

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПУЛЬМОНОЛОГИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАКАРЕВИЧ АЛЕКСАНДР ЭДУАРДОВИЧ

УДК 616.233-002-036.12/.036.17-071

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Специальность: 14.00.43. - пульмонология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

1994

Работа выполнена

в Минском государственном медицинском институте

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор И. П. Данилов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор А. Н. Кокосов

доктор медицинских наук, профессор В. А. Яковлев

доктор медицинских наук, профессор В. И. Трофимов

Ведущая организация: Санкт-Петербургская медицинская
Академия постдипломного образования

Защита диссертации состоится

" " 1994 г. в час. мин. на заседании
специализированного совета по защите диссертаций
Д 074. 15. 01. при Государственном научном центре
пульмонологии ИЗ РФ

по адресу: 197089, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

С диссертацией можно ознакомиться в научной
библиотеке института

Автореферат разослан декабря 1993 г.

Ученый секретарь

Специализированного совета

доктор мед. наук, профессор

Н. А. Богданов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хронический бронхит (ХБ) является проблемой №1 в пульмонологии (А. Г. Чучалин и др., 1986; А. Н. Кокосов и др., 1991; В. П. Сильвестров и др., 1990; 1991). В связи с неуклонным ростом заболеваемости ХБ, прогрессирующим течением с тенденцией к ранней инвалидизации квалифицированного работающего населения и последующей высокой летальностью в сравнительно молодом возрасте из-за выраженной легочно-сердечной недостаточности (Н. Р. Палеев и др., 1987; A. Masenbacher et al., 1988; W. Schilling, 1988), -- данная проблема имеет важное медицинское и социально-экономическое значение.

Прогрессирующий характер инвалидизирующих осложнений ХБ и недостаточная эффективность существующих методов лечения стимулируют изучение некоторых аспектов прогрессирования ХБ (основанных на этиологии, патогенезе, клинике) и прежде всего, -- поиски более совершенных схем его лечения. Механизмы патогенеза ХБ мультифакторные и включают в себя дефекты на уровне различных систем организма, реализующиеся в процессе жизни под действием неблагоприятных внешних факторов, прежде всего интенсивного курения и воздействия промышленных поллютантов (А. Н. Кокосов и др., 1989, 1990; Н. В. Путов 1991; В. П. Сильвестров, 1991; J. Vignop, 1982). Вероятно, многообразие патогенетических факторов, значимых у одних больных и отсутствующих у других (с учетом состояния макроорганизма), и является одной из причин разной скорости прогрессирования заболевания.

Многие стороны патогенеза ХБ остаются невыясненными, поэтому данная проблема находится в центре внимания пульмологов, иммунологов, биохимиков, реологов и гемостазиологов. Обеспечить значимый прогресс в решении проблемы ХБ можно лишь разработкой качественно новых методических подходов. Попыткой такого нетрадиционного подхода является исследование функциональной интеграции патогенетических факторов на этапах развития заболевания: ХБ необструктивный (ХНБ) - ХБ обструктивный (ХОБ) - ХОБ, отягощенный выраженной обструктивной эмфиземой легких, хроническим компенсированным (КХЛС) и декомпенсиро-

ванным легочным сердцем (ДХЛС).

Изучение ХБ (преимущественно ирритативного генеза) все более тесно увязывается с концепцией этапного развития болезни. Ее суть сводится к тому, что при формировании и течении диффузно-воспалительного процесса у большинства больных ХБ проходят последовательные этапы болезни: ХНБ - ХОБ - ХОБ с облигатными осложнениями (эмфизема легких, легочная гипертензия и легочное сердце).

При длительном течении хронического воспалительного процесса в бронхолегочной ткани явления воспаления уходят "в тень", а на первое место выходят нарушения микроциркуляции (А. И. Струков и др., 1975, 1976; В. Ф. Егоршин, 1982; Т. Н. Копьева и др., 1990). До настоящего времени такие ее компоненты как гемореология и гемостаз изучались автономно и результаты исследований трактовались обособленно. Кроме того недостаточно изучена роль нарушений реологических и коагулологических свойств крови в прогрессировании ХБ, расстройствах центральной гемодинамики и становлении в последующем легочной гипертензии и легочного сердца. При лечении ХБ обычно не учитывается исходный фон гемореологических и коагулологических показателей и в последующем не проводится коррекция их нарушений.

Важную роль в нарушениях структуры и функции бронхолегочной ткани играют изменения интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и липидного спектра (Н. В. Сыромятникова, 1987; Л. Г. Селихова, 1988; И. В. Редчиц и др., 1992). Практически не изучена динамика содержания липидов, продуктов ПОЛ, ряда показателей гликолиза и субстратов цикла Кребса одновременно в конденсате выдыхаемого воздуха и крови на этапах развития ХБ.

Показано, что при данном заболевании наблюдаются значительные изменения уровня половых гормонов (Ю. С. Ландышев и др., 1986, 1988; Ф. С. Таджиев и др., 1988), но недостаточно исследованы их взаимоотношения с иммунным статусом и бронхиальной проходимостью.

Отмечено (И. В. Походзей, 1988; В. П. Сильвестров и др., 1985, 1991; А. Кау, Е. Gaetzl, 1985), что при ХБ нарушения иммунитета (как общего, так и местного) служат одним из определяющих факторов развития воспалительного процесса в брон-

хах. Но мало изучена роль нарушений иммунитета на этапах развития легочно-сердечной недостаточности в сопоставлении с нарушениями гемореологии, гемостаза, гормонального статуса и бронхиальной проходимости.

Не исследовались также особенности лихорадочной реакции, вызванной введением пирогенала при обострении болезни, на разных ее стадиях и в сравнении с иммунной реактивностью организма. Не отработаны вопросы лечения больных ХБ с целенаправленным применением препаратов, корригирующих процессы метаболизма эндогенных пирогенов.

Вышеизложенное позволяет считать, что изучение клинико-патогенетических механизмов прогрессирования ХБ и совершенствование лечения этой грозной патологии является актуальной проблемой и требует своего решения.

Цель работы. Изучение во взаимосвязи ведущих патогенетических механизмов прогрессивного течения ХБ (микроциркуляторного, иммунного, дисбаланса половых гормонов, нарушений респираторной функции легких и метаболизма коллагена), а также разработка новых подходов к лечению заболевания, основанных как на избирательном вмешательстве в процессы синтеза эндогенных пирогенов (интерлейкина-1), так и на дифференцированной коррекции реологических нарушений крови.

Исходя из цели исследования решались следующие задачи:

1. Проследить этапность ХБ (клинико-функциональные сдвиги) при многолетних наблюдениях за больными.
2. Оценить значимость ведущих экзо- и эндогенных факторов прогрессирования ХБ на разных этапах болезни.
3. Изучить интенсивность нарушений реологических и коагулологических свойств крови и соотнести полученные данные между собой, а также с параметрами центральной гемодинамики, кислотно-щелочного баланса и белкового спектра крови в ходе прогрессирования ХБ. Уточнить роль реологических и коагулологических расстройств в развитии легочной гипертензии и легочного сердца.
4. Изучить общие закономерности реагирования иммунной системы в ходе прогрессирования ХБ и оценить взаимосвязь клинических симптомов с показателями иммунитета.
5. Исследовать функциональную активность иммунокомпетентных клеток при состояниях организма, характеризующихся повышенной

или пониженной терморегуляторной реакцией на вводимый пирогенал.

6. Изучить содержание половых гормонов, глюко- и минералокортикоидов на разных этапах развития ХБ, а также - с нарушениями бронхиальной проходимости и иммунного статуса.

7. Соотнести уровни α_1 -антипротеазы и оксипролина в ходе развития заболевания.

8. Сравнить ряд показателей ПОЛ, гликолиза, цикла Кребса и липидов параллельно в конденсате выдыхаемого воздуха и крови на разных этапах становления ХБ.

9. Оценить клиническую эффективность дифференцированного применения реокорректоров и комбинации пирогенала с трасилолом.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

1. Изучены ведущие экзо- и эндогенные факторы прогрессирования ХБ, а также его этиопатогенетические механизмы в их взаимосвязи на разных этапах развития болезни: микроциркуляторный, иммунный, дисбаланс половых гормонов и в системе протеазы-ингибиторы, нарушения нереспираторной функции легких и метаболизма коллагена в сопоставлении с клиникой ХБ.

1. 1. Дана комплексная клинико-функциональная характеристика заболевания на различных стадиях его развития; углублено современное представление об этапности заболевания; проведена оценка ряда экзо- и эндогенных факторов прогрессирования ХБ с учетом клинических стадий болезни.

1. 2. Доказана роль гемореологических нарушений в развитии ХБ и проанализированы механизмы этих нарушений: у больных без сформированного ХЛС доминирует усиление агрегации эритроцитов, а при его декомпенсации и вторичной полиглобулии, - эффект гемоконцентрации. Разработана программа минимальных вискозиметрических исследований крови (гематокрит, индекс агрегации эритроцитов и вязкость плазмы - которые дают 96% информации о реологических свойствах крови), что является важным элементом экспресс-диагностики гемореологических расстройств.

1. 3. На разных этапах ХБ установлены особенности хронического внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) по типу гипер-гипокоагуляция с неоднозначной реакцией фибринолиза, а также определена сопряженность интенсивности ВСК с гемореологическими и иммунными нарушениями.

1.5. Впервые установлены закономерности изменения нереспираторной функции легких, выражающиеся в снижении поверхностно-активных свойств конденсата выдыхаемого воздуха, интенсификации ПОЛ и нарушениях содержания липидов, молочной, пировиноградной и янтарной кислот.

1.6. Выявлено наличие иммунных нарушений на клеточном и медиаторном уровне, которые усиливаются по мере прогрессирования ХБ: снижается процентное содержание Т-лимфоцитов, их функциональное состояние и угнетается синтез ИЛ-1. Показано, что при обострении ХБ слабая терморегуляторная реакция на пирогенал коррелировала с большим угнетением иммунной системы: у не лихорадящих лиц обнаружено достоверное повышение уровня теофиллин-чувствительных лимфоцитов и снижение абсолютного числа В-лимфоцитов, пролиферативного ответа на митогены и лейкоцитоза, индуцированного пирогеналом.

1.6. Отмечено, что эстрогенизация организма больного ХБ и андрогенная недостаточность играют определенную роль в прогрессировании болезни.

1.7. Разработан оригинальный метод определения иммунной реактивности пациентов с ХБ и показана возможность целенаправленной коррекции обмена эндогенных пирогенов.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Результаты проведенного исследования расширяют существующие представления об этапах формирования ХБ и уточняют критерии их диагностики.

