Sanjabadi A. R., Tomiak R. H. H., Lowe G. D. O. et al. // Atherosclerosis. — 1989. — Vol. 76. — P. 119—154.
37. Sanjar S., Aoki S., Boubekour K., Morley J. // Jap. J. Pharmacol. — 1989. — Vol. 51. — P. 167—172.
38. Schattil S. J., Cunningham M., Hoxie J. A. // Blood. — 1987. — Vol. 70, N 1. — P. 307—315.
39. Schmitz-Schumann M., Menz G., Page C. P. // Agents. Actions. — 1987. — Vol. 21, Suppl. — P.
40. Shukla S. D., Morrison W. J., Klachko D. M. // Transfusion. — 1989. — Vol. 29. — P. 528—533.
41. Smith D., Sanjar S., Morley J. // Jap. J. Pharmacol. — 1989. — Vol. 51. — P. 161—166.
42. Tamura N., Agrawal D., Suliman F. A., Townley R. G. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1987. — Vol. 142. — P. 638—644.
43. Thompson P. J., Hanson J. M., Bilani H. et al. // Amer. Rev. resp. Dis. — 1984. — Vol. 129. — P. A3.
44. Thompson C. B., Jakubowski J. A., Quinn P. G. et al. // J. Lab. clin. Med. — 1983. — Vol. 101. — P. 205—213.
45. Trowbridge E. A., Martin J. F., Slater D. N. // Thrombos. Res. — 1982. — Vol. 28, N 4. — P. 461—465.
46. Ugurbil K., Fukami M. H., Holmsen H. // Biochemistry (Wash.). — 1984. — Vol. 23. — P. 416—428.
47. Wedzicha J. A., Cotter F. E., Empey D. W. // Thorax. — 1988. — Vol. 43. — P. 61—64.
48. Weiss H. J., de Witte L., Kaplan K. L. et al. // Blood. — 1979. — Vol. 54. — P. 1296.
49. Williams W. R., Pawlowicz A., Davies B. // Pneumol. pol. — 1988. — Vol. 56, N 10. — P. 457—462.
50. Yamazaki H. // Acta haemat. jap. — 1988. — Vol. 51. — P. 1378—1381.



## К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА Г. В. ТРУБНИКОВА



24 марта исполнилось 60 лет со дня рождения видного советского ученого-пульмонолога заведующего кафедрой факультетской терапии Алтайского медицинского института доктора медицинских наук профессора Георгия Викторовича Трубникова. После окончания Курского медицинского института в 1954 году Георгий Викторович посвятил себя пульмонологии, продолжив обучение в клинической ординатуре и аспирантуре при кафедре госпитальной терапии. Кандидатская диссертация была посвящена активной терапии больных с легочными нагноениями. С 1962 года судьба Георгия Викторовича неразрывно связана с кафедрой факультетской терапии АГМИ, где он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой (с 1972 года). Продолжив славные традиции пульмонологической школы Алтая, Георгий Викторович защитил докторскую диссертацию об изменениях микроэлементного состава у больных нагноительными и опухолевыми заболеваниями легких. Много сил было приложено для совершенствования педагогической и научной работы, оптимизации учебного процесса. Широко известна методическая работа Г. В. Трубникова: схема истории болезни, предложенная им для учебного процесса, используется не только в Алтайском

медицинском институте, но и в других вузах страны.

В первые же годы работы на кафедре Георгий Викторович определил основное направление ее научной деятельности — разработка актуальных вопросов диагностики и лечения неспецифических заболеваний легких. Оригинальные научные исследования Г. В. Трубникова и возглавляемого им коллектива снискали широкую известность в нашей стране. Его сотрудниками и учениками были установлены новые закономерности изменения статуса у больных неспецифическими заболеваниями легких. Большой блок работ посвящен мероприятиям первичной и вторичной профилактики с использованием санаториев-профилакториев промышленных предприятий, курорта «Белокуриха», санаториев Южного берега Крыма и использованию сауны в лечении больных с заболеваниями легких. Георгий Викторович по праву может считаться основателем Алтайской школы саунологов.

Перу ученого принадлежит свыше 270 научных работ, включая ряд оригинальных методических разработок. Г. В. Трубников является редактором многих сборников научных работ. Большой успех имели Всесоюзные конференции пульмонологов (1985, 1989 гг.), организованные в г. Барнауле при участии Г. В. Трубникова.

Активную деятельность клинициста, педагога, ученого Георгий Викторович успешно сочетает с большой научно-организационной работой, возглавляя пульмонологическую секцию краевого научного общества терапевтов, являясь членом Президиума Всесоюзного научного общества пульмонологов.

На протяжении своей врачебной, научной, педагогической, научно-организационной и общественной деятельности Г. В. Трубников всегда отдавал и продолжает отдавать все свои знания и силы благородному делу охраны здоровья человека.

Георгий Викторович Трубников — член редакционного совета журнала «Пульмонология». Редакция журнала сердечно поздравляет юбиляра и надеется на плодотворную совместную работу!

*Всероссийское научное общество  
пульмонологов  
Редакционная коллегия журнала  
«Пульмонология»*





# ГАЛЕНИКА

Представительство в СССР  
ГАЛЕНИКА г. Москва  
Кутузовский просп., д. 7/4,  
корп. 6, кв. 68  
Телефон: 243-64-63, 243-37-38  
Телекс: 414334А GEN SU



## Бронал таблетки (терфенадин)

- антигистаминное средство новой генерации;
- не вызывает седацию, не уменьшает психофизические способности;
- не вступает во взаимодействие со средствами, угнетающими ЦНС как, например, бензодиазепины и алкоголь.

### СОСТАВ

в 1 таблетке содержится:  
терфенадина

60 мг

### ДЕЙСТВИЕ

БРОНАЛ является селективным антагонистом гистамина на  $H_1$ -рецепторах. БРОНАЛ хорошо всасывается и распределяется в организме. Терфенадин плохо проникает в ЦНС, и тем самым не угнетает мозговые функции. В отличие от стандартных  $H_1$  антигистаминных средств, БРОНАЛ не вызывает угнетения психомоторной активности. БРОНАЛ не обладает антихолинергическим, антисеротониновым и антиадренергическим действиями и не вступает во взаимодействие с веществами, угнетающими ЦНС (бензодиазепинами и алкоголем). Период полувыведения терфенадина составляет 4,5 часа, но из-за присутствия активно действующего метаболита эффект продолжается до 12 часов. Терфенадин выделяется с калом (60%) и мочой (40%).

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ

- аллергический ринит;
- крапивница;
- ангионевротический отек;
- укусы насекомых;
- атопический дерматит;
- аллергический бронхит;
- аллергическая бронхиальная астма.



## Альфацет (цефаклор) капсулы, сироп

- действует бактерицидно на самые важные респираторные патогенные микроорганизмы: грамположительные, грамотрицательные и анаэробные;
- очень эффективен при инфекциях, вызванных палочкой инфлюэнцы или штаммами, резистентными к другим антибиотикам;
- не вступает во взаимодействие с другими лекарствами, так что очень удобен для применения у хронических больных.

