

## ВЫВОДЫ

1. Кистозная гипоплазия легких приводит к значительному нарушению легочной вентиляции, обусловленному уменьшением функционирующей ткани легкого.

2. Нарушение бронхиальной проходимости у больных с кистозной гипоплазией легких связано в большей степени со снижением тонуса трахеобронхиального дерева вследствие аномалии его развития.

Поступила 1 ноября 1977 г.

УДК 615.37: [616.248+616.24—002.2

## ОПЫТ СОЧЕТАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ И АНАБОЛИЧЕСКИМИ СТЕРОИДАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Г. С. Брыксина*

*Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Л. А. Лецинский) Ижевского  
медицинского института*

**Резюме.** Анализируются результаты лечения 242 больных хронической пневмонией и бронхиальной астмой, рефрактерных к традиционной медикаментозной терапии. 139 чел. получали иммунодепрессанты-цитостатики (циклофосфан, циклофосфамид, 6-меркаптопурин, азатиоприн) и 103 — иммунодепрессанты в сочетании с анаболическими стероидами (ретаболилом, метандростенолоном). Комбинированная терапия иммунодепрессантами и анаболическими стероидами вызывает более четкую и выраженную положительную клиническую динамику и ускоряет наступление благоприятных сдвигов, способствует смягчению побочных эффектов иммунодепрессантов. Отдаленные исходы прослежены у 213\* больных, из них у 145 (68,1%) отмечена ремиссия в течение 1—3 лет.

**Ключевые слова:** пневмония, астма, иммунодепрессанты, анаболические стероиды.

2 таблицы. Библиография: 5 названий.

Вопросы оптимизации лечения хронической пневмонии и бронхиальной астмы привлекают особое внимание в связи со значительной частотой и распространенностью этих заболеваний, а также нередкой рефрактерностью к медикаментозной терапии. Наличие аутоиммунного компонента в генезе хронической пневмонии и бронхиальной астмы обусловило назначение иммунодепрессантов-цитостатиков [5]. Поскольку при хронической пневмонии и бронхиальной астме нарушен белковый и электролитный обмен [1, 4], сотрудниками нашей кафедры было внесено предложение применять сочетанно иммунодепрессанты (ИД) и анаболические стероиды (АС), так как последние являются активными корректорами метаболизма. Предварительные клинические наблюдения дали вполне обнадеживающий эффект [2, 3].

В настоящем сообщении приводятся результаты наблюдений за 189 больными хронической пневмонией и 53 больными бронхиальной астмой в возрасте от 23 до 62 лет. Наряду с общеклиническим контролем, мы исследовали в динамике функцию внешнего дыхания, изучали уровень сialовых кислот, С-реактивного протеина, содержание фибриногена, ставили формоловую пробу с плазмой и сывороткой крови, проводили цитохимические исследования лейкоцитов, тромбозаографию, определение количества иммуноглобулинов сыворотки крови, общего белка сыворотки крови, его фракций, свободного аминокислота крови, экскреции общего азота с мочой, а также радиоизотопное исследование с меченым <sup>131</sup>I альбумином. Обязательным элементом обследования являлось динамическое рентгенологическое наблюдение; у 52 больных была проведена фибробронхоскопия.

Показанием для назначения ИД у больных хронической пневмонией и бронхиальной астмой явилось отсутствие эффекта от традиционной медикаментозной терапии, а в ряде случаев — кортикоидозависимость или кортикоидорезистентность, а также отсутствие склонности к абсцедированию. Применяли иммунодепрессанты-цитостатики: циклофосфан, циклофосфамид, 6-меркаптопурин, азатиоприн (имуран) в сочетаниях с анаболическими стероидами либо в чистом виде (некоторым больным по показаниям назначали дополнительно к комбинации ИД и АС малые или средние дозы кортикоидов). Курсовые дозы циклофосфана составляли 3600—3800 мг, циклофосфамида (6-меркаптопурина, азатиоприна) — 3300—3450\* мг. Начальная средняя суточная доза составляла 200 мг для циклофосфана и 150 мг для других цитостатиков, через 5—7 дней дозу постепенно снижали до поддерживающей (50 мг в сут) в течение 3—4 нед. Анаболические стероиды назначали в виде инъекций (ретаболил) 50 мг 1 раз в 5 дней, на курс 5 инъекций, или внутрь (метандростенолон) по 15 мг в сутки в течение меся-

ца. Весь курс лечения обычно продолжался 50—60 дней. В связи с рецидивом заболевания у ряда больных было проведено два и более курсов иммунодепрессивной терапии, в этих случаях применение поддерживающих доз продолжалось более длительно (6—7 недель). Эффективность лечения выражали в системе числового балльного кодирования.