2. На основе анализа межсистемных связей при индуцированной лихорадке у данного контингента больных предложен новый способ оценки состояния иммунной системы организма (положительное решение по заявке 467789/14 от 1991 г.). Способ заключается в определении способности организма отвечать температурной реакцией на введение пирогенала. Слабая температурная реакция наблюдается у больных со сниженной функциональной активностью иммунокомпетентных клеток.

3. Намечен патогенетически обоснованный подход к коррекции гемореологических нарушений в зависимости от ведущего механизма расстройств микроциркуляции и верифицирована клиническая ценность применения антиагрегантов (курантила, трентала) и курсов изоволемической гемодилюции.

4. Патогенетически обосновано лечение больных ХБ со снижен-

ной иммунной реактивностью стимуляторами синтеза эндогенного ИЛ-1 и получен положительный клинический эффект от включения в стандартные схемы терапии ХБ комбинации пирогенала с трасилолом (приоритетная справка N 5018475/14 от 1991).

5. Полученные результаты могут быть использованы в широкопрофильных стационарах с целью всесторонней оценки характера течения болезни и расширяют арсенал терапевтических средств лечения ХБ.

На защиту выносятся следующие положения:

1. У больных ХБ имеет комплекс нарушений реологических свойств крови, выражающийся в увеличении предела текучести, индекса агрегации эритроцитов, вязкости крови при разных скоростях сдвига, гематокрита и вязкости плазмы, -- на фоне хронического внутрисосудистого свертывания крови. Указанные расстройства нарастают по мере прогрессирования ХБ. Причем гемореологические нарушения предшествуют коагулологическим и доминируют над ними. У пациентов без сердечной декомпенсации главным фактором гемореологических нарушений является усиление агрегации эритроцитов. При наличии декомпенсированного ХЛС со вторичным эритроцитозом, -- ведущим фактором становится эффект гемоконцентрации. Под влиянием комплексной терапии с целенаправленным включением антиагрегантов и курсов изоволемической гемодилюции происходит коррекция гемореологических нарушений (в меньшей степени коагулологических), а также ускоряется нормализация клинко-лабораторных показателей.

2. По мере прогрессирования ХБ отмечается снижение уровня тестостерона и рост эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеотропного гормонов. Выявлено достоверное увеличение уровней кортизола и в меньшей степени альдостерона в крови, которые мало зависели от этапа болезни.

3. В ходе прогрессирующего течения болезни отмечается нарастание умеренной функциональной недостаточности α_1 -антипротеазы, что способствует деструкции легочной ткани. Не установлено параллелизма между динамикой распада/ синтеза коллагена и этапами ХБ.

4. У больных ХБ имеется увеличение выраженности иммунных нарушений на клеточном и медиаторном уровне (по средним величинам и числу больных с отклонениями по комплексу иммунных тестов). Снижение активности полифункционального медиатора

ИЛ-1 благоприятствует развитию иммунных нарушений (особенно угнетению Т-клеточного звена). Степень выраженности терморегуляторной реакции, вызываемой пирогеналом, зависит от функционального состояния иммунной системы и может служить критерием функциональной активности клеток иммунной системы. Проведение предварительной пирогеналовой пробы позволяет в последующем целенаправленно включать в схемы лечения больных (не лихорадящих на эту пробу) комбинацию пирогенала с трасилолом, -- что улучшает эффективность проводимой терапии.

5. Нарушение нереспираторной функции легких играет определенное значение в патогенезе ХБ. Выявлено, что по мере прогрессирования болезни в конденсате выдыхаемого воздуха нарастает содержание продуктов ПОЛ, аммиака, янтарной и пировиноградной кислот, а также снижаются его поверхностно-активные свойства, уровень общих липидов, триглицеридов и свободного холестерина.

Практическое внедрение. Разработанный способ оценки иммунной реактивности с последующим целенаправленным введением пирогенала с трасилолом, а также, -- применение курантила, трентала и курсов изvoleмической гемодиализации внедрены в практику работы 1-й, 3-й, 6-й, 10-й клинических больниц г. Минска.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на: 7 съезде терапевтов Беларуси в 1984 г., 5 съезде фтизиатров Беларуси в 1986 г., 3 съезде врачей-лаборантов Белоруссии в 1986 г., 16 симпозиуме "Реология-92", Юбилейной конференции, посвященной 125-ю образования Белорусского научного общества терапевтов в 1993 г., на научно-практических конференциях Минского медицинского института и 6-й клинической больницы в 1983 - 1993 г.

Публикации. Основное содержание работы опубликовано в 31 научной работе, 1 монографии; получено 1 положительное решение на авторское изобретение и 1 приоритетная справка.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 367 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, трех разделов, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя литературы из 338 отечественных и 234 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 12 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы исследования. Для решения поставленных задач проводили следующие исследования:

1. Изучение реологических параметров венозной крови на ротационном вискозиметре системы В. Н. Захарченко (1971) в диапазоне 10 скоростей сдвига (J) от 0,02 до 2,0 c^{-1} . В координатах Кэссона определяли: предел текучести (T_0), кажущуюся вязкость крови при $J=1 c^{-1}$ (η_{a1}) и кессоновскую вязкость крови. Дополнительно исследовали гематокрит (Ht) и деформируемость эритроцитов и рассчитывали реологический индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ). Измерение вязкости крови и плазмы проводили также в капиллярном вискозиметре Доннермана при J от 1000 до 1600 c .
2. Исследование гемостаза проводилось комплексно, по трем фазам свертывания.
3. Определяли: поверхностно-активные свойства паров конденсата выдыхаемого воздуха (ПАК); содержание аммиака, перекисей липидов (ПЛ), конъюгированных диенов (КД), диенокетонов (ДК), церулоплазминоподобную активность (ЦПА), пировиноградной кислоты (ПВК), активность пируваткиназы, уровни молочной (МК), янтарной (ЯК) и шавелеуксусной кислот (ШУК) изучали параллельно в КВВ и сыворотке крови (С. В. Бестужева, 1983; 1985).
5. Изучение содержания общих липидов (ОЛ) в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) (P. Folch et al., 1957). Фракции липидов в сыворотке крови исследовали методом тонкослойной хроматографии на силикагеле фирмы "Лаксма" (Чехо-Словакия). Уровень общих фосфолипидов (ОФЛ) в КВВ и сыворотке крови определяли по концентрации липидного фосфора (W. Morison, 1964). Холестерин определяли методом, основанным на реакции Либерманна-Бурхарда.
6. Определение в сыворотке крови активности щелочной (ЩФ) по наборам Био-Ла-Тест и кислой фосфатаз (КФ) спектрофотометрически (V. Spenser, 1959; А. А. Покровский и др. 1968), содержание свободного и пептидносвязанного оксипролина (ОС и ОПС) (П. Н. Шараев, 1981), активности α_1 -антипротеазы (α_1 -АП) (К. Н. Веремеенко, 1986).
7. Для анализа функции внешнего дыхания (ФВД) были использо-

ваны показатели ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС25-50-75 (" Пульмо-01 "). Часть комплексного обследования ФБД явилось определением кислотно-щелочного баланса (КШБ) венозной (v) и капиллярной (a) крови на газоанализаторе "Plastomed".

8. С целью определения чувствительности бета-2-адренорецепторов у ряда исследуемых больных проводился ингаляционный тест с беротеком.

9. Состояние иммунной системы оценивалось количественно и функционально. Определялось число Т- и В лимфоцитов методом розеткообразования (M. Jondal et al., 1972; N. Mendes et al., 1978). Теофиллиновой пробой (A. Share et al., 1978) оценивались субпопуляции Т лимфоцитов : ТФ чувствительные - супрессоры (ТФч) и ТФ резистентные - хелперы (ТФр). Уровень сывороточных иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии (G. Mancini, 1965). Традиционно оценивали фагоцитарную активность лейкоцитов: фагоцитарным индексом (ФИ), фагоцитарным числом (ФЧ), спонтанным тестом с нитросиним тетразолием ("НСТ"), а также циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Общую гемолитическую активность классического пути определяли по 50% гемолизу (СН50). Функциональную активность компонентов классического и альтернативного пути в сыворотке крови исследовали в гемолитическом тесте с определением функционально-активных молекул, а активность лизоцима, -- кинетическим методом (А. П. Красильников и др., 1984). Для изучения функционального состояния лимфоцитов из периферической крови выделяли мононуклеарные клетки по А. Воупп (1968). Пролиферативную способность лимфоцитов (РБТЛ) определяли по включению Н-тимидина в культуре клеток, не стимулированных и стимулированных Конкавалином-А (Кон-А) и митогеном лаконоса. Продукцию интерлейкина-1 (ИЛ -1) индуцировали с помощью липополисахарида ("sigma", США, 0,2 мкг/мл). Активность ИЛ-1 оценивали в тимоцитарном тесте по L. Gery et al. 1972). Ингибиторы ИЛ-1 выделяли из плазмы методом геля хроматографии на сефадексе G-50. Активность ингибиторов ИЛ-1 определяли в тимоидном тесте по подавлению действия ИЛ-1. В экспериментах использовали ИЛ-1, полученный в культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека, стимулированных микробными частицами *Staphylococcus epidermidis* лиофилизировали и очищали на сефадексе G-50.

7. Уровни тестостерона, эстрадиола, кортизола, лютеотропного (ЛТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, альдостерона, простагландина $\Phi_2\alpha$ (ПФ $\Phi_2\alpha$), циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) определяли в крови радиоиммунным методом.

8. Центральная гемодинамика (ЦРГ) регистрировалась методом тетраполярной реографии, а ЭКГ-диагностика легочной гипертензии проводилась по Р.Бернару и др. (1974).

Полученные данные обработаны статистически ($X \pm \sigma$). Для изучения взаимосвязей параметров оценивались коэффициенты парной линейной корреляции (r), непараметрической ранговой корреляции Спирмена (r_s), корреляционное отношение, преобразование Фишера (Z). Также проводили множественный корреляционно-регрессионный, кластерный и однофакторный дисперсионный анализы. Для объективизации доказательств о наличии нарушений был проведен и качественный анализ с учетом тестов, выходящих из интервала $X \pm 1.65\sigma$.

Характеристика больных.

Обследовано 319 больных (79% мужчины) ХБ с развернутой клинической картиной, преимущественно ирритативного генеза, в возрасте от 18 до 60 лет, в фазе обострения, разбитых на 5 групп по степени тяжести легочной и правожелудочковой недостаточности: ХНБ - ХОБ1 - ХОБ2 - ХХЛС - ДХЛС. Эти группы мы рассматривали как цепь последовательных клинических этапов в прогрессировании болезни. Дополнительно обследован 61 больной хроническим астматическим бронхитом (ХАБ), как с качественно новым течением заболевания. С целью анализа особенностей эволюции ХБ обследованы больные различной степени тяжести на протяжении: 1-2 лет (27 чел.), 4-5 лет (16 чел.) и 8-10 лет (14 чел.). Контрольную группу составили 108 практически здоровых лиц обоего пола сопоставимых по возрасту.