### СОСТАВ

В 1 капсуле содержится цефаклор 250 мг или 500 мг (в виде моногидратов) (моногидрат-3-хлор-7-(2-фенилглицинамидо)-3-цефем-4-карбоновая кислота)

в 5 мл подготовленной суспензии содержится:  
цефаклор 125 мг или 250 мг (в виде моногидратов)

### ДЕЙСТВИЕ

АЛЬФАЦЕТ представляет собой полусинтетический цефалоспориновый антибиотик для орального применения. Активен в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий. Чувствительность к АЛЬФАЦЕТУ проявляют следующие микроорганизмы: стафилококки, вырабатывающие и не вырабатывающие пенициллиназу, включая коагулаза-положительные и коагулаза-отрицательные штаммы, бета-гемолитический стрептококк и пневмококк, Branhamella catarrhalis; Haemophilus influenzae (включая ампициллин-резистентные штаммы, продуцирующие-лактомазу (E. coli, Proteus mirabilis Klebsiella sp., Citobacter diversus, N. gonorrhoeae, propionibacteria acnes, Bacteroides spp. (включая Bacteroides fragilis); пентококки и пептострептококки.

После приема внутрь максимальной концентрации—23 мг/кг/мл создаются через 30-60 минут. В течение 8 часов 60% - 85% лекарства выделяется мочой. Лекарство в активном виде проникает в ткани и жидкости организма.

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ

- инфекции верхних дыхательных путей: воспаление среднего уха, синусит, фарингит, ангина;
- инфекции нижних дыхательных путей: острый и хронический бронхит, пневмония;
- инфекции мочевых путей: цистит, пиелонефрит;
- инфекции кожи и подкожной ткани;
- в стоматологии и стоматхирургии: инфекции максиллярного синуса, инфицированные раны, цисты и т.п.



# UNASYN: Новый способ преодоления бактериальной устойчивости

UNASYN<sup>®</sup>, комбинация ингибитора бета-лактамаз  
сульбактама и ампициллина, преодолевает  
устойчивость возбудителей.  
Упрощает выбор антибиотика

UNASYN<sup>®</sup>, защищает ампициллин от разрушения  
бета-лактамазами.

UNASYN<sup>®</sup>, восстанавливает и расширяет  
спектр ампициллина, включая анаэробы.

UNASYN<sup>®</sup>, уменьшает потребность  
комбинированной терапии  
при инфекциях смешанной  
микрофлорой.

*β-лактам*

защита  
бета-лактамного  
кольца

## UNASYN<sup>®</sup> <sup>BM</sup>/<sub>BB</sub>

сульбактам/ампициллин

### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

#### UNASYN<sup>®</sup> BM/BB

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

#### ПОКАЗАНИЯ:

UNASYN<sup>®</sup> BM/BB назначают при инфекциях,  
вызванных восприимчивыми к нему микроорганизмами.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

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

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:

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

### МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

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

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

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

### ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:

UNASYN<sup>®</sup> BM/BB может вводиться внутривенно или  
внутримышечно. Дозировка для взрослых находится в  
пределах 1,5-17 г в сутки отдельными дозами каждые  
6,8 или 12 часов до максимальной суточной дозы  
сульбактама 4 г. Дозировка для лечения большинства  
инфекций у детей всех возрастов и новорожденных  
составляет 150 мг/кг сутки отдельными дозами каждые  
6 или 8 часов. Новорожденными в течение первой  
недели жизни лекарство обычно вводится через каждые  
12 часов. Больным с тяжелыми нарушениями функции  
почек, дозы UNASYN<sup>®</sup> BM/BB должны вводиться  
реже, в соответствии с обычной практикой применения  
ампициллина.

Перед назначением UNASYN<sup>®</sup> BM/BB необходимо  
ознакомиться с инструкцией по его применению.





Протокол заседания пульмонологической секции МГНот от 19 марта 1991 г.

## ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Чл.-корр. АМН СССР проф. В. Т. Ивашкин, доц. А. И. Синопальников, д. б. н. И. С. Тартаковский, В. С. Кабанов, В. А. Бойков, Б. Н. Лыцарь, О. И. Клочков, В. К. Дуганов, А. А. Будко. **Легионеллезы: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение.**

2. В. А. Бойков, доц. А. И. Синопальников, д. м. н. В. Н. Яковлев. **Экссудативный плеврит как отдельная клиническая форма легионеллезной инфекции.**

В первом докладе были представлены сведения по эпидемиологии, особенностям клинического течения, диагностическим подходам и лечебной тактике при легионеллезной инфекции. Особое внимание было привлечено к верифицированной авторами ограниченной вспышке легионеллеза, диагностированной в организованном коллективе и протекавшей в двух клинических формах — «болезни легионеров» и понтитакской лихорадки. В качестве редко встречающегося варианта легионеллезной инфекции было представлено наблюдение за больным с затяжным течением альвеолита, этиологический диагноз которого был установлен серологически.

Во втором докладе были приведены два клинических наблюдения упорного течения «неукротимого» экссудативного плеврита вне пневмонической инфильтрации, легионеллезная природа которых была верифицирована как в ходе серодиагностики (подтвержден феномен «сероконверсии»), так и при постановке реакции прямой иммунофлюоресценции с плевральной жидкостью.

## ПРЕНИЯ

Проф. В. Е. Ноников, высоко оценив оба доклада, отметил, что верификация легионеллезного альвеолита и экссудативного плеврита крайне трудна, поскольку в этих случаях не всегда просто решить вопрос о том, является ли процесс инфекционнозависимым или же речь идет о медикаментозно обусловленной патологии легких и плевры.

Проф. Е. В. Ермаков указал, что сегодня клиницисты ввиду ограниченного распространения серологических и бактериологических методов диагностики легионеллезной инфекции должны прежде всего ориентироваться на клинические особенности течения заболевания — диарея в дебюте лихорадочного состояния, отсутствие эффекта от традиционной антибактериальной терапии и др.

Академик АМН СССР А. Г. Чучалин дал высокую оценку работе военных терапевтов по изучению легионеллеза, указав, в частности, на безупречную методическую оснащенность проведенных исследований. Им было также отмечено, что используемые в настоящее время серологические методы обследования, направленные на выявление специфических антител, не всегда могут решить вопрос о том, указывают ли обнаруживаемые в диагностическом титре антитела на этиологию острого лихорадочного заболевания или речь идет об «антителах — свидетелях», документирующих ранее имевшие место контакты возбудителя и пациента.

Легочный фонд и НИИ пульмонологии МЗ РСФСР (дир. — акад. АМН СССР проф. А. Г. Чучалин) предлагают пройти обучение врачам различных специальностей на хозрасчетных курсах по пульмонологии:

1. Лучевые методы диагностики в пульмонологии (рентгенодиагностика, ультразвуковая диагностика, изотопная диагностика).

Для терапевтов, пульмонологов и др. — 5 дней.

2. Бронхология в пульмонологии (обучение бронхоскопии, усовершенствование по специальным вопросам бронхологии — эндобронхиальная хирургия, лазерная бронхология и др.).

Для терапевтов, пульмонологов и др. (обучение) — 2,5—3 месяца, для бронхологов (усовершенствование) — 2—3 недели.

3. Иммунологические методы диагностики в пульмонологии. Для пульмонологов — 5 дней, для иммунологов (на рабочем месте) — по требованию.

4. Функциональные методы диагностики в пульмонологии. Для пульмонологов — 10 дней, для врачей функциональной диагностики (на рабочем месте) — по требованию.

5. Микробиологические методы диагностики в пульмонологии.

Для микробиологов (усовершенствование) — 10 дней.

6. Психологическая коррекция в пульмонологии.

Для пульмонологов — 7 дней, для психологов (на рабочем месте) — по требованию.

7. Антибактериальная терапия в пульмонологии.

Для пульмонологов — 5 дней.

8. Вирусные поражения бронхолегочной системы — 5 дней.

9. Патогенетическая терапия бронхообструктивного синдрома.

Для пульмонологов и терапевтов — 5 дней.

10. Экстракорпоральные методы лечения в пульмонологии.

