

Н.Е.Чернеховская, В.Г.Андреев, А.В.Поваляев

# ЛЕЧЕБНАЯ БРОНХОСКОПИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Учебное пособие*

*Рекомендуется Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому образованию  
вузов России в качестве учебного пособия для системы  
послевузовского профессионального образования врачей*

*2-е издание,  
исправленное и дополненное*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2011

УДК 616.233-072.1

ББК 54.12

Ч-49

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

**Авторы:** **Н.Е.Чернеховская** — д.м.н., проф. кафедры эндоскопии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»;  
**В.Г.Андреев** — д.м.н., проф., зав. кафедрой гуманитарных и социально-экономических наук Московского государственного университета технологий и управления;  
**А.В.Поваляев** — к.м.н., врач-эндоскопист филиала «Мединцентра» ГлавУпДК при МИД России.

**Рецензенты:** **Н.А.Ефименко** — член-корр. РАМН, д.м.н., проф., главный хирург МО РФ, начальник кафедры хирургии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ;  
**А.Г.Чучалин** — акад. РАМН, д.м.н., проф., директор НИИ пульмонологии.

### **Чернеховская Н.Е.**

Ч-49 Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания : Учебн. пособие / Н.Е.Чернеховская, В.Г.Андреев, А.В.Поваляев. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2011. — 144 с. : ил.  
ISBN 978-5-98322-757-6

В работе освещены современные представления о методах лечения хронических воспалительных и нагноительных заболеваний трахеобронхиального дерева и легких, туберкулеза, микозов, включающих фармакотерапию, регионарную лимфатическую иммуно- и антибиотикотерапию, интраbronхиальную озono- и NO-терапию, а также об удалении инородных тел, доброкачественных опухолей легких с помощью радиоволновой хирургии и лечении бронхиальных свищей.

Рассчитано на эндоскопистов, пульмонологов, терапевтов, хирургов.

В книге 90 рисунков, 8 таблиц. Библиография — 79 наименований.

УДК 616.233-072.1

ББК 54.12

ISBN 978-5-98322-757-6

© Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г.,

Поваляев А.В., 2008, 2011

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2011

# Оглавление

Предисловие . . . . .	4
Предисловие ко второму изданию . . . . .	5
Список сокращений . . . . .	6
<b>Глава 1. Защитные механизмы бронхолегочной системы . . . . .</b>	<b>7</b>
Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек трахеобронхиального дерева . . . . .	10
<b>Глава 2. Механизм мукоцилиарного клиренса и его нарушения при различных заболеваниях легких . . . . .</b>	<b>15</b>
Механизм мукоцилиарного клиренса . . . . .	15
Функции мукоцилиарного клиренса . . . . .	16
Сочетанные нарушения мукоцилиарного клиренса . . . . .	20
<b>Глава 3. Показания, противопоказания и осложнения лечебной бронхоскопии. Аппаратура и инструментарий . . . . .</b>	<b>22</b>
Осложнения лечебной бронхоскопии . . . . .	22
Аппаратура и инструментарий . . . . .	23
Методика бронхоскопического исследования . . . . .	25
<b>Глава 4. Способы лечения через бронхоскоп . . . . .</b>	<b>26</b>
Фармакотерапия болезней органов дыхания . . . . .	26
Санационная бронхоскопия . . . . .	30
Интрабронхиальная регионарная лимфатическая терапия . . . . .	33
Бронхоальвеолярный лаваж . . . . .	36
Реанимационные бронхоскопии . . . . .	37
Терапия лазерным излучением . . . . .	38
НО-терапия . . . . .	39
Озонотерапия . . . . .	45
Радиоволновая хирургия . . . . .	48
<b>Глава 5. Патология органов дыхания . . . . .</b>	<b>51</b>
Хронический бронхит . . . . .	51
Бронхоэктазии . . . . .	60
Бронхиальная астма . . . . .	61
Бронхиолиты . . . . .	65
Муковисцидоз . . . . .	68
Пневмония . . . . .	71
Абсцесс легкого . . . . .	79
Кисты легких . . . . .	83
Доброкачественные опухоли легких. . . . .	83
Псевдоопухоли трахеобронхиального дерева . . . . .	88
Постинтубационные изменения трахеи и бронхов . . . . .	89
Саркоидоз . . . . .	104
Туберкулез . . . . .	106
Пневмокониозы . . . . .	121
Пневмомикозы . . . . .	123
Инородные тела трахеи и бронхов . . . . .	128
Эндоскопическая окклюзия бронхов . . . . .	136
Заключение . . . . .	141
Литература . . . . .	142

## Предисловие

Патология органов дыхания, и прежде всего хронические воспалительные и нагноительные заболевания легких, занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости как в нашей стране, так и за рубежом. Возрастает количество больных повторными пневмониями и атипичными пневмониями. Все чаще они принимают затяжное течение, особенно у пожилых пациентов. Широкое распространение наркомании и алкоголизма ведет к частому абсцедированию пневмоний и абсцессам легких. Каждые 10 лет удваивается число больных хроническим бронхитом с закономерным развитием у них дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, легочной гипертензии и легочного сердца. Эти осложнения ведут к росту летальности от хронического бронхита.

Несмотря на огромные усилия по совершенствованию медикаментозной терапии и большой арсенал средств с антибактериальной и противовоспалительной направленностью, проблема лечения больных с воспалительными и нагноительными заболеваниями легких далека от разрешения. Высок процент пациентов с поливалентной лекарственной аллергией, с высеваемыми штаммами бактерий, резистентных к большинству антибактериальных препаратов. Тяжелая сопутствующая патология, особенно у пожилых больных, нередко ограничивает возможности медикаментозной терапии.

В связи с этим все более широкое распространение получает лечебная бронхоскопия, благодаря которой лекарственные препараты вводятся непосредственно в очаг воспаления. Определенные перспективы открываются в связи с внедрением в клиническую практику немедикаментозных методов лечения, таких как лазеротерапия и NO-терапия, которые можно применять вместе с санационной бронхоскопией. Целенаправленное их использование и разумное сочетание, адекватный контроль, комбинация с лекарственными препаратами позволяют оказать помощь больным с тяжелой патологией органов дыхания.

В данной книге авторы постарались осветить все возможные способы лечения через бронхоскоп различных болезней органов дыхания.

Авторский коллектив выражает благодарность ученым, работающим в различных областях медицины, с которыми осуществлялось научное и практическое сотрудничество: главному врачу клиники РМАПО А.В.Мартыненко, к.м.н., ведущему научному сотруднику РМАПО В.К.Шишло, к.м.н. Д.П.Черепянцеву, к.м.н. Б.Д.Свистунову.