Изучение больных проводилось комплексно, с учетом жалоб, анамнеза, экзо- и эндогенных факторов прогрессирования болезни), результатов физикального осмотра, данных ЭКГ, ЦРГ, ФВД, КШБ, бронходилатационного теста с беротekom, рентгенографии грудной клетки, бронхоскопии, а также клинических и биохимических анализов крови.

Первую группу составили 55 больных "легким" ХНБ, мужчины лишь несколько преобладали над женщинами: средний возраст и стаж болезни - 38.3 и 6.3 года. Из них 38% пациентов предъяв-

ляли жалобы на дыхательный дискомфорт (или одышку) только в фазу обострения и при быстрой ходьбе, подъеме на лестницу. Это расценивалось как транзиторная бронхиальная обструкция, которая исчезала после лечения (функционально нестабильный ХНБ). Половина больных работала в условиях загрязненного атмосферного воздуха, средний срок работы - 6.9 лет. Показатели вентиляции и КШБ существенно не отличались от здоровых : ЖЕЛ - $94 \pm 13\%$, ОФВ1 - $76 \pm 20\%$. Ударный объем сердца (VO) был меньше такового в контрольной группе (на 11 мл; $p < 0.05$) на фоне малоизмененного минутного объема крови (МОК). В анализах крови лейкоцитоз и повышение СОЭ отмечены у 14% и 16% больных. По сравнению с нормой были повышены: активность КФ и ЩФ (в 1.7 раза; $p < 0.05$), ЦПЛ (в 1.8 раза; $p < 0.05$), положительный ЦРБ встречался у 32% больных.

Во вторую группу с клинически выраженным симптомокомплексом бронхиальной обструкции ("средний бронхит" - ХОБ1) отнесено 148 больных с легочной недостаточностью 1 степени (ЛН1): мужчины значительно преобладали (72%) ; средний возраст, стаж болезни, одышки - соответственно составили 49.1; 10.2; 4.8 года. Для этих больных характерна умеренная одышка при доступной ранее средней физической нагрузке. ЖЕЛ и ОФВ1 составили соответственно $75 \pm 17\%$ и $55 \pm 17\%$, а беротексовая проба была отрицательной. Отмечены сдвиги в КШБ: нарастали гиперкапния ($pVCO_2$ и $paCO_2$ превысили норму на 16%; $p < 0.05$) и гипоксемия (pVO_2 и paO_2 были больше контроля на 15% и 10%; $p < 0.05$). Продолжалось снижение VO и МОК (на 15.3 мл и 0.6 л/мин; $p > 0.05$); увеличились индекс периферического сопротивления (ИПС) и частота сокращений сердца (на 22% и 8 уд. в мин.; $p < 0.05$). По сравнению с больными ХНБ выявлены большие сдвиги и в анализах крови (лейкоцитоз и ускорение СОЭ встречались у 15% и 27% соответственно), чаще отмечен ЦРБ (в 38% случаев) и в большей степени повышались ЦПЛ и Ф (соответственно в 1.9 и 1.5 раза больше нормы; $p < 0.05$).

Третью группу сформировали 44 больных (43 мужчины) с ХОБ2 (ЛН II), но без признаков сердечной недостаточности и перегрузки правых отделов сердца по ЭКГ. Средний возраст, стаж болезни и одышки были - 53.1; 13.6 и 8.4 года соответственно. В этой группе одышка возникала при привычных нагрузках. ЖЕЛ, ОФВ1 составили: $56 \pm 13\%$, $33 \pm 12\%$. По данным КШБ от-

мечено развитие ацидоза и дальнейшее усиление гипоксемии и гиперкапнии. Величины $\dot{V}O$ и МОК снижались еще больше (соответственно на 19.2 мл и 0.9 л/мин; $p < 0.05$) на фоне роста ИПС и тахикардии (на 30% и 11 уд. в мин). Отмечено увеличение уровня сиаловых кислот, дальнейший рост активности КФ, ШФ и ЦПЛ (соответственно на 20% и в 2.1 раза, 1.9; 2 раза; $p < 0.05$). Инвалидами III группы являлись 21% больных.

Четвертую группу составили 33 больных КХЛС (32 - мужчина) с со слабыми начальными клиническими проявлениями сердечной недостаточности и перегрузкой правых отделов сердца по ЭКГ: средний возраст, стаж болезни и одышка - соответственно 55.4; 13.8 и 8 лет. 91% пациентов отмечали выраженную одышку при медленной ходьбе, причем в покое ее не было. ФВД существенно не отличалась от таковой при ХОБ2. У больных данной группы отмечено большее увеличение фибриногена (в 1.7 раза; $p < 0.05$), чаще положительный ЦРБ (в половине случаев), чем при ХОБ2. Инвалидами (преимущественно III группы) были 38% больных.

Пятую, самую тяжелую группу, образовали 39 пациентов (мужчин - 38) с ДХЛС: средний возраст, стаж болезни и одышки - 55.0; 12.8 и 8.0 лет соответственно. На одышку в покое жаловалось более половины больных, а у остальных она возникала при минимальной физической нагрузке. Параметры вентиляции соответствовали ЛН III (ЖЕЛ-42±9%, ОФВ1-22±6%). По данным КШБ отмечено дальнейшее усиление: ацидоза, гипоксемии (pO_2 и paO_2 снизились на 24%; $p < 0.05$ относительно ХОБ2) и гиперкапнии ($pVCO_2$ и $paCO_2$ выросли на 49% и 45%; $p < 0.05$ относительно ХОБ2). Еще больше снижался $\dot{V}O$ (на 21.2 мл; $p < 0.05$ относительно ХНБ), а МОК не отличался от нормы за счет несовершенной компенсации - резкой тахикардии (87±8 уд. в мин.; $p < 0.05$ относительно ХОБ2). Активность воспалительного процесса в этой группе была максимальной: положительный ЦРБ встречался у 70% лиц; сиаловые кислоты, активность КФ, ШФ, ЦПЛ были больше контроля соответственно в 1.6 раза; 2.1; 2.4; 2.5 раза; $p < 0.05$. Все пациенты были инвалидами, преимущественно II группы.

Из 61 обследованного больного с ХАБ, мужчин было - 29, женщин - 32: средний возраст и стаж болезни - 37.8 и 7.8 года. У этих пациентов "неклассические" приступы удушья (точнее дыхательного дискомфорта) не очерченные во времени и не дости-

гавшие силы приступов бронхиальной астмы, не возникающие ночью при обострении заболевания, сочетались с частыми внелегочными аллергическими проявлениями (в 25%), хронической патологией ЛОР - органов (в 56% случаев), эозинофилией крови и мокроты. ФВД и КШБ достоверно не отличались от таковых при ХОБ1. Проба с беротексом была положительной у половины больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди экзогенных факторов прогрессирования болезни обращали большее внимание на доминирующие: интенсивность и длительность курения (оцениваемые интегрально индексом курения - ИК) и на производственный контакт с вредными поллютантами. Процент курящих больных и ИК нарастали параллельно развитию заболевания. Так, ИК при ДХЛС был больше чем при ХНБ и ХОБ1,2 в 4 раза, 2,6 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$). У больных ХОБ1 процент наличия и средняя длительность воздействия производственных поллютантов составили 38% и 10,6 года, а при ДХЛС - соответственно в 1,9 и 2,2 раза больше; $p < 0,05$. Таким образом, длительность и интенсивность курения, вредные производственные факторы могут действовать много лет и оказывать существенное воздействие на течение ХБ. Характерно, что у лиц ХАБ воздействие курения было наименьшим.

Среди эндогенных факторов доминировали: частые ОРЗ, у трети больных (особенно при ХОБ1,2 - в 45% и 46% случаев), хроническая патология ЛОР-органов наблюдалась в два раза чаще при ХАБ (в 56% случаев), чем в остальных группах - от 30% (при ХНБ), до 18% (при ДХЛС). Количество обострений ХБ за последний год и число перенесенных острых пневмоний в анамнезе нарастали в ходе его развития: было минимальным при ХНБ и наибольшим при ДХЛС (в 1,6 раза и 2,5 раза чаще, чем при ХНБ; $p < 0,05$). Вероятно, в далеко зашедших стадиях болезни воспалительный фактор начинает оказывать большее значение в прогрессировании ХБ.

Умеренный дефицит α_1 -АП ($< 1,5$ г/л) отмечен у 19% пациентов КХЛС и у 30% - с ДХЛС; что было достоверно чаще, чем у лиц с ХОБ1 (13%; $p < 0,05$).

У многих больных нередко выявлялось одновременное воздействие нескольких факторов риска. Так, наиболее частой была комбинация: курение + промышленные поллютанты, которая встре-

чалась у 48% и 59% лиц с ХНБ, ХОБ2 и чаще при ДХЛС (в 92% случаев; $p < 0.05$). Следует отметить, что сочетание этих двух экзогенных факторов риска было минимальным при ХАБ (у 20% лиц). В ходе развития ХБ комбинация: курение + профессиональные вредности + частые ОРЗ, нарастала с 13% у лиц ХНБ до 20% у пациентов ХОБ2 и закономерно чаще встречалась у больных ДХЛС (в 31% случаев; $p < 0.05$ относительно ХНБ). Сочетание курение + профессиональные вредности + дефицит α_1 -АП встречались у 31% больных ДХЛС, что было в 15 раз и в 5 раз чаще ($p < 0.05$), чем при ХОБ1,2 и КХЛС соответственно.

Среди наблюдаемых больных превалировал экзогенный (ирритативный) вариант ХБ: в 58%, 69% и 76% случаев при ХНБ, ХОБ1,2 соответственно и практически у всех больных КХЛС и ДХЛС. При ХАБ этот вариант встречался меньше - в 26% случаев ($p < 0.05$ относительно ХНБ). Эндогенный (неирритативный) вариант болезни составили преимущественно женщины и реже мужчины. Так, среди лиц с ХАБ, ХНБ он отмечен в 38% и 23%, а при ХОБ1 - в 12% случаев ($p < 0.05$ относительно ХАБ).