Для пульмонологов — 7 дней, для специалистов (на рабочем месте) — по требованию.

11. Интенсивная терапия в пульмонологии.

Для пульмонологов — 14 дней, для специалистов (на рабочем месте) — по требованию.

12. Морфологические методы диагностики в пульмонологии.

Для пульмонологов — 5 дней, для морфологов (усовершенствование) — 10 дней.

13. Фитотерапия в пульмонологии.

Для пульмонологов, терапевтов и др. — 5 дней.

14. Массаж традиционный, точечный, вакуумный.

Для пульмонологов, терапевтов, физиотерапевтов — 5 дней.

15. Акупунктура в пульмонологии.

Для пульмонологов, иглотерапевтов — 14 дней.

16. Малая хирургия в пульмонологии, включая общие вопросы торакальной хирургии.

Для пульмонологов — 10 дней.

17. Пульмонология (рабочее место и цикл лекций на курсе по пульмонологии).

Для терапевтов и пульмонологов — по требованию.

18. Цикл лекций в лечебных учреждениях Москвы и других городов — по индивидуальному заказу.

## ВНИМАНИЕ!

— Вы можете заказать индивидуальный цикл.

— Обучение платное, цена устанавливается в зависимости от характера и продолжительности цикла.

— Занятия на циклах как с отрывом, так и без отрыва от работы, по желанию заказчика.

— После окончания обучения проводится экзамен и выдается сертификат.

— Для иногородних слушателей вопрос с общежитием решается индивидуально.

ЕСЛИ ВЫ ЗАИНТЕРЕСОВАЛИСЬ ОДНОЙ ИЗ ФОРМ ОБУЧЕНИЯ, ВЫШЛИТЕ ЗАЯВКУ ИЛИ ПОЗВОНТЕ — МЫ СООБЩИМ ВАМ БОЛЕЕ ПОДРОБНЫЕ СВЕДЕНИЯ ПО ИНТЕРЕСУЮЩЕМУ ВАС ЦИКЛУ, СТОИМОСТИ, УСЛОВИЯМ ПРОЖИВАНИЯ.

Наш адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32/61, 57 ГКБ. Курс по пульмонологии, доценту Новикову Ю. К. (или ассистенту Белёвскому А. С.). Тел. 465-83-93, 465-48-56.



Т. Е. Гембицкая, В. С. Баранов

ИНФОРМАЦИЯ О РАБОТЕ IV СЕВЕРОАМЕРИКАНСКОЙ  
КОНФЕРЕНЦИИ ПО МУКОВИСЦИДОЗУ

Всесоюзный научно-исследовательский институт пульмонологии МЗ СССР (директор — чл.-корр. АМН СССР проф. Н. В. Путов), Всесоюзный центр по пренатальной диагностике (руководитель — д. м. н. В. С. Баранов), Ленинград

В Вашингтоне (США) с 3 по 6 октября 1990 года проходила IV Североамериканская конференция по проблемам муковисцидоза. В организации конференции принимали участие Международная ассоциация по муковисцидозу, Европейская рабочая группа; основными спонсорами являлись Международная ассоциация по муковисцидозу и ряд фармакологических фирм. Присутствовало более 1500 участников из разных стран мира. Впервые на столь авторитетном форуме была делегация из Советского Союза в составе 8 ученых (специалисты по молекулярной генетике, педиатры, пульмонологи). Все советские делегаты являлись авторами или соавторами представленных докладов, принимали участие в научных дискуссиях. Программа конгресса была насыщенной и разнообразной, по существу обсуждались все проблемы муковисцидоза (МВ), но для удобства дальнейшего изложения целесообразно выделить три направления:

I. Молекулярно-генетическое, проходившее под девизом «Ген МВ год спустя». В рамках этого направления обсуждались вопросы генетического мониторинга, диагностики различных форм и мутаций гена, ионного транспорта, выделения специфического белка и лечения МВ методами генной инженерии.

II. Охватило различные клинические аспекты (течение МВ), особенности хронического воспалительного процесса в легких, иммунологический статус, лечение).

III. Проблемы лечения и ухода на дому (Home care) и социальная адаптация пациентов. В обсуждении различных аспектов этого направления вместе с врачами принимали активное участие медицинские сестры, социальные работники и бизнесмены.

Формы работы конференции также отличались особенностями: наряду с привычными для нас пленарными и секционными заседаниями, симпозиумами, стендовыми докладами, предлагалось участие в курсах информатики для «ранних птиц» (early bird short courses), начинавшихся в 7 утра, заседаниях у камина (fireside chats) вечером, деловых завтраках «по интересам» и т. д. Надо сказать, что подобные методики знакомства с информацией и дискуссии в достаточно узком кругу заинтересованных лиц имели наибольшую эффективность. Заседания проходили в специально приспособленных помещениях двух огромных отелей, где и жили участники съезда. Церемония открытия была очень короткой. Председатели Francis S. Collins (США) и Niels Hoiby (Дания) приветствовали делегатов.

Конференция состоялась ровно через год после того, как современными молекулярно-генетическими методами был идентифицирован ген этого тяжелого и наиболее распространенного наследственного заболевания. В сентябре 1989 г. совместными усилиями двух канадских (L. Ch. Tsui и J. Riordan, Toronto) и одной американской (F. Collins, Michigan) групп удалось поставить победную точку в этой полной драматизма истории поиска мутантного гена. Не случайно это открытие было расценено специалистами как самое большое событие в области медицинской генетики, авторы которого L. Ch. Tsui, J. Riordan и F. Collins стали реальными кандидатами на Нобелевскую премию. Естественно поэтому, что пленарное заседание, открывающее конференцию, имело название «Год спустя после открытия гена муковисцидоза» и включало три программных доклада этих авторов. Кроме того, молекулярно-

но-генетические аспекты МВ были подробно рассмотрены на четырех секционных заседаниях и были представлены более чем на 100 стендах.

Действительно ли обнаруженный ген является геном МВ? Что представляет собой нормальный и мутантный белок и какова его функция? Что дает открытие гена для практики, т. е. для профилактики, диагностики и лечения МВ? Вот далеко не полный круг вопросов, ответы на которые упорно искали молекулярные биологи многочисленных лабораторий и которые, безусловно, привлекли самое пристальное внимание многих других специалистов, связанных с проблемой МВ, а также многочисленных практических врачей и клиницистов — участников конференции.

Пленарные и секционные доклады не только суммировали основные научные достижения по изучению молекулярной природы гена МВ и его продуктов, в т. ч. информационной РНК и МВ-белка, т. н. сейчас трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (ТРБМВ), но наметили ближайшие и отдаленные перспективы в этой стремительно развивающейся области.