Авторы будут благодарны читателям за конструктивную критику, которую учтут в своей дальнейшей работе.

## **Предисловие ко второму изданию**

С момента первого издания учебного пособия «Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания» прошло три года. Мы продолжили научные разработки, связанные с лечением различных патологий трахеобронхиального дерева и легких. За это время нами опубликованы монографии «Легочные кровотечения» и «Лазеры в эндоскопии». В связи с этим мы сочли целесообразным расширить раздел, посвященный лечению больных туберкулезом, доброкачественными и злокачественными опухолями, а также пациентов с сочетанной патологией легких и верхних отделов пищеварительного тракта.

Авторский коллектив выражает благодарность ученым, работающим в различных областях медицины, с которыми осуществлялось научное и практическое сотрудничество: главному врачу клиники РМАПО А.В.Мартыненко, к.м.н., ведущему научному сотруднику отдела оперативной хирургии и клинической лимфологии РМАПО В.К.Шишло, д.м.н., профессору, зав. отделением эндоскопии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, профессору кафедры фтизиатрии РМАПО О.В.Ловачевой, а также коллегам из издательства «МЕДпресс-информ» во главе с Р.М.Валеевым.

Авторы будут благодарны читателям за конструктивную критику, которую учтут в своей дальнейшей работе.

# Глава 1.

## Защитные механизмы бронхолегочной системы

Главной функцией легких является газообмен, осуществляемый в респираторном отделе. За сутки человек пропускает через легкие 12 л воздуха, нередко холодного и, как правило, загрязненного. Уровень проникновения различных частиц зависит от их размера. В дистальных отделах респираторного тракта оседает около 50% ингалированных частиц диаметром около 5 мкм, в том числе многие бактериальные клетки, имеющие диаметр от 0,6 до 3 мкм. Частицы меньшего диаметра легко выдыхаются.

Слизистая оболочка дыхательных путей отделяет респираторную систему человека от окружающей среды. Она подвергается постоянному воздействию разнообразных патогенных веществ, которые человек вдыхает вместе с воздухом. Основную роль в формировании местной защиты играет слизистая оболочка верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева, главные задачи которой состоят в увлажнении и согревании вдыхаемого воздуха, элиминации ингалированных частиц (в том числе бактерий) и создании иммунологического барьера.

Защита от различных вредностей, поступающих с вдыхаемым воздухом, осуществляется сложной системой согласованно функционирующих защитных механизмов, в том числе местных, локализованных в органах дыхания, и системных, функционирующих на уровне организма. В бронхолегочной системе существует множество защитных механизмов, важнейшим из которых является мукоцилиарный клиренс (МЦК).

Исследование МЦК было начато в первые десятилетия XX в., и важную роль в этом сыграли русские физиологи. В 1928 г. И.М.Круковер изучал интенсивность биения ресничек мерцательного эпителия верхних дыхательных путей при воздействии на них различных химических веществ, лекарственных препаратов и боевых отравляющих веществ. В 1940 г. с появлением электронного микроскопа Hall, Yakus и Brown впервые описали структуру ресничек, а в 1965 г. P.Satir и соавт. открыли молекулярную структуру белковых связей между филаментами, что позволило раскрыть тончайшие детали механизма функционирования ресничек.

Важную функцию очищения дыхательных путей от ингалированных частиц выполняет мукоцилиарная транспортная система. Она представлена клетками мерцательного эпителия, покрывающего слизистую оболочку дыхательных путей начиная от задних отделов нижней носовой раковины до респираторных бронхиол бронхиальным секретом, а также бокаловидными клетками и перилициарной жидкостью, заполняющей пространство между ресничками. Процесс передвижения слизи в дыхательных путях, а вместе с ней и продуктов обмена, инородных частиц, а также патогенных микроорганизмов, возникающий посредством синхронно-поступательного движения ресничек, называется мукоцилиарным транспортом.

Установлено, что трахеобронхиальный секрет является результатом деятельности бокаловидных клеток, желез бронхов и трахеи и клеток Клара. Кроме того, в состав секрета входят сурфактант альвеол, составные части плазмы крови, попадающие туда путем экссудации и транссудации, секретлируемые местно белки, а также продукты дегенерации и распада собственных тканей.

При центрифугировании трахеобронхиального секрета получено три фазы. Поверхностная фаза представлена в основном сурфактантом. Водянистая фаза содержит слюну,

загрязняющую трахеобронхиальный секрет, и многочисленные компоненты, близкие к протеинам и гликопротеинам сыворотки крови (иммуноглобулины, гаптоглобулин, альфа-1-антитрипсин и др.). Кроме того, в водянистой фазе секрета обнаружены лактоферрин, трансферрин и кининоген. Третья, не растворимая в воде, фибриллярная фаза состоит в основном из муцинов, гликопротеинов с высокой молекулярной массой, волокон дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Среди протеаз бронхиального секрета наиболее часто встречаются коллагеназа, эластаза и химотрипсин – ферменты, содержащиеся в нейтрофильных гранулоцитах. Имеющиеся в секрете муцины являются гликопротеинами с низким содержанием аминокислот (10–20%) и высоким содержанием углеводов.

В 1984 г. А.М. Lucas и L.C. Douglas разработали концепцию, в соответствии с которой бронхиальный секрет по физико-химической структуре представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: растворимой, жидкой – золя, в котором совершают движение реснички мерцательного эпителия, и нерастворимой, вязкоэластичной – геля, которого касаются только верхушки ресничек.

Соотношение двух фаз – геля и золя – определяется активностью серозных и слизистых желез. Преобладающая активность серозных желез у больных с бронхореей приводит к образованию большого количества секрета с низким содержанием гликопротеинов. В противоположность этому гиперплазия слизиобразующих клеток с возрастанием их функциональной активности, наблюдаемая при хроническом бронхите, бронхиальной астме и т.д., способствует повышению содержания гликопротеинов, увеличению фракции геля и соответственно повышению вязкоэластических свойств бронхиального содержимого.

Толщина слоя секрета на разных уровнях дыхательной трубки различна. В среднем она составляет 5–7 мкм. Слой слизи такой толщины может удерживать на своей поверхности и транспортировать частицы массой 12 мг. Под действием ресничек ингалированная частица вместе со слизистым покрытием может проходить за 1 с путь, равный лишь 10 клеткам слизистой оболочки. Таким образом, время возможного контакта микроорганизма с каждой эпителиальной клеткой не превышает 0,1 с, что существенно затрудняет инвазию микроорганизмов в эпителий.

Клеточные механизмы неспецифической защиты бронхов и легких представлены альвеолярными макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, которые являются типичными фагоцитами. Их основная функция заключается в распознавании, захвате и элиминации чужеродных частиц, прошедших через защитные барьеры верхних дыхательных путей и проксимальных отделов бронхов.