С течением времени у больных отмечалась отрицательная динамика клинико-функциональных показателей. Так, при осмотре через 1 - 2 года в среднем по группе параметры вентиляции существенно не ухудшались. Из двух пациентов с ХНБ у одного развилась бронхиальная астма, а у другого - ХОБ1; у трех лиц ХОБ1 - "перешел" в ХОБ2. У семи больных с ХОБ1,2 отмечено появление признаков легочной гипертензии по ЭКГ, чего в исходном состоянии не было.

Через 4-5 лет выявлены более существенные изменения: достоверно снизились ОФВ1 (на 12%), проба Тиффно (на 11%), абсолютные значения ОФВ1 (на 0.25 л: $p < 0.05$ и на 70 мл ежегодно в среднем). Возросло число больных с рентгенологическими и клиническими признаками эмфиземы легких (ЭЛ) - на 20%; $p < 0.05$. У двух пациентов с ХОБ2 обнаружено КХЛС, и у одного - отмечен переход КХЛС в ДХЛС. Выявлена тенденция к нарастанию частоты ЭКГ-признаков легочной гипертензии - с 23% до 38% ($p > 0.05$).

За 8-10 лет клинико-функциональные показатели заболевания еще больше ухудшились. Снизилась: абсолютные значения ОФВ1 (на 0.5 л: $p < 0.05$ и в среднем за год на 50 мл), относительные величины ЖЕЛ и ОФВ1 (соответственно на 18% и 15%; $p < 0.05$). Большая скорость снижения абсолютных величин ОФВ1 отмечена у

курильщиков, чем у не курящих. Возросли число лиц с клиническими и рентгенологическими признаками ЭЛ различной степени выраженности (с 69% до 92%; $p < 0.05$) и ЧСС (на 9 уд. в 1 мин.; $p < 0.05$). Из пяти лиц с ХНБ, у 4 развился ХОБ1 (что связано с прогрессированием патологического процесса), а у одной женщины - бронхиальная астма.

В пользу того, что ХНБ предвещает формирование ХОБ1 свидетельствовало и то, что средний возраст и давность заболевания при ХОБ1 были достоверно больше таковых при ХНБ (соответственно на 10.7 лет и 4 года). Логично предположить, что при ХНБ в первые 3-4 года заболевания формируется благоприятный фон для последующего развития обструкции дыхательных путей. В пользу этого свидетельствует наличие у 38% больных ХНБ преходящей обструкции бронхов в периоды обострений заболевания.

Как показало многолетнее наблюдение, прогрессирование болезни (ХНБ-ХОБ-ХЛС) было неизбежным при сохранении раздражительного воздействия на дыхательные пути. В рамках этой стабильности формируются нарастающие морфологические и функциональные изменения.

Исследование реологических свойств крови (РСК) выявило увеличение предела текучести, вязкости крови при разных скоростях сдвига, индекса агрегации эритроцитов, вязкости плазмы и снижении деформируемости эритроцитов (синдром гемореологических нарушений) в ходе прогрессивного течения ХБ. Так, при ХНБ эти расстройства были небольшими (отмечен достоверный рост T_0 в 1.6 раза и ua_1 в 1.2 раза), более выраженными при ХОБ1 (T_0 и ua_1 превысили норму в 1.7 и 1.3 раза соответственно; $p < 0.05$), достигая максимума при ДХЛС, -- синдрома патологически высокой вязкости крови: при $J = 1 \text{ с}^{-1}$ она была больше нормы в 2.3 раза, а при J более 1000 с^{-1} -- в 1.6 раза; $p < 0.05$.

При одинаковом с контролем значений гематокрита у больных ХНБ, ХОБ1 отмечена большая вязкость крови при низких J , что связано с большей агрегацией эритроцитов и тенденцией к увеличению их жесткости. Так, при ХОБ1 индекс деформируемости эритроцитов был выше нормы на 23% ($p < 0.05$).

Главной причиной расстройств РСК у больных ХНБ, ХОБ1, 2 было в основном усиление агрегации эритроцитов и в меньшей

степени - снижение их деформируемости. Так, ИАЗ в этих группах составил соответственно 0,28, 0,27 и $0,26 \cdot 10^{-7}$ мПа, что было выше нормы ($0,17 \cdot 10^{-7}$ мПа; $p < 0,05$). В пользу данного вывода свидетельствовал и корреляционно-регрессионный анализ связей: $\lg \alpha_{1-Ht}$ и $To-Ht$. Доминирующим фактором нарушений РСК при ДХЛС был эффект гемоконцентрации. Так, величина гематокрита превысила норму на 28%, а ИАЗ был ниже, чем при ХОБ1,2.

СОЗ за 1, 2 и 3 часа у больных ХНБ, ХОБ1,2 было достоверно больше значений в контрольной группе. Это указывало на снижение суспензионной стабильности крови. При ДХЛС со вторичным эритроцитозом, наоборот, значения СОЗ были существенно меньше нормы, что было связано с выраженной гемаконцентрацией.

Отмеченное достоверное повышение вязкости плазмы в ходе прогрессирования ХБ (на 6%, 13%, 21% соответственно при ХНБ, ХОБ2 и ДХЛС) также было важным фактором роста периферического сопротивления в микрососудах с диаметром близким к эритроциту. Такому увеличению вязкости плазмы благоприятствовали: рост содержания фибриногена (Φ), растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), а также диспротеинемия, имеющиеся во всех группах. Так, уровень Φ превысил норму при ХНБ на 12% ($p < 0,05$), ХОБ1 - на 20% и ДХЛС - на 40%. Количество РКМФ у больных ХНБ, ХОБ1,2 и ДХЛС было больше нормы соответственно на 29%, 35%, 42% и 53%; $p < 0,05$.

Выявленное ухудшение пропульсивной способности миокарда в ходе развития ХБ способствовало нарушениям РСК (за счет снижения напряжения сдвига в микрокровоотоке). Так, синдрому патологически высокой вязкости крови при ДХЛС соответствовали: резкое снижение VO и рост ИПС. Все это верифицировалось достоверными корреляциями средней силы между α_{1-VO} (обратная), средним динамическим давлением (прямая).

Важную роль в ухудшении гидродинамических свойств крови играли и нарушения КШБ. Так, во всех группах отмечены прямые связи r_{CO_2} с α_{1-} , а также pH с To крови при ХНБ и ХОБ1,2. Все это указывает на усиление сцепления эритроцитов в агрегатах по мере закисления крови и роста ее вязкости в процессе усиления легочной недостаточности.

Кластерный анализ выявил наиболее информативные гемореологические тесты. -- гематокрит, индекс агрегации эритроцитов

и вязкость плазмы, которые давали соответственно 68%, 21%, 5% всей суммарной информации при данной патологии.

Выраженный рост вязкости крови и снижение деформируемости эритроцитов свидетельствовали о затруднении их пассажа через капилляры. Это благоприятствовало неадекватности газообмена, нарушению питания органов и тканей (в том числе миокарда и дыхательной мускулатуры). Таким образом, выявленные расстройства ГСК могут определять осложнения ХБ и его прогноз.

Изучение гемостаза выявило наличие хронического, латентного внутрисосудистого свертывания крови (ВСК) во всех группах больных, которое не приводило к существенному потреблению прои антикоагулянтов. Так, при ХНБ имелась общая тенденция к гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза: по сравнению с контролем достоверно повышался по данным аутокоагулограммы (АКТ) показатель образования первых порций тромбопластина А2 (на 21%), снижались время достижения 50% максимальной свертывающей активности - t_1 (на 12%), число тромбоцитов (на 14%), протромбиновый индекс - ПИ (на 7%), замедлялся лизис эуглобулинового сгустка (на 19%) на фоне достоверного роста активности ингибиторов фибринолиза (в 1.9 раза) и фибриназы (на 47%). При ХОБ_{1,2} изменения гемостаза были принципиально теми же, но с более выраженной активацией как про-, так и антикоагулянтного звена (разнонаправленность по типу гипер-гипокоагуляции). При ХАБ нарушения гемостаза были похожими на таковые при ХНБ, но с большим снижением индекса инактивации тромбопластина и тромбина (ИИТ), угнетением лизиса эуглобулинов и меньшим ростом РКМФ.

Во всех группах больных, без существенной разницы между ними отмечен достоверный рост маркеров хронического внутрисосудистого свертывания крови - РКМФ. Низкий уровень активности фибринолиза и рост фибриногена, РКМФ при ХБ являлся одной из причин задержки в очагах воспаления избыточных масс фибрина (матрицы для фибробластов, синтезирующих коллаген) и последующей трансформации его в соединительную ткань с развитием бронхитического пневмосклероза.

У большинства больных ДХЛС констатировано наличие качественно иных изменений гемостаза: суммарной гипокоагуляции на фоне некоторого дальнейшего роста ВСК, но при этом срабатывают защитные механизмы. Так, достоверно снизились по сравнению

с нормой: А2 (на 23%), максимальная свертывающая активность - МСА (на 8%), ПИ (на 13%), возросли: толерантность плазмы к гепарину (ТПГ) (на 12%), время свертывания в обычной и силиконированной пробирках (на 10%), тромбиновое (ТВ) и гепариновое время (ГВ) (на 26 и 30%), ИИТ (на 6%). По сравнению с другими группами несколько возрос эуглобулиновый лизис и уменьшилась активность ингибиторов фибринолиза. Кривая АКТ располагалась гораздо ниже линий других групп и контроля, особенно в восходящем колене. Выявленная при ДХЛС гипокоагуляция не связана с потреблением факторов свертывания (их снижение было незначительным), а является защитно-приспособительной реакцией на выраженную гипоксию и морфологические изменения бронхолегочной ткани при длительном течении болезни.