Итак, ген МВ. После многих лет безуспешных попыток понять первопричину этого смертельного наследственного заболевания исследования по МВ последних 5 лет пошли по ставшему уже традиционным для молекулярной биологии наследственных болезней пути — «обратной генетике», т. е. поиск первопричин не от признака (фенотипа) к гену, как было раньше, а наоборот — от идентифицированного гена к признаку (мутантному белку). Картированный в 1985 г. на хромосоме 7 (7q21 — 31.1) генетическими методами ген, идентифицированный в 1989 г. молекулярными методами, оказался достаточно крупным и состоял из 260 тыс. пар оснований (п. о.). Его смысловая часть, кодирующая иРНК и, соответственно, белка, представлена 24 экзонами, общей протяженности 6129 тыс. п. о. Характерной особенностью гена МВ, как выяснилось в последнее время, является токсичность его смысловой части (кДНК), т. е. экзонной последовательности, для кишечной палочки (*E. coli*), что существенно затрудняло его клонирование и изучение в бактериальных системах (см. ниже). Детальный анализ геномного гена МВ позволил также обнаружить в его структуре три дополнительных экзона (66 176 146), четко предсказать первичную структуру (последовательность аминокислот) его белкового продукта (см. ниже) и охарактеризовать доменную организацию его кодирующей части (кДНК). В частности, определить, что экзоны 3—8 и 14—19 детерминируют структуру мембранной части белка МВ, экзоны 9—12 и 19—23 — структуру двух симметричных цепей, реагирующих с АТФ, а большой экзон 13 несет информацию, необходимую для синтеза центральной части белка — уникального полярного R-домена (см. ниже) (F. Collins). Любопытно, что весьма протяженные последовательности ДНК, гомологичные области экзона 9, как оказалось, присутствуют и в других хромосомах человека и, возможно, также входят в состав других генов мембранно-связанных белков (L. Tsui). Имеющиеся сегодня данные позволяют считать, что по своей структуре и особенностям регуляции ген МВ относится к генам «домашнего хозяйства» и его белок необходим для нормального метаболизма клеток разных типов (R. Crystal, США).

Вместе с тем, доступными молекулярными методами первичный продукт гена МВ, его иРНК, обнаруживается лишь



в некоторых тканях организма — поджелудочной железе, легких, кишечнике, потовых железах, плаценте, но не в мозге, семенниках, надпочечниках или почках (J. Riordan). Считается, что регуляция экспрессии гена МВ осуществляется несколькими цис-активными элементами генома, включающими или подавляющими синтез специфической иРНК (L. Tsui). Удивительно, что даже в тканях, активно экспрессирующих ген МВ (см. выше), концентрация его иРНК составляет в среднем около 1 молекулы на клетку, т. е. для нормальной функции трансмембранных каналов, передающих ионы хлора («хлорных каналов»), даже в эпителиальных клетках бронхов достаточно одной молекулы иРНК гена МВ на одну клетку (R. Cristal). Эти данные свидетельствуют об очень низкой концентрации ТРБМВ в клетках, что повышает шансы успешной генно-инженерной коррекции МВ (см. ниже). В настоящее время с помощью ряда молекулярных ухищрений (использование низкокопийных плазмид, индукции мутаций в области экзона 66, токсичной для кишечной палочки) удалось получить клоны *E. coli*, содержащие плазмиды со встроенной кДНК гена МВ и т. о. способные к наработке кДНК гена МВ в количествах, достаточных для успешной трансформации дрожжевых и эукариотических клеток (M. L. Drumm, J. R. Rommens, A. F. Smith, США).

Нативный белок МВ — ТРБМВ до настоящего времени препаративно не выделен, что, по-видимому, объясняется его крайне низкими (менее 1 %) содержанием в клетках (R. Gregory, США). Вместе с тем полная информация о нуклеотидной последовательности (синвесе) кодирующей части гена МВ (его кДНК) (см. выше) позволила детально охарактеризовать сам белковый продукт, т. е. его аминокислотную структуру. Эти результаты были полностью подтверждены прямыми исследованиями ТРБМВ, продуцируемого в достаточных количествах генетически трансформированными бактериями, дрожжевыми и эукариотическими клетками (J. Riordan, L. Tsui). Показано, что ТРБМВ состоит из 1480 аминокислот, имеет мол. вес 170 килодальтон и обладает симметричной структурой. Его две крайние симметричные части включают по 6 мембранно-связанных участков плюс АТФ-фиксирующий домен. Они соединены между собой большим уникальным R-доменом, несущим многочисленные сайты для фосфорилирования (J. Riordan). По своему строению ТРБМВ относится к многочисленному классу белков лекарственной резистентности (MOR), и т. н. транспортным R-гликопротеинам.

Установлено, что первичный белковый продукт трансляции (мол. вес 130 килодальтон) становится функционально активным только претерпев гликозилирование и фосфорилирование. Точная функция ТРБМВ в клетке не ясна. Предполагается, однако, что ТРБМВ не является сам по себе белком «хлорных каналов», но выполняет роль промежуточного регулятора, обеспечивая с помощью реакции с цАМФ нормальный транспорт ионов хлора через клеточную мембрану (P. Cheng, США). Важным итогом работы по изучению ТРБМВ явилось получение специфических поликлональных и моноклональных антител как на весь белок, так и на его отдельные фрагменты (домены), которые использовались для изучения внутриклеточной локализации и функции ТРБМВ.

Уже налажен промышленный выпуск специфических антител. Первые опыты с использованием моноклональных антител показали, что в эпителиальных клетках экзокринных желез ТРБМВ преимущественно связан с мембранами микросом, а не с плазматической мембраной (J. Crawford, США). Начаты широкомасштабные исследования по выяснению влияния различных мутаций в гене МВ на структуру и функцию ТРБМВ (R. Gregory, США).

Важно отметить, что именно в этих генно-инженерных экспериментах было получено решающее доказательство того, что выделенный в 1989 г. ген действительно ген МВ. Для этого при помощи экспрессирующегося аденовирусного вектора, содержащего полноразмерную вставку кДНК гена МВ, была проведена трансформация культивируемых *in vitro* клеток МВ РАС — 1 из аденокарциномы поджелудочной железы больного МВ. До трансформации клетки обнаруживали типичные для клеток больных МВ нарушения транспорта ионов хлора через мембрану. После проведенной трансформации достигнута полная коррекция дефекта (M. Drumm). Во втором

случае (P. Chen) столь же успешно осуществлена трансформация в культуре клеток легочного эпителия больного МВ. Наконец, введение в клетки нормальных потовых желез человека антисмысловой РНК гена МВ в опытах *in vitro* полностью блокировало синтез нормального ТРБМВ и приводило к резкому нарушению функции «хлорных каналов» апикальной мембраны, т. е. таким способом удалось полностью воспроизвести фенотип мутации МВ-гена (E. Sorscher, США).

Таким образом, эти работы однозначно доказали, что выделенный ген непосредственно вовлечен в функцию транспорта ионов хлора, и явились прологом генно-инженерного способа лечения МВ.

На конференции были представлены многочисленные сообщения по генетической трансформации с использованием кДНК гена МВ на клетках человека и других млекопитающих с применением различных векторов (липосомы, вирусы) и разных вариантов генетических конструкций. Широкий резонанс получила оживленная дискуссия о применении уже в ближайшее время генно-инженерных подходов для коррекции первичного генного дефекта в клетках слизистой бронхов больных МВ. По общему мнению, однако, прямым клиническим испытаниям должна предшествовать большая экспериментальная работа не только *in vitro*, но и *in vivo*. К сожалению, естественной модели МВ у лабораторных животных не известно. Не случайно поэтому в ряде ведущих лабораторий США начаты эксперименты по созданию такой модели МВ на лабораторных мышах (J. A. Whitsett, США).

Дополнительным доказательством причинной связи МВ и идентифицированного в 1989 г. гена явилось обнаружение мутаций этого гена у больных МВ. Оказалось, что у большинства таких больных белой расы имеется одноклассовая мутация — делеция трех нуклеотидов X экзона этого гена, следствием которой является отсутствие одной аминокислоты, а именно фенилаланина в 508 положении молекулы ТРБМВ. Мутация зарегистрирована у 70—90 % больных МВ (B. Kagem). Более того, установлено, что кДНК МВ, содержащая эту мутацию, названную F 508, в опытах по генетической трансформации *in vitro* не способна к коррекции дефекта «хлорных каналов» (Рич.).