Альвеолярные макрофаги передвигаются вместе с поглощенными частицами как вследствие мукоцилиарного клиренса, так и путем миграции с альвеолярной поверхности в межтканевую ткань и в дальнейшем (частично) по путям оттока лимфы. Контакт с лимфоидной тканью крайне важен для последующего формирования иммунного ответа.

Следующая важнейшая функция альвеолярных макрофагов – кооперативная. Эта функция связана прежде всего с их участием в афферентной и эфферентной частях иммунного ответа и с обеспечением адекватной реакции в «трехклеточной» системе (макрофаг, Т- и В-лимфоциты). Активное взаимодействие с антигенами (адсорбция на мембране, поглощение и переработка, последующее их «представление» лимфоцитам со сложным взаимодействием с Т- и В-клетками) – главнейшая функция макрофагов на афферентной стадии иммунного ответа. В эфферентной части иммунного ответа макрофаги выступают как клетки-эффекторы клеточного иммунитета, находящиеся под контролем Т-лимфоцитов, действующих через лимфокинины, активные в отношении макрофагов. В то же время имеются данные о неспецифической стимуляции антителогенеза В-лимфоцитами со стороны активированных макрофагов.

Важным компонентом кооперативной функции альвеолярных макрофагов является способность к выделению факторов, привлекающих фагоциты других классов – нейтрофилы и эозинофилы. Фактор хемотаксиса нейтрофилов, выделяемый альвеолярными макрофагами, представляет собой окисленный липид, связанный с белками. Его уровень является

важным критерием активации макрофагов, степени воспаления и повреждения легочной ткани в случае избыточной активности нейтрофилов при так называемом респираторном дистресс-синдроме взрослых.

Таким образом, альвеолярные макрофаги, сочетая защитную, метаболическую и кооперативную функции, обеспечивают автономную деятельность легкого как органа.

Если у здоровых лиц фагоцитирующие клетки представлены в лаважной жидкости в основном альвеолярными макрофагами, то нейтрофилы привлекаются в легкое лишь в случае воспалительной реакции, для которой характерны гипоксия и ацидоз. Они имеют мощные бактерицидные системы (миелопероксидаза, лизоцим, лактоферрин и неферментные катионные белки). Супероксидгениерирующие системы в сочетании с миелопероксидазой особенно важны для разрушения микробных капсул, насыщенных липидными компонентами, так как за счет окисления они обеспечивают повышение гидрофильности субстрата и доступность для протеазных систем.

Однако в этой вооруженности свободными радикалами таится потенциальная опасность для легочной ткани при выходе процесса нейтрофильного фагоцитоза из-под контроля. Примером является повреждение легких при респираторном дистресс-синдроме взрослых («шоковое легкое»), обусловленном прогрессирующим диффузным отеком респираторной части легкого. По наиболее распространенному мнению, в этом выражается повреждающее действие нейтрофилов, агрегированных в капиллярах малого круга. Это происходит из-за значительного нарастания уровня фактора хемотаксиса нейтрофилов в связи с активацией системы комплемента. Это может вызываться различными причинами: эндотоксинами бактерий, иммунологическим конфликтом, экстракорпоральным кровообращением, гемотрансфузионными осложнениями и т.д.

Долгое время эозинофилы связывали лишь с противопаразитарным или аллергическим ответом. Однако в последние годы с появлением методов иммунохимического анализа получены данные об участии эозинофилов в острых воспалительных инфекционных и неинфекционных процессах. Повреждающее действие эозинофилов связывают со способностью к активной генерации супероксидных радикалов и высоким содержанием лизофосфолипазы, которая, кристаллизуясь, превращается в кристаллы Шарко–Лейдена, обнаруживаемые при гиперэозинофильных легочных реакциях.

В гранулах эозинофилов содержится пероксидаза, сходная с миелопероксидазой нейтрофилов. Этот фермент обладает значительной токсичностью по отношению к кандидам. Максимальная эозинофильная реакция возникает в случаях хронических персистирующих инфекций или в экспериментальных моделях с искусственно вызванной иммунной супрессией, т.е. в ситуациях неадекватного иммунного ответа.

Контакт поверхности бронхов, бронхиол и альвеол с атмосферным воздухом определяет необходимость реакции по типу «быстрого реагирования», которая в зависимости от изменившихся потребностей внутренней среды или особенностей вдыхаемого воздуха могла бы оперативно изменять состояние барьерных тканей. Ведущими клеточными представителями системы «быстрого реагирования» являются лаброциты (тучные клетки). В легком лаброциты расположены вблизи возможных мест проникновения потенциально вредных для организма веществ (в подслизистом слое, межклеточных пространствах эпителиальной выстилки, на поверхности слизистой оболочки и в просвете бронхов). Их количество нарастает по мере уменьшения калибра бронхов. Общая концентрация тучных клеток в дыхательных путях велика: от 1 до 7 млн на 1 г ткани. Их отличительной функционально-морфологической особенностью является наличие большого количества внутриклеточных гранул, содержащих биологически активные вещества. Эти клетки называют «часовыми на страже» легкого, по сигналу и под управлением которых в случае необходимости развивается местная защитная реакция.

В цитоплазме клетки синтезируется медиатор биологически активных веществ гистамин — наиболее изученное вещество в отношении его биологического действия на бронхолегочный аппарат, которое проявляется увеличением тонуса бронхов и уменьшением бронхиальной проходимости при сокращении гладких мышц. Обструкция усугубляется отеком



слизистой оболочки в связи с повышением проницаемости эндотелия сосудов, усилением трансудации белков плазмы и миграции клеток из сосудов в ткани стенки бронхов.

## **Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек трахеобронхиального дерева**

Лимфатическая система является неотъемлемой частью единой сосудистой системы, активно участвует в поддержании внутреннего гомеостаза организма и в сложном процессе микроциркуляции.

Лимфатическая система представляет собой сосудистую сеть, образованную лимфатическими сосудами и капиллярами с большим количеством лимфоидной ткани. Началом лимфатической системы являются лимфатические капилляры в межальвеолярных промежутках. Из внутриорганных сетей формируются отводящие лимфатические коллекторы, которые сопровождают бронхи и идут к воротам легкого (рис. 1).

Стенки капилляров представлены одним слоем эндотелиальных клеток, скрепленных соединительнотканым каркасом в основном веществе. Морфофункциональной единицей лимфатического сосуда считается лимфангион — сегмент лимфатического сосуда, ограниченный клапанами. Лимфангион способен к спонтанному автономному сокращению, благодаря чему лимфа передвигается в центростремительном направлении.