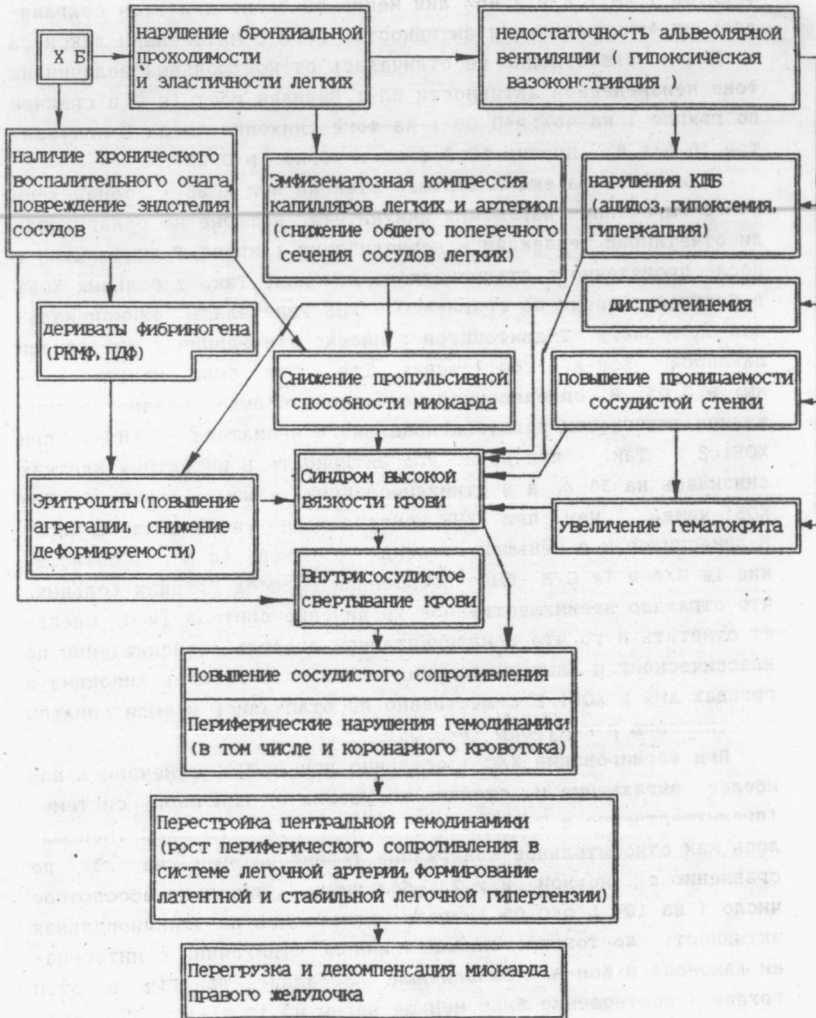
Таким образом, изменения гемостаза не имели явного сродства к определенному этапу ХБ (кроме больных с ДХЛС) и указывали на наличие хронического ВСК.

Проведенные сопоставления выявили тесную связь РСК и гемостаза, как механизма включения защитных систем крови. Корреляционный анализ показал, что РСК и гемостаз находятся в сложной нелинейной взаимосвязи, умеренной тесноты, которая меняет свой характер и силу на разных этапах развития ХБ. Так, в норме и при ХОБ_{1,2} рост вязкости крови способствует укорочению ее свертывания, тогда как при ДХЛС наоборот, -- удлинению. В целом, нарушения РСК предшествуют и доминируют над изменениями системы гемостаза, носящими защитно-приспособительный характер.

Логично предположить, что нарушения реологических и коагулологических свойств крови благоприятствуют расстройствам микроциркуляции как системного, так и легочного. Последнее, наряду с другими факторами (прежде всего гипоксической вазоконстрикцией) участвует в генезе формирования легочной гипертензии, а затем и вторичной гипертрофии правых отделов сердца с последующей их декомпенсацией (рис. 1). Кроме того нарушения реологических свойств крови самостоятельно могут вызывать ухудшения коронарного кровотока и впоследствии миокардиострофию (Н. К. Фуркало, 1982).

В ходе прогрессирования заболевания отмечено нарастание выраженности иммунных нарушений на клеточном и медиаторном уровне: как по средним величинам в группах, так и по числу

Рис. 12 Схематическое изображение роли реологических и коагулологических нарушений крови в патогенезе легочной гипертензии и хронического легочного сердца



больных с отклонениями по комплексу иммунных тестов, а также по изменению соотношений отдельных параметров системы иммунитета между собой. Так, при ХНБ достоверно снижались: ФИ (на 8%), ФЧ (на 18%), НСТ (у 12% больных), содержание Т-лимфоцитов (на 7% и у 46% лиц менее 50%), но при этом сохранялась их функциональная активность. РБТЛ с митогенами лаконоса и Кон-А существенно не отличалась от контрольных величин на фоне неизменной активности ИЛ-1. Выявлен рост Ig G в среднем по группе (на 46%; $p < 0.05$) на фоне снижения числа В-лимфоцитов (6.6+1.6%, против 10.2+2.0% в норме; $p < 0.05$).

При ХОБ1 (а еще в большей степени при ХОБ2) обнаружены более выраженные нарушения иммунитета, которые не обнаруживали отчетливой тенденции к нормализации (кроме Т-лимфоцитов) после проведенного стационарного лечения. Так, у больных ХОБ1 в большей степени по сравнению с ХНБ угнеталась функциональная активность Т-лимфоцитов: индекс стимуляции с митогенами лаконоса, Кон-А, соотношение ТФр / ТФч были меньше нормы; $p < 0.05$. В определенной мере все это было связано со снижением активности полифункционального медиатора -- ИЛ-1 при ХОБ1,2. Так, при ХОБ2 его активность в интактных клетках снизилась на 36%, а в стимулированных -- на 31%; $p < 0.05$. При ХОБ1 чаще, чем при ХНБ компенсаторно увеличивалось число В-лимфоцитов и в меньшей степени -- уровень Ig M. Соотношение Ig G/A и Ig G/M было повышенным во всех группах больных, что отражало преимущественное увеличение синтеза Ig G. Следует отметить и то, что комплементарный профиль (оцениваемый по классическому и альтернативному путях) и уровень лизоцима в группах ХНБ и ХОБ1,2 существенно не отличались и были снижены по отношению к контролю ($p < 0.05$).

При формировании ХЛС (особенно при ДХЛС) отмечались наиболее выраженные и стойкие нарушения в иммунной системе (преимущественно в Т-клеточном звене). Так, при ДХЛС уменьшалось как относительное содержание Т-лимфоцитов (на 23% по сравнению с нормой и у 73% больных), так и их абсолютное число (на 10%; $p < 0.05$); резко угнеталась их функциональная активность: достоверно снижался индекс стимуляции с митогенами лаконоса и Кон-А. Выявляемый дисбаланс ТФр/ТФч в этой группе (соотношение было меньше нормы на 19%; $p < 0.05$) указывал на нарушение управления процессами индукции, хода и

заключительного цикла иммунного ответа на фоне еще большего снижения активности ИЛ-1 как в интактных, так и стимулированных клетках (соответственно на 40% и 41% меньше нормы; $p < 0.05$). У больных ДХЛС в среднем по группе достоверно снижались: величины ФЧ (на 21% и у 43% больных), показатель активности комплемента (на 8%; $p < 0.05$ и у 15% больных). Фракции комплемента С1, 3, 4 также были в большей степени снижены при ХЛС. Большие иммунные сдвиги при ДХЛС отмечены и по данным качественного анализа: достоверно чаще, чем в других группах были случаи с одновременным снижением: Т-и В-лимфоцитов (в 17% случаев), ФИ и ФЧ (в 20%), Т-лимфоцитов и ФИ (в 10%).

Повышение активности гуморального иммунитета у наблюдаемых больных, вероятно, связано с активным течением аутоиммунных процессов на фоне которых происходит формирование повышенного уровня ЦИК ($p < 0.05$), не зависящего от этапа ХБ. Выявленное увеличение ЦИК могло способствовать реакциям тканевого повреждения, особенно микроциркуляторного русла.

Как явствует из полученных результатов, иммунная защита у больных ХОБ формируется преимущественно за счет активной гуморальной защиты (достоверно повышалось содержание Ig G и в меньшей степени Ig M во всех группах) на фоне депрессии Т-клеточного звена и снижения синтеза эндогенного ИЛ-1 макрофагами. В пользу этого свидетельствовало и то, что в группах КХЛС и ДХЛС в большей мере, было увеличено число больных с компенсацией низких величин Т-лимфоцитов высокими уровнями Ig M и G. Так, при ДХЛС комбинация: низкий уровень Т-лимфоцитов - высокий IgM и IgG встречалась у 16% и 19% больных, а снижение ФИ - рост Ig M и G, -- соответственно в 13% и 10% случаев, что было достоверно чаще, чем при ХНБ; ХОБ1, 2.

Проведенный корреляционный анализ показал, что иммунные расстройства в определенной степени связаны с выраженностью клинических симптомов, длительностью болезни и нарушениями вентиляции, причем корреляционная картина меняла свой характер и силу на разных этапах развития ХБ. Так, у больных ДХЛС длительность болезни обратно коррелировала с числом Т-лимфоцитов ($r = -0.39$; $p < 0.05$), которые при ХНБ были обратно связаны с частотой обострений ХБ за последний год ($r = -0.36$; $p < 0.05$). В этой группе уровни Т-лимфоцитов и Ig M также обратно коррелировали с МОС25; 75 (связь средней силы; $p < 0.05$). При ХОБ2

число В-лимфоцитов отрицательно коррелировало с МОС50 ($r = -0.44; p < 0.05$). Вероятно, выявленные нарушения иммунитета также опосредованно влияют на проходимость бронхов.

По мере развития ХБ сопряженно угнетаются иммунная реактивность организма и формируется ВСК. Анализ показал, что уровень Т-лимфоцитов обратно коррелировал с: каолинкефалиновым временем при ХОБ2 и суммарной группе ХЛС, а также с фибринолизом, стимулированным каолином при ХАБ и с А2 у больных ХОБ1 (везде связь средней силы; $p < 0.05$). Все это указывало, что нарушения гемостаза в определенной степени обусловлены и дефицитом циркулирующих Т-лимфоцитов. Уровень В-лимфоцитов был прямо связан с каолин-кефалиновым временем, МСА у больных ХОБ1,2 (связь средней силы; $p < 0.05$) и обратно -- с эуглобулиновым фибринолизом ($z = -0.70; p < 0.05$) при ХАБ. Ig A также обратно коррелировал с ингибиторами фибринолиза при ХНБ и ХЛС (связь средней силы; $p < 0.05$). У больных ХАБ по мере роста Ig M снижалась активность антитромбина-III ($z = -0.82; p < 0.05$). Логично предположить, что иммунная система может влиять на гемокоагуляцию путем изменения уровня и активности антител, реагирующих против активированных факторов свертывания.

В работе изучалось взаимоотношение α_1 -АП (моделирующей местные процессы разрушения и регенерации тканей, в том числе и легочной) с динамикой свободного и связанного оксипролина в ходе прогрессирования болезни. Выявлено, что рентгенологические и клинические признаки эмфиземы легких достоверно чаще встречались при ХОБ2, КХЛС и ДХЛС (соответственно у 94%, 100% и 100% больных) на фоне большего негативного воздействия на легкие курения и промышленных поллютантов в этих группах. Соответственно этому отмечено снижение уровня α_1 -АП при КХЛС и ДХЛС (соответственно до 1.99 ± 0.50 г/л и 1.95 ± 0.46 г/л, против 2.16 ± 0.25 г/л в контроле; $p < 0.05$). Причем, скрытая функциональная недостаточность α_1 -АП по отношению к острофазовым тестам в этих двух группах встречалась у 17% и 27%; $p < 0.05$ относительно ХНБ и ХОБ1. Отсутствие значительного дефицита α_1 -АП (менее 1.25 г/л - он был только у 3% и 7% пациентов КХЛС и ДХЛС) свидетельствует об отсутствии в этих группах лиц с гомозиготной недостаточностью α_1 -АП. Вероятно, имеющаяся умеренная функциональная недостаточность α_1 -АП при ХОБ1,2

и более выраженная при ХЛС, являются приобретенными из-за появления в легких дисбаланса в системе протеазы-ингибиторы. Этому способствуют: прежде всего длительное оксидантное повреждение α_1 -АП ингаляциями табачного дыма, промышленными поллютантами и повышенный выброс эластазы из нейтрофилов.