По инициативе L. Ch. Tsui, бесспорного лидера молекулярных исследований МВ, был организован международный союз (консорциум) лабораторий по изучению и анализу мутаций гена МВ. В рамках конференции состоялось заседание представителей этого консорциума, которое подвело итоги работы за год. Связи генотипа и фенотипа при различных мутациях гена МВ и, прежде всего, при мутации делеции F 508, было посвящено и отдельное секционное заседание конференции. Основные научные итоги этих заседаний были следующие:

1. Мутация  $\Delta$ F 508, безусловно, является главной причиной МВ у представителей белой расы. Вместе с тем, ее частота обнаруживает существенные популяционные колебания (от 30 % у евреев ашкенази до 88 % у датчан). Согласно нашим данным (B. С. Баранов), в популяциях европейской части СССР у больных МВ она встречается с частотой от 23 % (Молдавия) до 69 % (Украина).

2. Наличие у больных мутации  $\Delta$ F 508 в гомозиготном состоянии, как правило, коррелирует с ранним клиническим проявлением и тяжелым клиническим течением, включающим поражение функции поджелудочной железы.

3. Помимо  $\Delta$ F 508 причиной МВ могут быть и другие мутации этого гена, число которых на сегодняшний день превышает 60 (в СССР в последнее время нами выявлено 3 новые мутации гена МВ — В. С. Баранов); некоторые из этих мутаций — G551D, G452X, S549I и A455E встречаются сравнительно часто (до 10 %), т. е. являются мажорными в некоторых европейских популяциях; фенотипическое проявление этих мутаций самих по себе или в сочетании с  $\Delta$ F 508 варьирует от очень тяжелых до весьма легких (стертых) клинических форм.

4. Почти 75 % всех известных мутаций затрагивает только АТФ-связывающие домены гена МВ, особенно первого (экзоны 9—12), возможно, что нарушение именно этой функции гена МВ является наиболее частой причиной заболевания.

5. Высокая частота мутации  $\Delta$ F 508 в сочетании с другими уже известными мажорными мутациями гена МВ откры-



вает принципиально, новые возможности для диагностики и профилактики этого заболевания.

Последнее обстоятельство заслуживает специального рассмотрения. Дело в том, что появившаяся в последнее время реальная возможность быстро и сравнительно недорого идентифицировать молекулярными методами 85—90 % мутаций гена MB в популяциях позволяет уже сейчас в ряде стран начать широкомасштабные программы скрининга для выявления и рациональной профилактики MB. Такие программы уже реализуются в США, Великобритании, Дании и др. странах Западной Европы. Скрининг проводится либо на детях, либо на лицах репродуктивного возраста на смывах клеток ротовой полости с использованием высокочувствительной полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Первые обнадеживающие результаты таких программ, связанные с ними финансовые, юридические и морально-этические проблемы подробно обсуждались на конференции (G. R. Cutting, E. K. Watson, R. Reilly и мн. др., США).

Существенно подчеркнуть, что возможность прямой детекции мутаций гена MB значительно облегчает уточнение диагноза в сомнительных клинических случаях, что особенно важно, позволяет проводить эффективную пренатальную диагностику MB в семьях высокого риска, где уже умер больной ребенок.

Таким образом, суммируя итоги вашингтонской конференции в области молекулярной генетики муковисцидоза, необходимо выделить следующие основные положения:

1. Различными, прежде всего генно-инженерными, методами окончательно доказано, что выделенный ранее ген действительно является тем геном, мутации которого приводят к MB.

2. Генно-инженерными методами получен и подробно охарактеризован белковый продукт этого гена, т. н. трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза, получены специфические антитела к этому белку, изучается функция этого белка, его внутриклеточная локализация.

3. Генно-инженерными методами впервые осуществлена фенотипическая коррекция MB в условиях клеточных культур; разработанная система экспрессирующих векторов, содержащих полноразмерные копии кДНК гена MB, апробируются различные способы генетической трансформации, разрабатываются экспериментальные модели MB на лабораторных мышах, намечаются подходы к лечению MB методами генной инженерии.

4. Детально проанализирована структура гена MB, его доменная организация, секвенирована (установлена) нуклеотидная последовательность смысловых части гена (экзонов), получены рекомбинатные плазмиды и бактериальные штаммы, активно экспрессирующие полноразмерные продукты этого гена.

5. Идентифицированы более 60 мутаций гена MB, в том числе и наиболее распространенная  $\Delta F 508$ ; активно изучаются и популяционные частоты этих мутаций у больных MB разных рас, наций и этнических групп и их корреляция с особенностями клинического проявления.

6. На основе данных по частоте и распространенности мутаций начаты скринирующие программы на популяционном уровне с целью раннего выявления гетерозиготного носительства, т. е. делаются решающие шаги в глобальной стратегии борьбы с этим тяжелым и до настоящего времени смертельным моногенным наследственным заболеванием.

Достижения молекулярной генетики и генной инженерии поразительны уже в настоящее время и открывают заманчивые перспективы, которые позволили профессору R. Crystal (США) высказать мнение, что к 2000 году проблемы лечения и профилактики MB будут решены.

Однако, несмотря на заманчивые перспективы, больные MB на сегодняшний день являются тяжелыми больными, требующими помощи высококвалифицированных специалистов и дорогостоящего лечения. Как известно, при легочной и смешанной формах MB тяжесть клинической картины определяется в основном степенью бронхиальной обструкции, которая в свою очередь связана как с генетическими нарушениями мукоцилиарного клиренса, так и с хроническим воспалительным процессом в легких. Прогноз заболевания зависит от вида микробной флоры, степени иммунологических

нарушений, массы больного и, естественно, адекватности проводимого лечения.

Остановимся на информации, касающейся каждого перечисленного фактора. По проблеме этиологии бронхолегочного воспаления при MB было сделано более 50 сообщений. Модераторами по проблеме бактериальных легочных инфекций были известные специалисты в этой области G. Döring (Германия) и J. Sadoff (США). Подчеркивалась ведущая роль синегнойной палочки в хронизации легочного процесса (факт известный, см. далее). Тем более интересным было выступление G. Bellon и соавт. (Франция), которые представили данные и о других патогенных микроорганизмах (малоизученных), которые присутствуют в нижележащих отделах бронхиального дерева (исследовалась жидкость бронхоальвеолярного лаважа и биоптаты слизистой мелких бронхов у лиц с хронической синегнойной инфекцией. Синегнойная палочка присутствовала во всех анализах мокроты у обследованных 8 больных. Оказалось, что у всех больных MB определялось от 15 до 25 различных бактериальных микроорганизмов, причем от 4 до 11 разновидностей (в том числе *H. influenzae*, *parainfluenzae*, *Aspergillus fumigatus*) определяли в биоптатах и смывах из нижележащих отделов бронхиального дерева.

Авторы считают, что у больных MB с персистенцией синегнойной палочки в действительности бактериальная экология нижележащих отделов бронхиального дерева представлена сложным комплексом и подлежит внимательному изучению. В ряде работ подробно изучены свойства синегнойной палочки и механизмы перехода синегнойной инфекции в хроническую форму (N. Hoili, N. Devaray, J. B. Goldberd и U. Romling, Дания). N. Hoili подчеркивает, что *P. aeruginosa* продуцирует множество токсинов (эластаза, щелочная протеаза, экзотоксины A, S и т. д.). Протеазы синегнойной палочки ингибируют функцию фагоцитов, естественных киллеров, Т-клеток, они разрушают СД<sub>4</sub> молекулы Т-хелперов, ингибируют интерлейкин 1 и 2, разрушают акреторные иммуноглобулины и инактивируют компоненты комплемента. W. Goldstein, G. Doring (Германия) доказали, что протеазы синегнойной палочки присутствуют в легких больных MB, однако по мере нарастания титра нейтрализующих специфических антител свободные протеазы не обнаруживаются, так как они присутствуют в иммунных комплексах.