В лимфангион целесообразно включить:

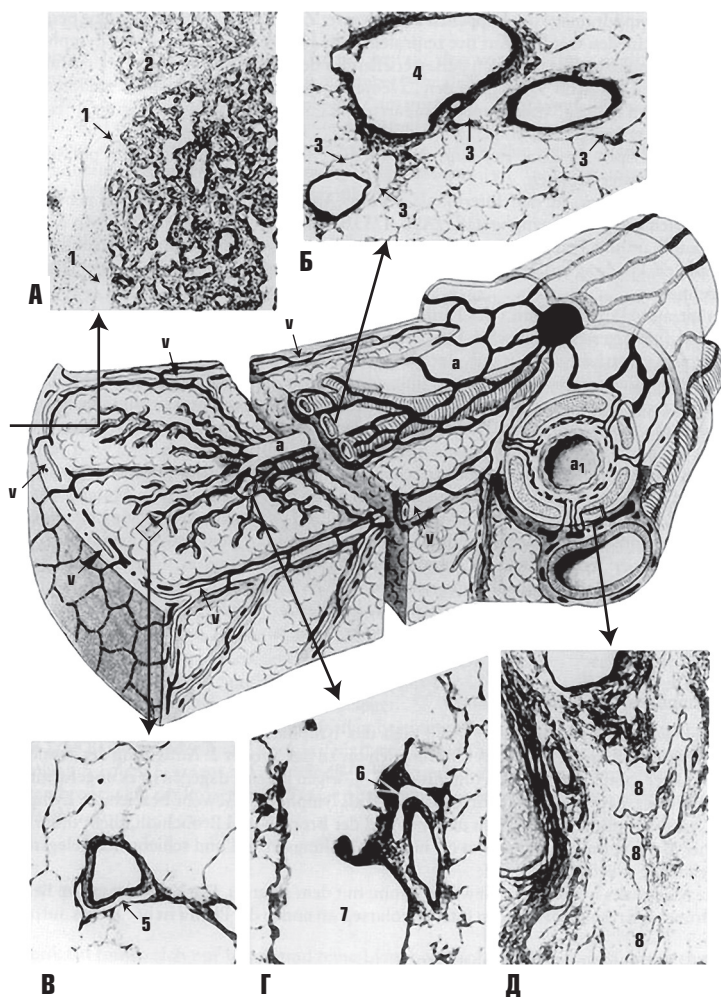
- афферентный (приводящий) лимфатический сосуд;
- лимфатический узел;
- эфферентный (отводящий) лимфатический сосуд.

В стенке коллекторных лимфатических сосудов можно выделить три оболочки: внутреннюю, среднюю и наружную, хотя между ними нет строгой границы. Внутренняя оболочка сосуда состоит из эндотелия, субэндотелиального слоя, эластических и коллагеновых волокон. Средняя оболочка сформирована из миоцитов, небольшого количества эластических и пучков коллагеновых волокон. Наружная оболочка стенки лимфатического сосуда представлена эластическими и коллагеновыми волокнами.

Коллекторные лимфатические сосуды имеют по своему ходу клапаны, которые препятствуют обратному току лимфы. На коррозионных препаратах клапаны выглядят как V-образные более или менее симметричные щели в стенках. Однако встречаются и полулунные клапаны. При изучении импрегнированных и нативных препаратов коллекторных лимфатических сосудов выявлено, что структура клапанов представляет собой воронку, подвешенную с двух сторон к стенке сосуда. На нативных препаратах отмечается гладкий рельеф сосудов.

Лимфатические узлы как часть лимфатической системы имеют огромное функциональное значение для организма.

Согласно современным научным данным, выделяют центральные лимфоэпителиальные органы — костный мозг и тимус, в которых из стволовых клеток образуются лимфоциты, и периферические органы иммунной системы, которые непосредственно участвуют в иммунных реакциях организма (Сапин М.Р., 1996). Образовавшиеся в костном мозге и тимусе лимфоциты мигрируют с кровью в периферические органы иммунной системы. К периферическим органам относятся миндалины глоточного лимфоидного кольца, многочисленные лимфоидные узелки, расположенные в слизистой оболочке всех внутренних органов, лимфоидные (пейеровы) бляшки в стенках тонкой кишки, аппендикс, многочисленные лимфатические узлы, селезенка и лимфоциты, активно перемещающиеся в органах и тканях в поисках чужеродных веществ. Каждый из периферических органов иммунной системы занимает определенное место в организме. Эти органы располагаются или на путях возможного внедрения в организм чужеродных веществ (слизистые оболочки органов пищеварения, дыхания, мочевыделительной и половой систем), или на путях их следования в организме (лимфатические узлы, селезенка). Объединяют все эти органы особенности строения и общность функции. Все органы иммунной системы образованы



**Рис. 1.** Внутрилегочные лимфатические сосуды (схема). Лимфатические сосуды и лимфатические узлы (черные): *a* – бронхи; *v* – вены; *a<sub>1</sub>* – поперечный срез бронха. Интрамуральный лимфатический сосуд лежит между мышечной и фиброзно-хрящевой пластинками. *A* – субплевральный (1) и внутридолевой (2) лимфатические сосуды; *B* – периаартериальный лимфатический сосуд (3) в толще бронхиолы (4); *V* – периаартериальный лимфатический капилляр (5) окружает альвеолу; *G* – периаартериальный лимфатический капилляр (6) около альвеолярной бронхиолы (7); *D* – лимфатический капилляр (8) в перибронхиальной соединительной ткани, хряще стенки бронха.

из лимфоидной ткани (ретикулярной стромы и клеток лимфоидного ряда) и участвуют в иммунных (защитных) реакциях организма.

Лимфоидная ткань в периферических органах может иметь различную организацию, которая зависит от присутствия в этих органах или на их поверхности чужеродных веществ (антигенов). Там, где нет постоянного и длительного воздействия антигенов, лимфоциты располагаются разрозненно, на некотором расстоянии друг от друга и не образуют плотных клеточных скоплений – лимфоидных узелков. Иногда наряду с разрозненными лимфоцитами встречаются не очень большие их скопления, группы клеток, которые называют пред-узелками. Такое рассеянное в слизистых оболочках положение лимфоцитов получило название диффузной лимфоидной ткани. Она присутствует в слизистых оболочках практически

всех внутренних органов. Имеется диффузная лимфоидная ткань и в органах иммунной системы, где клетки лимфоидного ряда располагаются более густо, близко друг к другу.