Изучение метаболизма коллагена показало, что при ХНБ скорость биосинтеза оксипролина отставала от интенсивности его деструкции (отношение ОС/ОПС превысило норму на 27% ; $p < 0.05$). У больных ХОБ_{1,2} содержание ОС и ОПС также существенно превысило значения контроля, но в меньшей степени, чем при ХНБ.

Выявленный рост ОС и ОПС на всех этапах ХБ свидетельствовал о наличии активных, постоянных фиброзно-склерозирующих процессов (идущих как в стенке бронхов, так и в миокарде) и об усиленном синтезе и деструкции коллагена в результате нарушения метаболизма соединительной ткани.

Обнаруженный дефицит α_1 -АП несомненно способствовал дезорганизации коллагена (ведущего компонента соединительной ткани) и как следствие, -- формированию бронхитического пневмосклероза и обструктивной эмфиземы легких. Но вместе с тем, проведенный анализ не выявил достоверных линейных корреляций уровня α_1 -АП с ОС и ОПС, как в норме, так и в группах больных. Можно полагать, что другие факторы (например, нарушения КЩБ, электролитного состава крови, изменения активности лизис-доксидазы и др.) в определенной степени ответственны за дезорганизацию метаболизма соединительной ткани в легких.

Исследование гормонального статуса больных позволило выявить ряд существенных изменений на этапах прогрессирования ХБ. Если у больных ХНБ отмечено увеличение уровня тестостерона (на 31%; $p < 0.05$), то при ХОБ_{1,2}, КХЛС и особенно при ДХЛС выявлено снижение концентрации данного гормона (меньше контроля соответственно в 1.2 раза; 1.3; 1.4 и 1.6 раза; $p < 0.05$). Это могло способствовать ухудшению анаболических процессов и благоприятствовать слабости миокарда и дыхательной мускулатуры. Содержание эстрадиола достоверно повышалось при формировании выраженной легочной недостаточности и признаков ХЛС. Так, если при ХНБ уровень данного гормона превысил норму на 69% ($p < 0.05$), то при ХОБ₂, КХЛС и ДХЛС -- более, чем в два раза. Соответственно принципу обратной связи, при

снижении функции тестикул - активировалась функция гипофиза: достоверно и компенсаторно повышалось содержание ЛТГ и ФСГ, в большей степени при ХОБ1,2, а затем при ХЛС несколько снижалось.

В пользу определенной патогенетической важности дисбаланса половых гормонов свидетельствует увеличение выраженности нарушений гормонального статуса по мере роста тяжести и стажа ХБ. Это также говорит о влиянии самого заболевания на гормональную систему и на ее участие в прогрессировании заболевания.

Таким образом, у больных КХЛС и ДХЛС (в большей степени) имелось разобщение центрального и периферического звена системы гипофиз-гипоталамус-гонады. Причем эти нарушения сосредоточены главным образом в гонадах, где изменялся синтез тестостерона и эстрадиола.

На этом фоне происходило повышение в крови уровней глюкозы и минералокортикоидов. Так, базальное содержание кортизола во всех группах больных превысило норму, особенно при ХОБ1 (в 1.6 раза ; $p < 0.05$). Вероятно, гиперсекреция кортизола является компенсаторной, адаптивной реакцией и обусловлена воздействием гипоксии как на центральные механизмы, так и прямо на кору надпочечников.

Содержание альдостерона было больше уровня контроля во всех наблюдаемых группах, но в меньшей степени при ДХЛС (в 2.2 раза больше нормы; $p < 0.05$). Такой рост альдостерона (связанный с активацией адrenaловой системы) мог быть одним из важных механизмов развития застойной правожелудочковой сердечной недостаточности. Уровень местного гормона ПГФ2а повышался в крови только у больных ХАБ (на 43%; $p < 0.05$), что могло означать его важную роль в нарушениях бронхиальной проходимости.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие связей половых гормонов и иммунных тестов первого уровня. Имелись достоверные обратные корреляции средней силы: эстрадиола с Т-лимфоцитами (при ХОБ1,2) и Ig A (при ХОБ2, ХАБ); тестостерона с Т-лимфоцитами (при ХОБ1) и В-лимфоцитами (при ХОБ1,2), а также прямые - эстрадиола с IgG (при ХОБ1). Такое разнонаправленное взаимодействие можно связать с нарушением влияния тестостерона и эстрадиола в большей степени на

качественные, а не количественные показатели функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Корреляционный анализ показал, что рост уровней эстрадиола (в большей степени) и ЛТГ мог способствовать нарушениям бронхиальной проходимости. Так, содержание эстрадиола обратно коррелировало с ОФВ₁ у больных ХНБ и ХОБ₁ (r соответственно - 0.48 и - 0.36; $p < 0.05$), а также с МОС₂₅ при ДХЛС ($r = -0.42$; $p < 0.05$).

Изучение нереспираторной функции легких по КВВ, отражающему метаболический статус бронхиального дерева показало, что по мере развития ХБ достоверно снижались ПАК: при ХНБ на 34%, а при ДХЛС - на 44%. Экспирация аммиака с КВВ существенно нарастала в группах ХНБ-ХОБ₁-ХОБ₂ (соответственно в 1.7 раза, 1.9 и 2.6 раза; $p < 0.05$ относительно контроля), а затем при формировании ХЛС выведение аммиака несколько снижалось, но не до нормальных величин. Последнее, вероятно связано с большим потреблением аммиака на нейтрализацию кислых метаболитов для нормализации среды синтеза сурфактанта. В крови содержание аммиака также достоверно превысило контрольные значения, особенно при ХОБ₂ (в 2.4 раза ; $p < 0.05$).

Анализ липидных фракций показал, что в КВВ достоверно повышалось содержание ОЛ во всех группах, кроме ХЛС. Гиполипидемия отмечена только при ХЛС (меньше нормы на 16%, $p < 0.05$). Среди липидных фракций в КВВ отмечено существенное снижение уровней свободного холестерина при ХОБ_{1,2}; триглицеридов при ХЛС (на 12%, $p < 0.05$) и рост свободных жирных кислот при ХОБ₂ и ХЛС (на 18% и 16%; $p < 0.05$). Содержание общих фосфолипидов достоверно превысило контрольные величины при ХНБ, ХОБ и ХЛС (соответственно в 1.8 раза, 1.4 и 1.5 раза; $p < 0.05$). Это свидетельствует об интенсивности деструктивных процессов в сурфактанте при ХБ. Следствием чего является повышенное выведение структурных элементов с парами выдыхаемого воздуха.

Содержание продуктов ПОЛ в КВВ (в меньшей степени в сыворотке крови) достоверно превысило контрольные величины, особенно при ХЛС. Большой рост перекисей липидов (ПЛ) и диенокетонов (ДК) в КВВ (при ХЛС соответственно в 2.6 раза и 1.9 раз больше нормы), чем в крови отражал интенсификацию ПОЛ на поздних стадиях ХБ. В ходе прогрессирования ХБ существенно повышался в крови ЦПЛ (обезвреживающего помимо всего

свободные радикалы кислорода), достигая максимума при ХЛС (в 2,5 раза больше нормы: $p < 0.05$). При этом активность ШЛ в КВВ существенно не отличалась от контрольных величин.

Под влиянием продуктов ПОЛ меняется функция иммунокомпетентных клеток (Т. Ф. Субботина, 1986). Так, нами отмечено, что по мере активации ПОЛ угнеталась иммунная реактивность и усиливалась выраженность обострения заболевания. При этом выявлены преимущественно отрицательные корреляции между показателями ПОЛ и иммунитета. При ХОБ_{1,2} -- ПЛ были обратно связаны с Ig A и прямо - с Ig G (связь средней силы, $p < 0.05$). ДК обратно коррелировало с ФИ при ХНБ ($r = -0.63$; $p < 0.05$), но прямо - при ХОБ₁, ХЛС (r соответственно 0.59 и 0.76; $p < 0.05$). У больных ХНБ уровень ПЛ обратно был связан с числом Т-лимфоцитов и НСТ (r соответственно -0.76; -0.64; $p < 0.05$). Вероятно, продукты ПОЛ оказывают депрессивное и токсическое действие на Т-В-клеточное звено иммунитета и фагоцитарную активность нейтрофилов.

Уровень МК в крови в суммарной группе больных ХОБ_{1,2} превысил нормальные значения в 1.5 раза ($p < 0.05$), что свидетельствовало об активации анаэробного пути окисления глюкозы в условиях имеющейся гипоксии при ХОБ. В КВВ содержание МК существенно не отличалось от нормы. Уровень ПКВ в КВВ достоверно превысил контрольные величины в 2.5 раза ($p < 0.05$). Содержание ЯК в КВВ у больных при ХОБ_{1,2} существенно превысило норму в 5 раз, а в сыворотке крови - в 7 раз ($p < 0.05$). Такой рост ЯК, вероятно, связан со снижением ее утилизации в самом цикле Кребса и мог свидетельствовать о развитии кислородного голодания тканей.

Отмечено увеличение содержания ПГФ_{2а} (мощного бронхоконстриктора) в КВВ с 44.0 ± 7.5 мкг/мл при ХНБ до 50.6 ± 22.1 мкг/мл при ХЛС ($p < 0.05$). Это может указывать на то, что инактивация биологически активных веществ может осуществляться и путем их выделения в процессе дыхания.

Нами проанализирована сопряженность терморегуляторной реакции, индуцированной пирогеналом и изменении иммунной системы в ходе прогрессирования ХБ. Выявлена взаимосвязь процессов синтеза ИЛ-1 и развития гипертермии при индуцированной пирогеналом (в малой дозе - 0.15 мкг/кг массы тела) лихорадке с учетом возраста, длительности и этапа заболевания. Отмечено,

что разница максимальной и минимальной температуры тела (dt), интегрально оценивающая терморегуляторную реакцию, изменялась фазово: происходило ее постепенное снижение в ходе удлинения стажа ХБ, а затем - некоторое повышение при длительности ХБ более 9 лет. Аналогичным образом изменялась активность ИЛ-1. В ходе утяжеления заболевания (ХНБ→ХОБ1, 2→ХЛС) dt и синтез ИЛ-1 закономерно уменьшались. Можно предположить, что при длительном течении болезни снижаются защитно-приспособительные возможности организма отвечать лихорадкой на периодические обострения ХБ.