Одной из возможных причин перехода синегнойной инфекции в хроническую форму является снижение фагоцитарной активности макрофагов в зоне воспаления.

Авторы рекомендуют в зависимости от наличия или отсутствия антител к синегнойной палочке применять антибактериальную терапию, кортикостероиды и иммунизацию. Высокий титр иммунных комплексов и антител ассоциирует с плохим прогнозом.

Что касается вопросов лечения, то мы остановимся только на некоторых из них. Очень большое внимание уделялось вопросам правильного питания детей.

Как известно, хорошие показатели массы тела и отсутствие нарушений функции поджелудочной железы дают основание для благоприятного прогноза.

Пища должна быть высококалорийной (это относится и к смесям для маленьких детей), обязательно включаются жиродержащие продукты (масло, сливки, кремы, мороженое, сало и т. д.). Питание 4—5 раз в день. Для улучшения питания в ряде случаев применяется наложение энтеростомы и у более старших пациентов назогастральный зонд и введение питательной смеси. Очень популярно введение питания ночью во время сна. Естественно, что для борьбы с мальабсорбцией применяются современные ферментные препараты в виде микросферических капсул с кислотоустойчивыми оболочками (креон, панкреаз, проминаза). Прием ферментов соответствует числу раз приема пищи.

Одним из критериев оценки эффективного лечения и правильно подобранной диеты является увеличение массы тела пациента. Вес при рождении, по мнению Cl. Wielinski and W. J. Warwick (США), оказывает основное влияние на ближайший период выживания и не имеет существенного значения для длительного прогноза.

Что касается антибактериальной терапии, то этому аспекту



посвящено сравнительно небольшое число докладов. Общие принципы лечения оставались прежними: т. е. подчеркивалась необходимость длительной терапии (с учетом возбудителя); преимущественно рекомендуются  $\beta$ -лактамы, цефалоспорины 4-го поколения, кенолоны; пути введения — внутривенные инфузии, реже внутримышечные, пероральный прием и весьма популярно ингаляционное назначение лекарственных препаратов.

Достаточно подробно в ряде сообщений рассматривался новый кенолоновый антибиотик для приема *per os* Ciprofloxacin (рекомендуется в дозе 40—100 мг/кг в день в два приема, средняя продолжительность курса 30,5 дня). T. Rubio (США) отметил клиническое улучшение у 22 из 24 обследованных, R. J. Kupp и соавт. (США) не отмечали существенных побочных эффектов при применении Ciprofloxacin (не было артралгии, поражений связочного аппарата суставов). Сведения тем более интересны, что именно из-за побочного действия препарат мало применялся в педиатрической практике. Вместе с тем, поиски новых антибактериальных препаратов отнюдь не решают сложные проблемы лечения синегнойной инфекции у больных МВ. Известно, что мукоидная форма синегнойной палочки обладает свойством ингибирования антибиотиков (N. Hodges, США). Поэтому R. Crystal (США) указывает на необходимость включения в комплексную терапию ингибиторов протеаз, в частности  $\alpha_1$  ИП (предпочтительно в аэрозоли), для разрушения протеаз синегнойной палочки, а D. O. Sordelli и соавт. (Аргентина) нестероидных противовоспалительных препаратов (Piroxicam) для нормализации иммунологических сдвигов.

Совершенно новое направление в лечении больных муковисцидозом открывает трансплантация пораженных органов (легкое — сердце, комплекс сердце — легкие, одно легкое, печень). Всего к середине 1990 г. сделано около 200 пересадок органов больным МВ. Наиболее содержательные доклады по этой проблеме на конференции были представлены из Англии (J. S. Elborn et al.), Франции (P. Foucand et al.) и США (N. Lewiston et al.). Возраст оперированных больных от 5 до 43 лет. Выживаемость в течение года около 70 %, причем практически нормализовались легочные функции. Наиболее частыми причинами смерти, в том числе ранней, послеоперационной, были кровотечения, сепсис, почечная недостаточность, легочные инфекции. Проблемы пересадки печени (в случаях

МВ с поражением печени) отражены в интереснейшем сообщении К. Сох и соавт. (США). Ими проведена пересадка печени 10 пациентам (5 взрослых и 5 детей, возраст от 27 месяцев до 30 лет) в период 1987—1990 гг., причем к моменту сообщения живы 7 (продолжительность наблюдения до 4 лет).

Разумеется, эффективное ведение больных МВ не может осуществляться без правильной диспансеризации этих больных, в том числе постоянного амбулаторного наблюдения и помощи на дому. В структуру центров диагностики и лечения больных МВ включены, наряду с врачами разных профилей (педиатры, пульмонологи, эндоскописты, диетологи), обязательно физиотерапевты (ближе всего в нашем понимании им соответствуют наши специалисты по лечебной физкультуре), в задачи которых входят проведение с обязательным обучением больных и их родственников массажа, вибромассажа, постурального дренажа, дыхательных упражнений с сопротивлением на выдохе, общеукрепляющих физических упражнений, составление правильного распорядка дня и т. д.

В структуру центров входят: один или два специальных работника, которые осуществляют патронаж на дому, следят за социальной адаптацией пациента в детском коллективе, школе, помогают подыскать подходящую работу.

На выставке широко рекламировались программы физической подготовки и системы дыхательных упражнений, были представлены образцы флаттеров и несколько моделей РЕР-масок, новый вибромассажер для индивидуального пользования, последний дает возможность пациенту полностью быть независимым от посторонней помощи. Социальная адаптация — важнейшее условие нормальной жизни этих больных в обществе.

Именно поэтому хочется наше обзорное сообщение закончить на мажорных нотах. В числе различных информационных материалов на конференции распространялось и письмо-поздравление 50-летнему больному МВ, который, несмотря на трудности, связанные с длительной болезнью, работает, женат более 20 лет; не имея собственных детей (больные МВ мужчины в подавляющем большинстве случаев стерильны), эта пара усыновила ребенка, которому сейчас 20 лет. В целом этот мужчина живет полноценной жизнью.

Конференция продемонстрировала поразительные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения МВ, и открыла дальнейшие интересные перспективы работы.



В аптечную сеть поступают новые высокоэффективные антибактериальные препараты широкого спектра действия, группы фтор-хинолонов — ТАРИВИД, ЦИПРОБАЙ и АБАКТАЛ.

Фтор-хинолоны относятся к третьему поколению хинолонов. Введение молекулы фтора в положение 6 хинолонового цикла позволило получить препараты в несколько раз превышающие активность ранее синтезированных соединений и расширить спектр действия в отношении большинства патогенных и условно-патогенных грамотрицательных и грамположительных аэробных бактерий, но они слабо эффективны в отношении стрептококков. Некоторые фтор-хинолоны обладают активностью в отношении отдельных видов анаэробных бактерий. Механизм действия этих препаратов (как и всех хинолонов) связан с ингибированием активности бактериального фермента ДНК-гиразы, что приводит к подавлению синтеза ДНК бактерий. По сравнению с хинолонами первого и второго поколения фтор-хинолоны являются более сильными ингибиторами фермента ДНК-гиразы.

Предлагаемые препараты характеризуются высокой степенью биодоступности при введении внутрь, очень хорошим проникновением в ткани и очаги инфекции в концентрациях, превышающих минимальную подавляющую концентрацию, и высокой степенью проникновения в клетки.