При наличии антигенов в организме, при частом их соприкосновении с поверхностью слизистой оболочки лимфоциты собираются в более или менее плотные скопления, получившие название лимфоидных узелков, диаметром до 0,5–1 мм. Такие образования лимфоидной ткани называют также лимфоидными узелками без центров размножения. В этих узелках не происходит размножения (деления) лимфоцитов. Однако появление лимфоидных узелков свидетельствует о наличии антигенной угрозы. Это нормальная реакция иммунной системы на возможную опасность. Наличие скоплений клеток лимфоидного ряда не патология, а нормальное состояние организма, обеспечивающего свою защиту от чужеродных веществ. Такие лимфоидные узелки без центров размножения присутствуют в слизистой оболочке пищевода, дыхательных путей (гортани, трахеи, крупных бронхов), стенки которых периодически соприкасаются с антигенами — пищевыми, пылевыми.

Если же имеет место постоянное и сильное воздействие антигенов, требующее участия в защитных (иммунных) процессах все новых и новых лимфоцитов, то в лимфоидных узелках образуются центры размножения. Такие узелки называют лимфоидными узелками с центрами размножения (герминативными центрами), со светлыми центрами, поскольку в этих центрах клетки расположены рыхло и на микропрепаратах выглядят более светлыми, чем окружающая (периферическая, мантийная) зона лимфоидного узелка. Центры размножения в лимфоидных узелках являются местами образования лимфоцитов, потребность в которых в местах постоянного антигенного вторжения велика. Лимфоидные узелки с центрами размножения в большом количестве имеются в миндалинах, слизистой оболочке желудка, тонкой и толстой кишки, аппендиксе, лимфатических узлах и селезенке. Эти органы постоянно и длительное время соприкасаются с антигенами внешней среды или с лимфой, кровью. Лимфа, фильтрующаяся через лимфатические узлы, содержит различные продукты обмена веществ, которые из-за своей величины не могут пройти в кровь через стенки кровеносных капилляров (частицы погибших клеток). В крови присутствуют изнашивающиеся и погибающие клетки крови, которые живут от нескольких недель (лейкоциты) до нескольких месяцев (эритроциты). Также клетки распознаются и извлекаются из крови в селезенке.

Несмотря на то что анатомическое строение органов, входящих в иммунную систему, известно давно, функции многих из них или не были понятными, или понимались неправильно. В качестве примера можно привести тимус, который совсем недавно называли вилочковой железой и относили к железам внутренней секреции. Действительно, эпителиальные клетки тимуса (эпителиоретикулоциты) вырабатывают биологически активные вещества, оказывающие влияние на образование и функции Т-лимфоцитов. Долгое время ошибочно считали, что тимус влияет на рост и половое созревание. Основанием для этого служило максимальное развитие этого органа именно у детей, подростков. В дальнейшем тимус, как и другие органы иммунной системы, быстро подвергается обратному развитию (возрастная инволюция), на его месте образуется жировая ткань, в которой в виде небольших долек располагается сохранившаяся часть тимуса.

Сегодня тимус считается одним из центральных органов иммунной системы, в котором из стволовых клеток костного мозга образуются Т-лимфоциты (тимусзависимые), участвующие преимущественно в реакциях клеточного иммунитета. К этой популяции относятся также Т-лимфоциты-киллеры, функцией которых является уничтожение чужеродных клеток, в частности клеток-мутантов.

Другим центральным органом иммунной системы является красный костный мозг, из стволовых клеток которого образуются В-лимфоциты (бурсозависимые), участвующие преимущественно в гуморальном иммунитете. В-лимфоциты и образующиеся в них плазматические клетки синтезируют и выделяют биологически активные вещества (иммуноглобулины), поступающие в тканевую жидкость, кровь, секреты внутренних желез, и нейтрализуют оказавшиеся в них антигены.

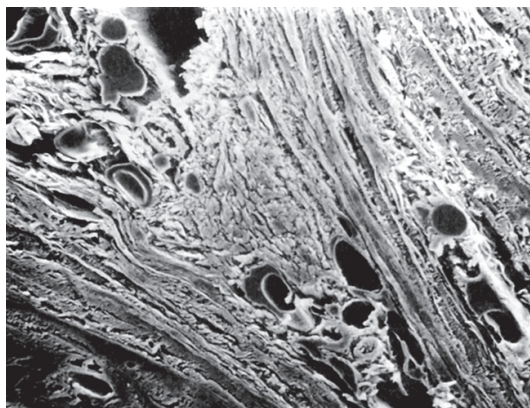
Своеобразие распределения лимфоидной ткани легкого объясняется тем, что в верхних отделах дыхательного тракта защита в большей степени обеспечивается неспецифическими механизмами: воздушным фильтром, слизистым покровом, деятельностью ресничек, активностью энзимов и других составных частей бронхиального секрета. В нижних отделах эти механизмы менее выражены, возможность контакта поверхности дыхательного дерева с антигенными субстанциями увеличивается, чем объясняется обилие лимфоидной ткани в мелких воздухоносных путях.

В зависимости от особенностей антигена и функциональной активности местных защитных систем иммунная реакция может осуществляться на тканевом уровне – в лимфоэпителиальных структурах слизистой оболочки бронхов, на органном – в регионарных трахеобронхиальных и прикорневых лимфатических узлах, а также на системном – в лимфоидных органах общей системы иммунитета.

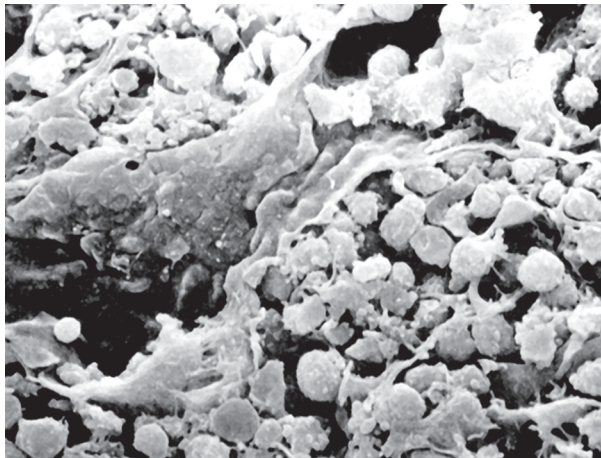
Наиболее значительные и структурно оформленные скопления лимфоидной ткани в слизистых оболочках получили название лимфоэпителиальных органов (ЛЭО) (рис. 2). В совокупности ЛЭО глотки, располагаясь на пересечении воздухоносных и пищеводных путей, обеспечивают функцию «сторожевого поста», первым реагирующего на очередное антигенное раздражение (инфекцию) включением механизмов иммунной защиты (Хмельницкая Н.М., 1990). Последние вместе с неспецифическими защитными факторами слизистой оболочки (мукоцилиарный транспорт, продукция лизоцима, лактоферрина, интерферона и др.) выполняют барьерную функцию слизистых оболочек, более известную в отечественной литературе под названием «местный иммунитет». Местный иммунитет отражает общую иммунологическую реактивность на уровне слизистых оболочек и проявляется местной продукцией антител, в том числе секреторных IgA и IgM, что составляет прерогативу слизистых покровов.