Определена прямая зависимость между количеством ИЛ-1, синтезируемого стимулированными пирогеналом клетками и степенью выраженности температурной реакции. Выявлено, что у больных со слабой терморегуляторной реакцией на пирогенал снижалась не только секреция, но и внутриклеточное содержание ИЛ-1 (соответственно на 57% и 45%; $p < 0.05$) по сравнению с контролем и лихорадящими пациентами. Эти данные свидетельствуют, что снижение синтеза ИЛ-1 (основного фактора лихорадки и связующего звена лихорадки и иммунитета) связано с изменением качественного состава моноцитов (количество этих клеток у лихорадящих и не лихорадящих больных не различалось). Слабый "выход" сегментоядерных нейтрофилов в кровотоки после введения пирогенала у не лихорадящих больных (их увеличение было на 5% меньше по сравнению с лихорадящими; $p < 0.05$), вероятно, связан с дефектами продукции ИЛ-1. Логично предположить, что снижение способности продуцировать ИЛ-1 клетками крови пациентов, не лихорадящих на пирогенал, не позволяет достичь пороговых концентраций ИЛ-1, необходимых для развития гипертермической реакции.

У не лихорадящих больных на введение пирогенала достоверно снижались: активность эндогенного ИЛ-1, РБТЛ с митогеном лакноса (на 20%), индексы стимуляции с митогенами Кон-А и лакноса (соответственно в 1.8 и 2 раза), соотношение ТФр/ТФч (за счет существенного повышения супрессорной субпопуляции), число В-лимфоцитов по сравнению с лихорадящими пациентами. Все это определенно указывало на то, что отсутствие терморегуляторной реакции на введение пирогенала коррелировало с угнетением иммунной реактивности больных. Это позволило предложить новый способ оценки общей иммунной реактивности

организма, который заключается в оценке способности организма больных отвечать разной температурной реакцией на вводимый пирогенал.

Наряду с рассмотрением клинико-патогенетических аспектов прогрессирования заболевания, мы сочли необходимым изложить пути оптимизации терапии ХБ с учетом коррекции нарушений текучести крови и иммунитета, основанные на выявленных патофизиологических сдвигах этих систем. Учитывая, что у больных ХБ без синдрома ХЛС главным фактором гемореологических нарушения является усиление агрегации эритроцитов, нами проверена клиническая эффективность применения антиагрегантов: курантила, применяемого перорально (10 мг в сутки) и трентала, вводимого внутривенно (в дозе 100 мг раз в сутки) и применяемого перорально (в суточной дозе 400 мг) в четырех сравнимых группах больных ХОБ1,2. Анализ показал, что обычное лечение мало влияло на РСК и гемостаз. После лечения с дополнительным включением курантила отмечено выраженное улучшение всех гемореологических параметров. Так, достоверно снижались: T_0 (в 1.5 раза), ИАЭ (на 30%), ua_1 (на 14%) и др. Параметры гемостаза также имели тенденцию к нормализации: укорачивались ТВ и ГВ (на 7% и 15%; $p < 0.05$), нормализовались МСА (на 6%; $p < 0.05$) и маркеры ВСК - РКМФ (на 18%), фибриноген В (на 23%; $p < 0.05$), также возросло число тромбоцитов (на 13%; $p < 0.05$).

Включение трентала в лечебную схему также позволило получить отчетливый положительный гемореологический и коагулологический эффекты, которые не зависели от способа введения препарата (внутривенно или перорально), были менее выраженными, чем при использовании курантила. Вероятно, курантил (в большей степени) и трентал избирательно улучшали микроперфузию в пораженных зонах, хотя при этом и не устранялись ведущие патогенетические факторы нарушения РСК.

В ходе обычной терапии выявлена нормализация биохимических и периферических анализов крови, но в лучшие результаты получены при дополнительном введении курантила (трентала). При этом скорее купировались клинические симптомы обострения ХБ, что позволило сократить сроки стационарного лечения.

Больным ДХЛС с гипоксической полиглобулией проводились курсы изоволемических гемодилюции: эксфузии 300 мл крови с немедленным последующим введением в этой дозе реополиглобина,

раз в 5-6 дней, всего 3-4 раза за время лечения в стационаре. В ходе курсов гемодилюции плавно и достоверно снижались: гематокрит (на 22%), T_0 (в 2.8 раза), Ua_1 (в 2.2 раза), Φ (на 25%) и маркеры ВСК - РКМФ (на 29%). Курсы эксфузии-трансфузий существенно улучшали и гемостаз: укорачивалось ТВ (на 17%), снижались ТПГ (на 24%), активность фибриназы (на 63%), уровень фибриногена, осаждаемого сульфатом аммония (на 42%), ретракция кровяного сгустка. Кривая АКТ после гемодилюции стала располагаться выше исходного уровня, ближе к норме.

В контрольной группе (традиционная терапия) РСК и коагулологические тесты существенно не улучшались. По данным ЭКГ после гемодилюции существенно снижалась нагрузка на правые отделы сердца (уменьшился P_{II-III} ; $p < 0.05$), в отличие от контрольного лечения. Также выявлены благоприятные сдвиги в КШБ после эксфузии-трансфузий: выросло pVO_2 ($p < 0.05$) и уменьшилось $pVC0_2$ ($p < 0.05$). Курсы эксфузий-трансфузий, как и обычное лечение, мало влияли на параметры центральной гемодинамики и вентиляцию.

Такая реологическая активная терапия в большей степени, чем обычная, улучшала лабораторные показатели (достоверно снизились ЦРБ в 2 раза, уровень сиаловых кислот в 1.4 раза, КФ и ШФ в 1.5 раза) и уменьшала клинические проявления легочно-сердечной декомпенсации у данного контингента больных.

Недостаточная эффективность лечения ХБ в определенной мере связано с применением стандартных схем терапии без учета исходной иммунной реактивности и баланса в системе протеазы-ингибиторы. Поэтому комбинируя пирогенал (неспецифический стимулятор иммунитета, в том числе эндогенной выработки ИЛ-1) и трасилол (ингибитор протеаз, лейкоцитарных и разрушающих ИЛ-1) можно получить двойной эффект: повышать неспецифическую резистентность организма и снижать протеолитическое повреждение легочной ткани при обострении ХБ.

С этой целью нами использована комбинация пирогенала с трасилолом: внутримышечно вводился пирогенал в пробной, малой дозе 0,15 мкг/кг массы тела, а затем через 1 час внутривенно, медленно -- 100000 КИЕ трасилола, раз в 4-5 дней, всего 3-4 раза. Отмечено, что у пациентов, получавших дополнительно только инъекции пирогенала (десять за курс) в той же пробной

дозе, на 2-3 дня по сравнению с общепринятым лечением ускорялась ликвидация симптомов обострения, явлений обструкции бронхов, в большей степени улучшался иммунный статус (достоверно возросло число Т-и В-лимфоцитов, фагоцитарный индекс).

Более эффективным оказалось сочетание пирогенала с трасилолом: у больных на 3-4 дня быстрее уменьшались клинические и лабораторные показатели обострения болезни, отмечалась большая тенденция к нормализации иммунных тестов и параметров вентиляции. Кроме того, повышалось содержание α_1 -АП (на 27% от исходного уровня; $p < 0.05$). Это было связано не с сохранением активности воспалительного процесса (α_1 -АП - острофазовый белок), а с увеличением резервов антипротеазной активности.

Таким образом, клиницистам предлагается простой алгоритм патогенетически обоснованного и эффективного лечения ХБ: вначале выявляются больные не лихорадящие на пробную малую дозу пирогенала, а затем им проводится терапия с комбинацией пирогенала с трасилолом.

ВЫВОДЫ:

1. Хронический бронхит в ходе прогрессирования закономерно сопровождается ростом гемореологических расстройств: при ХНБ и ХОБ1 выявляются умеренные нарушения текучести крови (синдром высокой вязкости крови), которые усиливаются у больных ХОБ2, достигая максимальной выраженности при ДХЛС (синдром патологически высокой вязкости крови). Определяющим фактором нарушений реологических свойств крови у больных без признаков сердечной недостаточности (ХНБ, ХОБ1, 2), является усиление агрегации эритроцитов. В последующем, при появлении ДХЛС, -- доминирующим становится эффект гемоконцентрации.

2. Умеренное потребление факторов свертывания, выраженность сдвигов параметров гемостаза, а также их динамика в ходе прогрессирования заболевания, свидетельствуют о нарастании хронического латентного внутрисосудистого свертывания крови, но при этом срабатывают и защитные механизмы (активируется фибринолиз). В возникающих микроциркуляторных нарушениях внутрисосудистое свертывание крови не является доминирующим в сравнении с гемореологическими расстройствами.

3. По мере прогрессирования ХБ нарастает выраженность иммунных нарушений на клеточном и медиаторном уровне. Так,

при ХНБ преобладает умеренное угнетение иммунной системы ; при ХОБ_{1,2} отмечается субкомпенсация иммунитета (регуляторный дисбаланс -- снижение Т- клеточной активности и активация гуморального звена) , а при ДХЛС -- истощение иммунитета : депрессия Т - и В-лимфоцитов на фоне частых клинических признаков вторичной иммунологической недостаточности . Выявляемое снижение активности ИЛ-1 оказывало негативное влияние на специфический иммунный ответ, особенно Т-клеточный.

4. Выявлены достоверные обратные корреляции средней силы: уровня Т-лимфоцитов с каолин-кефалиновым временем (при ХОБ₂ и ХЛС), Ig А с ингибиторами фибринолиза (при ХНБ и ХЛС), фагоцитарного индекса с максимальной свертывающей активностью крови (при ХНБ и ХЛС) и с Хагеман-зависимым фибринолизом (при ХАБ и ХЛС), а также прямые корреляции уровня Т-лифоцитов с максимальной свертывающей активностью крови (при ХОБ_{1,2}), -- что подтверждает наличие зависимости нарушений гемокоагуляции от сдвигов в иммунной системе.