Фтор-хинолоны обладают бактерицидной активностью, действуют очень быстро, не приводят к развитию перекрестной резистентности с бета-лактамами антибиотиками и аминогликозидами.

Препараты хорошо переносятся, но противопоказаны беременным, кормящим матерям и детям до 15 лет в связи с повреждающим действием фтора на хрящевую и костную ткань.

Область клинического применения фтор-хинолонов, учитывая высокую чувствительность бактерий, широкий спектр действия и особенности фармакокинетики, весьма обширна.

Ниже приводится информация об этих препаратах.

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

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

## АБАКТАЛ

АВАКТАЛ

(Pefloxacin\*\*)

Синоним: Пепфлацин (Франция)

Антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы хинолонкарбоновых кислот.

Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования ДНК-гиразы.

Обладает высокой активностью в отношении различных грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, включая клебсиеллы, протей, сальмонеллы, хламидии и псевдомоны.

Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма.

Абактал применяется для лечения инфекций, вызванных

чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), моче-половой системы, кожи, мягких тканей, брюшной полости, костей и соединительной ткани; менингеальных и гепатобилиарных инфекций; инфекций в гинекологии; инфекций у больных с нейтропенией; для терапии и профилактики хирургических инфекций.

После перорального применения быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 90 мин после приема. Время полувыведения абактала составляет 8 часов. Выводится из организма с мочой и желчью, в основном в неизменном виде.

Абактал хорошо переносится, побочные реакции незначительны и носят обратимый характер.

Противопоказанием к применению препарата является повышенная чувствительность к пefлоксацину или другим производным хинолонкарбоновых кислот; не применять детям до 15 лет, при беременности и в период лактации, а также у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Абактал назначают внутрь после еды. Средняя суточная доза составляет 800 мг.

## ЦИПРОБАЙ

СИПРОВАЙ

(Ciprofloxacin hydrochloride\*\*)

Синонимы: Ципроксин (Турция), Цифлозин (Турция), Цифран (Индия)

Антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы хинолонкарбоновых кислот.

Механизм действия основан на ингибировании ДНК-гиразы.

Обладает сильным бактерицидным действием и высокой активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, включая клебсиеллы, псевдомоны, хламидии, микоплазмы, легионеллы, бруцеллы, микобактерии.

Вследствие особого механизма действия ципробай эффективен даже при таких возбудителях, которые устойчивы к аминогликозидам, тетрациклинам и другим антибиотикам.

Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма.

Ципробай применяется для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции дыхательных путей (включая ЛОР-органы); инфекции полости рта, зубов и челюсти; инфекции почечной системы, желудочно-кишечного тракта, желчных путей, кожи, костей и суставов, мягких тканей, оболочек головного мозга, брюшной полости; септицемии, а также для профилактики инфекций у пациентов с ослабленными защитными функциями организма.

Выводится из организма почками, в основном в неизменном виде. Время полувыведения из плазмы крови составляет от 3 до 5 часов.

Ципробай можно применять одновременно с пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами и метронидазолом (при инфекциях, вызываемых анаэробами).

Ципробай хорошо переносится, побочные реакции отмечаются редко и имеют обратимый характер.

Противопоказанием к применению препарата является повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим производным хинолонкарбоновых кислот; не следует применять



детям в период роста, а также при беременности и лактации.

Ципробай назначают внутрь в дозе от 250 до 1000 мг в сутки. При особо опасных инфекциях суточная доза может быть повышена до 1500 мг.

## ТАРИВИД

TARIVID

(Ofloxacin\*\*)

Антибактериальный препарат широкого спектра действия, производное оксихинолонкарбоновой кислоты.

Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования ДНК-гиразы. Обладает высокой активностью в отношении различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая аэробы и анаэробы, а также хламидии, микоплазмы, легионеллы и псевдомоны.

Таривид применяется для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к препарату: инфекции дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), кожи, мягких тканей, мочеполовой системы, брюшной полости

(за исключением бактериального энтерита); гонореи; для профилактики послеоперационных инфекций.

Офлоксацин обладает иным механизмом действия в отличие от тетрациклинов, бета-лактамов, антибиотиков, аминогликозидов, комбинированных препаратов сульфаниламидов и триметоприма, поэтому перекрестной резистентности с другими антибиотиками и химиотерапевтическими средствами не имеет.

Таривид быстро всасывается и хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Время полувыведения таривид из сыворотки крови составляет 6 часов; с белками плазмы связывается на 6 %. Выводится из организма в неизменном виде с мочой.

Таривид хорошо переносится, побочные реакции отмечаются редко.

Противопоказанием к применению препарата является повышенная чувствительность к офлоксацину или другим производным оксихинолонкарбоновых кислот. Не следует назначать при эпилепсии, детям в период роста, при беременности и лактации. При одновременном приеме минеральных антицидов необходимо учитывать ослабление действия таривид.

Нефротоксический эффект у препарата отсутствует.

Таривид назначают в виде внутривенных инфузий (только в стационаре) и внутрь в дозе от 200 до 800 мг в сутки.

Редактор И. В. Яшина

Технический редактор Т. Н. Василейская

Художественный редактор П. П. Ефремов

Ю. И. Седулин

Корректор И. В. Яшина

Сдано в набор 05.05.91. Подписано в печать 02.07.91. Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать офсет.  
Усл. печ. л. 6,72. Усл. кр. отт. 9,24. Уч. изд. л. 8,31. Тир. 2000. Заказ 754. Цена 2 р. 50 к.

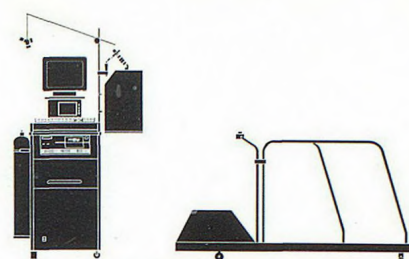
Ордена Трудового Красного Знамени  
Чеховский полиграфический комбинат  
Государственного комитета СССР по печати  
142300 г. Чехов Московской области