Наряду с ЛЭО на протяжении слизистых оболочек имеется диффузная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, которые концентрируются под покровным эпителием и вокруг слизисто-серозных желез (см. рис. 3). Такое расположение иммунопродуцентов не является случайным, а отражает реактивные позиции лимфоидной ткани в слизистых оболочках, в частности продукцию секреторных антител. По современным данным, В-лимфоциты, заселяющие слизистые оболочки, рождаются в ЛЭО и в качестве «обученных» клеток-бластов, или клеток памяти, через гемоциркуляцию приходят «на свое место», где при повторной встрече с соответствующим антигеном окончательно дифференцируются в плазматические клетки.

Несмотря на значительные успехи иммуноморфологических исследований, достигнутые с помощью моноклональных антител в изучении морфофункциональной организации



**Рис. 2.** Собственная пластинка слизистой оболочки сегментарного бронха. В центральной зоне – скопление клеток БАЛТ. СЭМ нативных препаратов,  $\times 220$ .



**Рис. 3.** Клетки лимфоидной ткани в составе собственной пластинки слизистой оболочки сегментарного бронха. СЭМ нативных препаратов,  $\times 420$ .

иммунной системы, в целом ЛЭО остаются недостаточно изученными как в структурном, так и в функциональном отношении и являются в настоящее время главным объектом исследования. Ряд морфологических и функциональных особенностей отличает ЛЭО от других периферических органов иммунной системы. Как и лимфатические узлы, они состоят из оформленной в фолликулы и диффузной лимфоидной ткани, снабженной большим количеством специализированных посткапиллярных венул с высоким эндотелием, через которые в ткань органа поступают лимфоциты из циркулирующей крови. Однако в отличие от лимфатических узлов ЛЭО не имеют замкнутой капсулы и сквозного тока лимфы, а снабжены только сетью лимфатических сосудов, собирающих лимфу и отводящих ее вместе с очередной генерацией лимфоцитов в регионарные лимфатические коллекторы и далее по системе правого и левого лимфатических стволов (для ЛЭО глоточного кольца) в общий кровоток. Главным же отличием ЛЭО от лимфатических узлов является то, что составляющая их лимфоидная ткань включена в структуру собственной пластинки слизистой оболочки и теснейшим образом связана с покровным эпителием, клетки которого составляют часть микроокружения лимфоцитов и с которым лимфоциты вступают в своеобразные отношения, структурно оформленные в феномене ретикуляции эпителия.

# Глава 2.

## Механизм мукоцилиарного клиренса и его нарушения при различных заболеваниях легких

### **Механизм мукоцилиарного клиренса**

На мукоцилиарный клиренс влияет несколько механизмов: активность реснитчатого аппарата клеток, функция секреторных клеток и подслизистых желез, секреция хлора и ионный транспорт в эпителиальных клетках, что регулирует поступление жидкости из клеток в околореснитчатое пространство, трахеобронхиальный транспорт.

Функция реснитчатого аппарата клеток находится под двойным контролем: прямой нейрогуморальный контроль частоты колебаний ресничек, который осуществляется за счет бета-адренергического механизма, реализуемого через цАМФ аксоном ресничек, и опосредованный контроль, основанный на чувствительности реснитчатых клеток к механическим раздражителям, что вызывает повышение концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и тем самым увеличивает содержание ионов  $Ca^{2+}$  в аксонах ресничек.

Образование бронхиального секрета является управляемым процессом, в регуляции которого участвуют вегетативная нервная система, нехолинергические неадренергические сенсорные нервы, а также тесно взаимосвязанные в своих эффектах многие системы гуморальной регуляции. Подслизистые железы трахеи и бронхов содержат слизистые и серозные клетки и оплетены окончаниями симпатических и парасимпатических нервов. Холинергическая стимуляция увеличивает секрецию клетками обоих типов, не влияя на вязкоэластические свойства бронхиального секрета. Напротив, симпатическая стимуляция значительно влияет не только на объем, но и на реологические характеристики бронхиального секрета. Раздражение альфа-адренергических рецепторов вызывает профузную секрецию жидкости с низким содержанием белка и муцинов и, соответственно, с низкой вязкостью. При этом происходит истощение серозных клеток подслизистых желез. При бета-адренергической стимуляции выделяется скудный густой секрет с высоким содержанием белка и сульфатов и происходит истощение слизистых клеток.

Стимулирующее влияние на секрецию подслизистых желез оказывают также нехолинергические неадренергические сенсорные нервы, из окончаний которых высвобождается вещество P, относящееся к классу тахикининов (нейропептидов). К этому же классу соединений относится вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), высвобождаемый парасимпатическими нервами и находящийся в сложных отношениях взаимного физиологического контроля с ацетилхолином.

Все эти варианты нервной регуляции секреторной активности подслизистых бронхиальных желез несут рефлекторный характер и тесно взаимосвязаны с функциональным состоянием нервной системы в норме и при патологии.

Важным механизмом регуляции секреции является секреторная активность самого бронхиального эпителия, способного синтезировать простагландины E,  $P_{2a}$ , лейкотриены, а также железистый калликреин, под влиянием которого в тканях генерируются активные кинины. Кроме того, существенную роль в высвобождении биологически активных веществ в бронхолегочном пространстве играют присутствующие в нем активированные свободные клетки (полиморфно-ядерные лейкоциты, тучные клетки, альвеолярные макрофаги).

Среди систем метаболической регуляции бронхиальной секреции ведущая роль, по-видимому, принадлежит простагландинам, а также еще более мощным индукторам бронхиальной секреции — сульфидопептидным лейкотриенам, которые высвобождаются преимущественно при агрессивных воздействиях как в бронхиальном эпителии, так и в подвижных клеточных элементах. Помимо прямого действия на подслизистые железы и бокаловидные клетки лейкотриены интенсифицируют биосинтез провоспалительных простагландинов, в результате чего процесс бронхиальной гиперсекреции приобретает лавинообразный характер. В условиях патологии стимулирующее действие на уровень бронхиальной секреции оказывают также активные кинины, образующиеся в стенках и просветах бронхов под влиянием железистого калликрейна. Механизм действия кининов реализуется через активацию ферментов, участвующих в образовании муцинов (гликозилтрансфераз, галактозилтрансферазы).