Хороший результат (нормализация клинических, рентгенологических, лабораторных показателей, исчезновение приступов удушья) оценивался двумя баллами, удовлетворительный (тенденция к улучшению клинических, рентгенологических и лабораторных показателей, а также уменьшение частоты и тяжести приступов удушья) — одним баллом, отсутствие эффекта — 0 баллами и ухудшение — минус одним баллом. В группе больных, лечившихся только ИД, эффективность лечения составила в среднем 1 балл, в группе больных, получавших сочетанную фармакотерапию ИД и АС, — 1,4 балла.

Клинические наблюдения за больными, получавшими сочетанную фармакотерапию ИД и АС (1-я группа — 103 чел.) и терапию только ИД (2-я группа — 139 чел.), выявили к концу курса лечения уменьшение частоты приступов удушья или их исчезновение, улучшение общего самочувствия соответственно в 72% и 63%. Положительная рентгенологическая динамика констатирована в 1-й группе в 92% наблюдений, во 2-й — в 85%. Под влиянием терапии произошло достоверное снижение уровня сиаловых кислот, С-реактивного протеина, фибриногена, увеличение концентрации альбуминов в обеих группах больных с одновременным снижением содержания гамма-глобулинов, коррелировавшие с уменьшением свободного азота крови, а также увеличение периода полувыведения меченого белка. Следует отметить, что эти изменения были более значимы у больных, получавших ИД и АС (1-я группа).

С целью определения токсического действия иммунодепрессивной терапии, а также смягчающего влияния анаболов мы изучали в динамике показатели периферической крови и проводили цитохимические исследования нейтрофильных лейкоцитов. Выявлено небольшое снижение содержания гемоглобина в сравнении с исходным в обеих группах (в 1-й группе — на 0,06 ммоль/л,  $P < 0,01$ ; во 2-й — на 0,11 ммоль/л,  $P < 0,01$ ), лейкоцитов (соответственно на  $1 \cdot 10^9$  в 1 л и  $0,675 \cdot 10^9$  в 1 л,  $P < 0,01$ ). Снижение количества тромбоцитов происходило в равной мере в обеих группах (в среднем на  $38 \cdot 10^9$  —  $40 \cdot 10^9$  в 1 л,  $P < 0,01$  —  $P < 0,02$ ). У 1 больного отмечено резкое снижение гемоглобина (с 1,8 до 1,3 ммоль/л) при лечении 6-меркаптопурином и у 1 — тромбоцитопения (уменьшение числа тромбоцитов со  $195 \cdot 10^9$  в 1 л до  $95 \cdot 10^9$  в 1 л) при лечении циклофосфаном. Цитохимические исследования нейтрофильных лейкоцитов периферической крови в динамике проведены у 49 больных. Обнаружена более значимая положительная динамика в группе больных, получавших сочетанную фармакотерапию: повышение содержания липидов и более выраженное снижение осмотической резистентности лейкоцитов (см. табл. 1).

Таблица 1

Динамика цитохимических показателей нейтрофильных лейкоцитов периферической крови