# ЭОС-СПРИНТ фирмы „ЕГЕР“



ЭОС-СПРИНТ + ЭР 800



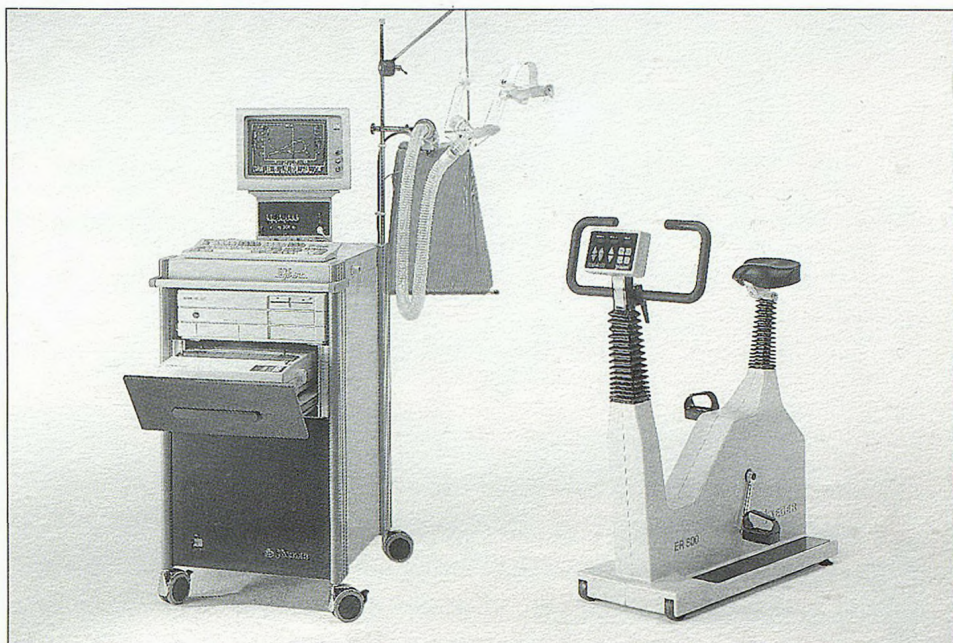
ЭОС-СПРИНТ + ЛЕ 2000

## Система ЭОС-Спринт

- ☐ Универсальная версия системы **ЭОС-Спринт** предназначена, наряду с другим, для анализа элементарного обмена веществ, анаэробного порога и уровня максимального „приема“ кислорода.
- ☐ Она предоставляет возможность определения более 50 параметров в условиях непрерывности обследования, при котором пациент находится или в состоянии полного покоя, или под нагрузкой.
- ☐ К услугам пользователей 7 стандартизированных и 24 предлагаемых на свободный выбор программ обследования.
- ☐ Оценка результатов измерения базируется, кроме всего прочего, на графиках и текстах интерпретации.
- ☐ Все составные части прибора заменимы без каких-либо особых усилий, что обеспечивает легкие способы дезинфицирования и оптимальную гигиену.

## Системы измерения

- ☐ Высокоточные, стабильные измерительные преобразователи и газоанализаторы с конкретной, безошибочной выдачей данных.
  - Измерение воздушного потока посредством высоколинейного пневмотахографа
  - Измерение давления посредством индуктивного преобразователя давления
  - Анализатор кислорода – парамагнетические измерительные ячейки
  - Анализатор углекислого газа – блок анализа инфракрасного излучения
  - интегрированный измеритель-преобразователь атмосферного давления и температурный сенсор.
- ☐ Управляемая компьютером система калибровки CAL-Pack выполняет автоматически все калибровочные функции.



**ЭОС-Спринт** – Максимально продуманная, предельно надежная система беспрепятственного обследования пациентов под нагрузкой. Эксплуатация системы возможна в комплексе с целой палеттой эргометров и беговых дорожек фирмы „ЕГЕР“ всех классов мощности.

## Измерительные программы

- ☐ Эргоспирометрия
  - элементарный обмен веществ
  - анаэробный порог
  - максимальный „прием“ кислорода

## Дополнительные программы на выбор покупателя:

- ☐ Endtidal CO<sub>2</sub> (Fet CO<sub>2</sub>).
- ☐ Обратное дыхание – CO<sub>2</sub>
  - минутный ударный объем сердца
  - газы крови
  - R/L Shunt.
- ☐ Обследование функции легких
  - спирометрия
  - измерение потока-объема
  - измерение максимально-возможной вентиляции
- ☐ Система реанимационного питания

## Компьютер

- ☐ IBM, или совместимый компьютер
  - Процессор 386, 16 МГц, 4 МБ RAM
  - дисковод 1,2 Мбайт
  - винчестер 40 Мбайт
  - система пуск MS-DOS.
- ☐ Высокоскоростной VGA-монитор
- ☐ Цветной принтер-графопостроитель
- ☐ Высокомасштабный массив данных
- ☐ Возможность подключения в компьютерную сеть

## Дополнительное оборудование:

- ☐ EKG-монитор
- ☐ Автоматическая 2-литровая калибровочная помпа
- ☐ Маска для измерения при обратном дыхании
- ☐ „Пакет“ оборудования для применения в области спортивной медицины



## МАСТЕРЛАБ фирмы „ЕГЕР“

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

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

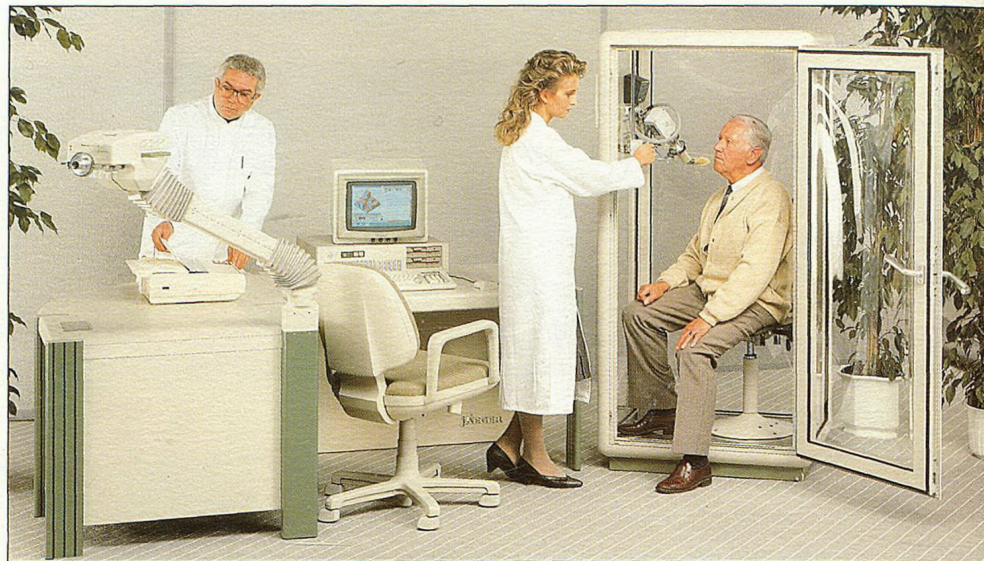
☐ Потому что она пригодна для **многопланового использования**.

☐ 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“

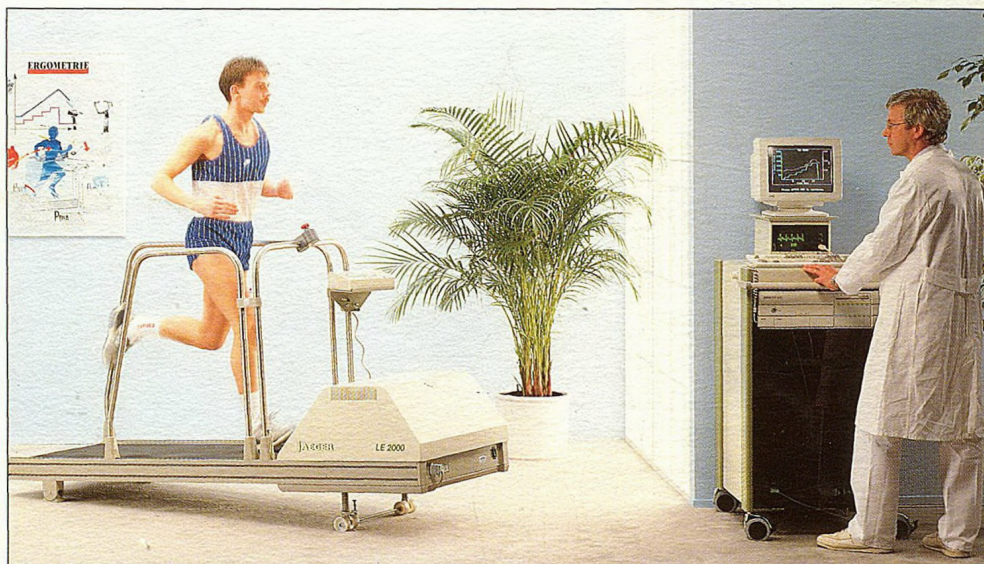
Широкоплановый анализ функции легких, сердца, системы кровообращения и обмена веществ является основой надежной кардиореспираторной дифференциальной диагностики.

**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.