Большая роль в регуляции МЦК принадлежит пуринергической системе, которая недавно называлась неадренергической и нехолинергической. Пуринергические рецепторы разделяются на два класса:  $P_1$  и  $P_2$ .  $P_2$ -рецепторы, в свою очередь, делятся на  $P_{2X}$  (рецепторы ионных каналов) и  $P_{2Y}$  (рецепторы, связанные с G-протеином). Эти рецепторы расположены на апикальных поверхностях эпителиальных клеток дыхательных путей и являются одними из главных координаторов МЦК. С  $P_{2Y}$ -рецепторами связывается уридинтрифосфат, который стимулирует трансэпителиальный транспорт хлоридов и воды. Уридинтрифосфат стимулирует секрецию бокаловидных клеток, активирует высвобождение сурфактанта из альвеолоцитов II типа и увеличивает частоту биения ресничек. Таким образом, активность  $P_{2Y}$ -рецепторов обеспечивает нормальное функционирование всех основных звеньев МЦК.

Транспорт жидкости через эпителиальный пласт определяется активностью секреции  $Cl^-$  и ионного транспорта в эпителиальные клетки. От этого зависит состав слизи в гранулах бокаловидных клеток и подслизистых желез. Дефект секреции  $Cl^-$  и ионного транспорта влечет за собой повышение вязкости слизи, что резко выражено при некоторых видах легочной патологии (муковисцидоз). Степень эластичности слизи и скорость ее перемещения зависят от концентрации ионов  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ .

Интенсивность и характер бронхиальной секреции тесно связаны с морфологическими изменениями секреторного аппарата бронхиального эпителия. Гиперсекреция обычно сочетается с гиперплазией бокаловидных клеток. Атрофия бронхиального эпителия сопровождается снижением его секреторной способности и нарушением локальной защиты. Следует различать защитную гиперсекрецию, способствующую очищению легких, и избыточную, которая снижает проходимость бронхов и нарушает вентиляционную функцию легких.

Таким образом, функционирование МЦК определяется очень широким спектром нервных, гуморальных, морфологических и внутриклеточных регуляторных факторов.

В легких присутствует дополнительный механизм выведения слизи, а именно кашлевой клиренс. Кашлевой клиренс не зависит от движения ресничек, но его эффективность тесно связана с жидкостью, выстилающей поверхность дыхательных путей, высотой ее слоя, объемом и вязкостью. Чем больше высота слоя и объем жидкостной выстилки, тем эффективнее кашлевой клиренс, и, наоборот, увеличение вязкости снижает эффективность кашлевого клиренса. Для кашлевого клиренса важное значение имеет перилициарная жидкость, так как ее смазывающие свойства облегчают движение слизи по поверхности дыхательных путей при кашле. При отсутствии перилициарной жидкости усиливаются адгезивные взаимодействия между муцинами жидкостного слоя и муцинами, находящимися на поверхности клеток, что значительно снижает эффективность кашлевого клиренса.

## **Функции мукоцилиарного клиренса**

Проведенные исследования выявили сложные взаимодействия между ресничками, подвижными муцинами слоя слизи и перилициарной жидкостью. Оказалось, что слой слизи и перилициарная жидкость движутся за счет активности ресничек в одном направлении

вдоль поверхности дыхательных путей, от мелких дыхательных путей к проксимальному отделу и гортани. Это основной механизм очищения дыхательных путей. Частицы, депонированные на поверхности слизистого слоя, быстро перемешиваются со слизью. Это свойство слизи, так называемый захват, представляет еще один механизм, обеспечивающий выведение из дыхательных путей практически любых частиц. Наряду с этим в периферической жидкости растворяются гидрофильные вредные вещества, которые также выводятся из легких.

Движение жидкости, выстилающей поверхность дыхательных путей, происходит в два этапа. Сначала удар ресничек в нижнем слое слизи вызывает движение слизистого слоя по поверхности дыхательных путей. Затем в результате трения слизистого слоя и жидкости, выстилающей поверхность дыхательных путей, этот нижележащий слой смещается со скоростью, аналогичной скорости вышележащего слоя слизи (вид «вторичного» транспорта). Эти данные согласуются с фактом, что реснички у млекопитающих слишком короткие, и во время подготовительного удара они недостаточно плотно прилегают к поверхности клеток для того, чтобы непосредственно вызывать движение периферической жидкости.

Удаление микроорганизмов с помощью МЦК из периферических отделов дыхательных путей занимает до 6 ч. Поскольку число бактерий при наличии оптимальных условий удваивается каждые 20 минут, в течение этого 6-часового периода клиренса количество бактерий на поверхности дыхательных путей может возрасти в значительной степени. Жидкость, выстилающая поверхность дыхательных путей, содержит антимикробные факторы, которые подавляют рост бактерий в процессе клиренса. К таким эндогенным антимикробным факторам относятся лизоцим, лактоферрин, интерферон, пирогены, неспецифические ингибиторы, протеолитическая и антипротеолитическая системы легких и др.

Лизоцим секретируется сегментоядерными нейтрофилами, альвеолярными макрофагами и серозными клетками бронхиальных желез. Противобактериальное действие лизоцима связано с его способностью расщеплять гликозаминогликаны клеточной оболочки микробов, после чего клетка приобретает форму шара и становится нежизнеспособной. Наиболее чувствительны к лизоциму грамположительные бактерии.

В результате действия лизоцима на мукополисахариды бактерий образуются гликопептиды, которые стимулируют митотическую активность лимфоцитов, продукцию антител и защитные реакции гиперчувствительности замедленного типа. Кроме того, лизоцим оказывает выраженное муколитическое действие. При хроническом бронхите концентрация лизоцима в бронхиальном секрете в четыре раза ниже нормы.

Лактоферрин также секретируется клетками серозных желез слизистой оболочки бронхов. Его бактерицидное действие обусловлено способностью связывать железо, необходимое для жизнедеятельности бактерий. Недостаток лактоферрина предрасполагает к развитию хронического воспалительного процесса в бронхах.

Интерферон — один из важнейших факторов неспецифической защиты органов дыхания от воздействия вирусов. Основными продуцентами интерферона являются макрофаги и лимфоциты. Интерферон действует практически на все вирусы — возбудители респираторных инфекций. Противовирусное действие интерферона связано с его способностью ограничивать размножение вирусов.

В паренхиме легких обнаружена очень важная категория клеток — естественные киллеры (НК-клетки), которым принадлежит ведущая роль в защите организма от вирусов. Другая эффективная система защиты — антителозависимые киллеры (АТ-киллеры, или К-клетки). Функция НК-клеток и АТ-киллеров регулируется интерфероном.

В последние годы было обращено внимание на высокое содержание в бронхиальном секрете аскорбиновой кислоты. Вероятно, аскорбиновая кислота присутствует в сурфактанте и трахеобронхиальном секрете, выполняя роль антиоксиданта, защищает альвеолы и бронхи от агрессивных воздействий находящихся в воздухе оксидантов: озона, атмосферного кислорода и ряда вредных примесей.