Показатели	У здоровых	У больных 1-й группы (ИД+АС), 22 чел.			У больных 2-й группы (ИД), 27 чел.			
		до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P	
Пероксидаза	Цитохимический показатель . . . . .	2,56±0,03	1,68±0,03	1,66±0,02	<0,1	1,65±0,03	1,59±0,02	<0,02
	Положительно реагирующие клетки, % . . . . .	96—100	86,0±1,7	86,0±1,5	—	84,0±2,0	84,0±1,9	—
Липиды	Цитохимический показатель . . . . .	2,65±0,33	1,21±0,13	1,61±0,11	<0,01	1,24±0,16	1,25±0,18	<0,01
	Положительно реагирующие клетки, % . . . . .	95—100	81,0±4,0	89,0±3,2	<0,01	82,0±3,1	83,0±2,4	<0,02
Гликоген	Цитохимический показатель . . . . .	1,98±0,05	1,98±0,03	2,02±0,40	<0,01	2,01±0,01	1,98±0,02	<0,001
	Положительно реагирующие клетки, % . . . . .	95—100	93,0±1,8	94,0±1,2	<0,01	92,0±1,7	90,0±1,4	<0,01
Осмотическая резистентность лейкоцитов	—	80,9±1,2	130,8±1,6	84,2±1,2	<0,001	137,7±1,4	98,3±1,4	<0,001

К концу курса лечения побочные явления отмечены у 12 из 242 больных (4,97%): в 1-й группе — у 2 (1,94%) и во 2-й — у 10 (7,19%).

7 больных жаловались на подташнивание, изжогу, боли в эпигастральной области, снижение аппетита после приема цитостатиков (в основном после циклофосфида). Обычно эти явления возникали на 10—12-й день приема препарата; после уменьшения дозы, назначения витамина С по 1,5 г в день они уменьшались и постепенно проходили. У 3 пациентов (в том числе у 2 из 1-й гр.) отмечено головокружение, связанное с приемом циклофосфана и 6-меркаптопурина. Это осложнение возникло на 20—22-й день лечения при одновременном приеме ИД и АС и на 9-й день при приеме только ИД. Путем снижения дозы иммунодепрессанта и (у 1 больного) кратковременной отмены препарата на 3 дня указанное побочное явление удалось ликвидировать. В дальнейшем все эти больные переносили иммунодепрессивную терапию удовлетворительно. У 1 пациента резко упал уровень гемоглобина и у 1 развилась тромбоцитопения при изолированном приеме цитостатиков. В результате отмены препаратов, назначения витаминов группы В, препаратов фосфора и железа внутри спустя 3 недели показатели периферической крови пришли к норме. Таким образом, побочные явления при иммунодепрессивной терапии носят нетяжелый, кратковременный характер и проходят с уменьшением дозы или отменой препаратов. Следует еще раз подчеркнуть, что описанное лечение проводилось у тяжелых больных, подвергавшихся до этого всем видам патогенетической терапии, включая даже глюкокортикоиды.

Отдаленные результаты прослежены у 213 больных (см. табл. 2). В целом ремиссия более года констатируется у 68,1% больных. При применении традиционной ме-

Т а б л и ц а 2

**Отдаленные результаты лечения больных хронической пневмонией и бронхиальной астмой**

Вид лечения	Всего больных	Продолжительность ремиссии					
		до 3 месяцев		от 3 месяцев до года		более года	
		число больных	%	число больных	%	число больных	%
1-я группа (ИД + АС) . . . . .	91	9	9,9	17	18,7	65	71,4
2-я группа (ИД) . . . . .	122	19	15,6	23	18,8	80	65,6
Всего . . . . .	213	28	13,1	40	18,8	145	68,1
* Контрольная группа (больные, получавшие традиционную медикаментозную терапию) . . . . .	200	51	25,5	41	20,5	108	54

дикаментозной терапии процент больных с ремиссией более года был ниже. Результаты отдаленных наблюдений дают основание считать целесообразным включение иммунодепрессантов-цитостатиков в их комбинации с анаболическими стероидами в комплексное лечение больных хронической пневмонией и бронхиальной астмой при отсутствии эффекта от обычно применяемой терапии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гури н Н. Г., В е р и г о Л. И. В сб.: Научн. труды Витебского гос. мед. ин-та. Витебск, 1971, в. 14.— 2. Лещинский Л. А. и соавт. Тез. докл. Пленума Всесоюзн. научн. об-ва терапевтов. 20—21/X 1972. Изд-во Тбилисского мед. ин-та. Тбилиси, 1972.— 3. Лещинский Л. А. и соавт. Тер. арх., 1977, 49, 11.— 4. Р я б и н и н И. Ф. Там же, 1966, 38, 11.— 5. Gerber N., Steinberg A. «Drugs», 1976, 11, 1, 14—35.

Поступила 25 мая 1978 г.