5. Слабая терморегуляторная реакция на введение пирогенала является отражением взаимодействия систем терморегуляции и иммунитета и в определенной степени зависит от этапа, длительности болезни. При отсутствии терморегуляторной реакции на вводимый пирогенал снижаются: активность интерлейкина-1 , абсолютное число В-лимфоцитов , периферический ответ на митогены и увеличивается содержание теофиллинчувствительных клеток. Степень выраженности температурной реакции, вызванной пирогеналом, может служить критерием оценки общей функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

6. В ходе прогрессирования заболевания отмечается нарастание умеренной функциональной недостаточности альфа 1-антипротеазы, что способствует деструкции соединительнотканного каркаса легких и развитию обструктивной эмфиземы легких. Не установлено параллелизма между динамикой распада , синтеза коллагена и этапами заболевания.

7. Выраженность сдвигов содержания половых гормонов у мужчин в определенной степени коррелирует с возрастом и этапами ХБ : по мере утяжеления болезни, но без наличия легочного сердца отмечается снижение уровня тестостерона и увеличение эстрадиола, лютеотропного и фолликулостимулирующего гормонов; затем, при появлении легочного сердца - уровни последних снижаются. Рост

эстрадиола (в большей степени) и лютеотропного гормона (в меньшей степени) в ходе прогрессивного течения болезни способствовал ухудшению бронхиальной проходимости.

8. В конденсате выдыхаемого воздуха происходит: снижение его поверхностно-активных свойств и рост количества выделяемых липидов, общих фосфолипидов, продуктов перекисного окисления, аммиака, пировиноградной и янтарной кислот в ходе прогрессирования ХБ. Все это указывает на увеличение тяжести патологического процесса в легких и на перестройку окислительно-восстановительных реакций, направленных на восстановление выработки макроэргических субстратов в условиях хронической гипоксии.

9. Комбинированное лечение пирогеналом с трасилолом больных, не лихорадящих на предварительную пирогеналовую пробу, имеет ряд преимуществ по сравнению с общепринятой терапией: в большей степени нормализуются иммунные показатели, повышается содержание альфа₁-антипротеазы и сокращаются сроки купирования обострения.

10. Включение в комплексную терапию курантила и трентала вызывает положительную динамику гемореологических параметров, что дает выраженный клинический эффект. Благоприятные сдвиги в реологической картине крови и в меньшей степени в системе гемостаза на фоне значительного ослабления клинических проявлений легочно-сердечной недостаточности, позволяют рекомендовать курсы изоволемической гемодилюции как быстрый, эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения микроциркуляторных нарушений у больных ДХЛС со вторичным эритроцитозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностическое обследование больных ХБ должно включать комплексную оценку реологических и коагулологических свойств крови, в результате чего в последующем представляется возможным определять ведущий механизм нарушений и проводить целенаправленную коррекцию выявленных сдвигов.

2. Антиагреганты (курантил и трентал) должны назначаться в общетерапевтических дозах больным с целью коррекции синдрома повышенной вязкости крови, обусловленного усилением агрегации эритроцитов. При наличии синдрома патологически высокой вязкости крови (вследствие гемоконцентрации) проводятся курсы

изоволемической гемодилюции (кровопускание 300 мл с немедленным внутривенным введением в той же дозе реополиглобина, всего три раза за время лечения).

3. Улучшение гемореологических параметров в ходе проводимой терапии может быть использовано в комплексной оценке эффективности проводимого лечения.

4. Предложен пирогеналовый тест для общей оценки иммунного статуса больных. Отсутствие лихорадочной реакции на пробное введение пирогенала (внутримышечно в дозе 0,15 мкг/кг массы тела) указывает на угнетение иммунной реактивности организма. В последующем таким пациентам необходимо включать в схемы лечения комбинацию пирогенала в пробной дозе с внутривенным введением через 1 час ингибитора протеаз (трасилола в дозе 100000 КЕ) для коррекции иммунных нарушений и функционального дефицита альфа1-антипротеазы.

5. Анализ содержания в конденсате выдыхаемого воздуха аммиака, липидов, фосфолипидов, продуктов перекисного окисления липидов и цикла Кребса, церулоплазмينا, а также поверхностно-активных свойств конденсата в сопоставлении с аналогичными показателями сыворотки крови, позволяет оценить нереспираторную функцию легких и тяжесть болезни.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изменения реологических свойств крови при разных формах хронического бронхита // Здоровоохранение Беларуси. - 1981. - № 11. - С. 21-24. (соавт. Данилов И. П., Костин Г. М.).
2. Пути оптимизации трансфузионной терапии // Механизмы повреждения, адаптации и компенсации: Тез. научн. конференции патофизиологов Прибалтийских ССР и БССР. - Каунас, 1981. - С. 29-30. (соавт. Буглов Е. Д., Костин Г. М., Горелик К. И.).
3. Корреляционный анализ взаимосвязей реологических и коагулологических свойств крови при разных формах хронического бронхита // Вопросы лабораторной диагностики: Тез. докладов II республиканского съезда врачей-лаборантов. - Минск, 1981. - С. 92-93. (соавт. Данилов И. П., Костин Г. М.).
4. Возможность использования СОЭ как метода оценки реологических свойств крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Там же. - С. 130-131. (соавт. Костин

Г. М., Данилов И. П.)

5. Возможности медикаментозной коррекции гемореологических нарушений у больных хроническим бронхитом // Здоровоохранение Беларуси. - 1982. - № 7. - С. 25-29. (соавт. Данилов И. П.).

6. Изоволемическая гемодилюция у больных хроническим легочным сердцем // Теоретические и практические вопросы гематологии и переливания крови: Материалы научной сессии. - Минск, 1982. - С. 34-36. (соавт. Данилов И. П., Костин Г. М.).

7. Гемореологические нарушения у пожилых больных с хроническими заболеваниями легких // Первый съезд белорусского общества геронтологов и гериатров: Тез. докладов. - Минск, 1983. - С. 16. (соавт. Андреева В. С., Мельничук В. И.).

8. Применение изоволемической гемодилюции в комплексном лечении больных декомпенсированным легочным сердцем // Здоровоохранение Беларуси. - 1983. - № 1. - С. 40-44.

9. К вопросу патогенеза хронического бронхита // 7-й республиканский съезд терапевтов БССР: Тез. докладов. - Минск, 1984. - С. 54-56. (соавт. Данилов И. П.).

10. Синдром гемореологических нарушений при хроническом бронхите различной степени тяжести // Там же. - С. 22-24. (соавт. Вашкевич В. И.).

11. Механизмы гемореологических нарушений и их роль в прогрессировании хронического бронхита // Терапевт. арх. - 1985. - № 3. - С. 19-21. (соавт. Данилов И. П.).

12. Коррекция гемореологических нарушений у больных хроническим бронхитом // Клиническая медицина. - 1985. - № 7. - С. 49-53. (соавт. Данилов И. П.).

13. Комплексное лечение больных хроническим бронхитом с целенаправленной коррекцией гемореологических нарушений // Совершенствование методов лечения заболеваний органов дыхания. - Минск, 1985. - С. 34-50. (соавт. Данилов И. П.).

14. Роль иммунологических нарушений в эволюции хронического бронхита // 5 съезд фтизиатров БССР: Тез. докладов. - Минск, 1986. - С. 147-149. (соавт. Данилов И. П., Мурзенко П. П.).

15. К вопросу об иммунной регуляции гемостаза // Там же. - С. 149-151.

16. Является ли СОЭ показателем агрегации эритроцитов? // III съезд врачей-лаборантов Белоруссии: Тез. докладов. - Минск, 1986. - С. 25-26.

17. Хронический бронхит (эпидемиология, патогенез, клиника и лечение). - Минск: Беларусь, 1989. - 206 с. (соавт. Данилов И. П.).
18. Роль иммунологических нарушений в прогрессировании хронического бронхита // I Всесоюз. конгресс по болезням органов дыхания. - Киев, 1990. - N 313. (соавт. Данилов И. П., Мурзенко П. П.).
19. Иммунологические нарушения при хроническом бронхите // Клинич. медицина. - 1990. - N 10. - С. 44-47. (соавт. Данилов И. П., Мурзенко П. П.).
20. Клинико-иммунологические параллели у больных хроническим бронхитом. - Минск, 1991. - 10 с. - Деп. во ВНИИМИ, N 21811. (соавт. Змачинская И. М.).
21. Оценка иммунной реактивности организма на основе анализа межсистемных взаимосвязей // Физиология человека. - 1991. - N 4. - С. 146-152. (соавт. Мурзенко П. П., Данилов И. П., Гурин В. Н.).
22. Роль гемореологических нарушений в прогрессировании хронического бронхита // XVI симпозиум "Реология -92": Тез. докладов. - Днепропетровск. - 1992. - С. 90. (соавт. Каленчиц Т. И.).
23. Лечение хронического бронхита пирогеналом и трасилолом // Здравоохранение Беларуси. - 1992. - N 10. - С. 64-66. (соавт. Данилов, И. П., Мурзенко П. П.).
24. Взаимоотношения антипротеазной активности и метаболизма коллагена при хроническом бронхите. - Минск, 1992. - 10 с. - Деп. во ВНИИМИ, N 22372. (соавт. Данилов И. П.).
25. Реакции системы гемостаза в ходе прогрессирования хронического бронхита // Пульмонология. - 1992. - N 1. - С. 34-39.
26. Современные методы лечения хронического бронхита // Здравоохранение Беларуси. - 1992. - N 12. - С. 40-43. (соавт. Мельничук В. И.).
27. Хронический бронхит: патогенетические механизмы прогрессирования // Юбилейная конференция, посвященная 125-ю образования Белорусского научного общества терапевтов: Тез. докладов. - Минск, 1992. - С. 145-147. (соавт. Вашкевич В. И., Данилов И. П.).
28. Нереспираторная функция легких у больных хроническим бронхитом // Там же. - С. 147 - 148. (соавт. Норман Т. Н., Лексина А. К.).
29. Роль нарушений гормонального гомеостаза в прогрессировании хронического бронхита // Пульмонология. - 1992. - N 4. - С. 64-68. (соавт. Кисель С. С., Гомулко Н. Н., Фокина А. Н.).

30. Иммунологические и коагулологические параллели у больных хроническим бронхитом // Пульмонология, 1993. - Принята в печать.

31. Способ интегральной оценки иммунной реактивности (положительное решение по заявке на авторское изобретение N 467789/14 от 1991 г.).

32. Способ лечения больных хроническим бронхитом комбинацией пирогенала с трасилолом (приоритетная справка N 5018475/14 от 1991 г.).

Подписано в печать 15.11.90г.

Формат 60 x 84/16. Объем 2 печ.л.

Заказ 100, тираж 100. Бесплатно.

Отпечатано на ротапринтере МЛМИ

г. Минск, ул. Ленинградская, 6.