Трахеобронхиальный секрет и особенно гнойная мокрота содержат много протеолитических ферментов (протеаз) бактериального, лейкоцитарного и макрофагального



происхождения. Одним из главных источников протеаз являются гранулоциты, из которых выделены эластаза, коллагеназа и химотрипсиноподобный фермент. Альвеолярные макрофаги содержат эластазу, коллагеназу и большое количество кислых катепсинов. Протеолитические ферменты играют защитную роль, расщепляя макромолекулярные белковые комплексы, улучшая реологические свойства трахеобронхиального секрета, способствуя выделению секрета из бронхов, оказывая антимикробное действие. Вместе с тем при чрезмерной протеолитической активности содержимого бронхов могут повреждаться их слизистая оболочка, соединительнотканые компоненты и нарушаться цилиарная функция эпителия дыхательных путей.

Функцию защиты от чрезмерной протеолитической активности выполняют ингибиторы протеаз, главными из которых являются на уровне альвеол альфа-1-антитрипсин, а в бронхах и верхних дыхательных путях — низкомолекулярный кислотостабильный ингибитор, синтезируемый местно слизистой оболочкой бронхов. Преобладающая часть этих ингибиторов снижает протеолитическую активность трипсина, химотрипсина и экстрактов из гранулоцитов. Ингибиторы протеаз найдены в реснитчатом эпителии трахеи и слизистых железах трахеи и бронхов.

Кроме того, в жидкости также присутствуют пептиды, обладающие антимикробной активностью, — дефензины, но в крайне малых количествах. Эти антимикробные факторы подавляют бактериальный рост на короткое время (от 2 до 6 ч), но обычно этого времени достаточно для удаления ингалированных бактерий из дыхательных путей за счет транспорта слизи. Тем не менее часть бактерий устойчива к действию этих противомикробных факторов. При замедлении транспорта слизи и увеличении времени выведения бактерий из дыхательных путей эти антимикробные факторы не смогут подавлять рост бактерий в течение необходимого времени.

На мукоцилиарный клиренс влияют такие поллютанты, как диоксид серы, серная кислота, диоксид азота и озон.

Влияние курения на МЦК подвержено индивидуальным вариациям. Курение табака приводит к изменениям ресничек, что может снижать МЦК. Эти изменения ресничек не зависят от природы хронической гиперпродукции слизи. Даже после длительного периода отказа от курения ультраструктурные изменения ресничек остаются необратимыми, и респираторные симптомы сохраняются.

Нарушение работы МЦК происходит при любом дефекте реснитчатого аппарата, что приводит к нарушениям нормальной физической, химической и биологической защиты дыхательных путей. Поскольку МЦК — это функция эпителия дыхательных путей, то практически любая бронхолегочная патология вызывает дисфункцию МЦК. Результаты эпидемиологических исследований показали, что при хроническом бронхите нарушение продукции слизи в значительной степени связано с уровнем заболеваемости и даже летальности.

Характер изменения МЦК зависит от длительности заболевания. Так, в начале заболевания слизистая оболочка бронхов реагирует на патогенное воздействие развитием местного воспаления, сопровождаемого повышением активности серозных подслизистых желез. В результате увеличивается продукция жидкого бронхиального секрета с низкой вязкостью и повышенной текучестью. По мере прогрессирования патологического процесса происходит перестройка слизистой оболочки трахеобронхиального дерева: увеличивается число бокаловидных клеток, в том числе за счет трансформации клеток Клара, повышается активность слизеобразующих клеток, в результате чего возрастает вязкость мокроты. При бактериальной инфекции такой секрет быстро трансформируется из слизистого в слизисто-гнойный и далее в гнойный с высоким содержанием нейтральных муцинов в секрете, из-за которых наблюдается дальнейшее повышение его вязкости. Активность протеолитических ферментов лейкоцитов и бактериальных агентов усиливает адгезию секрета к слизистой оболочке трахеобронхиального дерева. Повышенная вязкость и адгезия затрудняют движение ресничек мерцательного эпителия, блокируя МЦК: продвижение секрета замедляется или вовсе прекращается. Стагнация дренажной функции способствует

колонизации микроорганизмов, пролонгации воспалительного процесса, развитию бронхиальной обструкции, вентиляционно-перфузионных нарушений и оксидативного стресса. Избыток бронхиального секрета снижает потенцию местного иммунитета, в частности подавляет синтез sIgA.

За счет увеличения времени выведения возбудителей из бронхиального дерева больные с нарушением МЦК больше подвержены респираторным инфекциям. Утолщение слоя слизи препятствует проникновению лекарственных аэрозолей к слизистой оболочке дыхательных путей и снижает их терапевтическую эффективность.

Всю патологию МЦК можно разделить на патологию ресничек, патологию слизиобразования и сочетание этих форм, причем изолированное повреждение отдельных звеньев мукоцилиарного аппарата в большей степени характерно для врожденных (генетически обусловленных) форм патологии, а при приобретенных заболеваниях нарушения МЦК включают, как правило, нарушение и структуры, и функции реснитчатого эпителия, изменения состава и свойств респираторной слизи.

**Первичная цилиарная дискинезия, или синдром неподвижности ресничек (синдром Картагенера).** Первичная цилиарная дискинезия представляет собой генетически обусловленную патологию, при которой снижается функция всех типов ресничек в организме человека из-за нарушения строения микротрубочек (чаще всего – отсутствие динеиновых выступов), что ведет к снижению или полному отсутствию нормального энергетического обеспечения двигательной активности ресничек. В настоящее время идентифицирован один из генов, ответственный за развитие первичной цилиарной дискинезии, он назван геном динеина промежуточной цепочки – IC78.

Исследование МЦК у больных первичной цилиарной недостаточностью показало, что клиренс слизи, обусловленный движением ресничек, у них полностью отсутствует, но хорошо сохранен кашлевой клиренс. Скорость кашлевого клиренса у этих больных почти нормальная на всем протяжении жизни. Вероятно, именно сохранность кашлевого клиренса объясняет более легкое поражение органов дыхания у больных первичной цилиарной недостаточностью по сравнению с больными муковисцидозом и значительно более долгую продолжительность жизни.

**Патология слизи. Муковисцидоз.** Больные муковисцидозом рождаются с нормальными легкими и уже в первые годы жизни приобретают хронические, высокоустойчивые к действию антибиотиков бактериальные инфекции дыхательных путей. При муковисцидозе имеет место врожденный механизм защиты респираторной системы от ингалированных бактерий.

Нормальный эпителий дыхательных путей обладает способностью при уменьшении объема жидкости, выстилающей поверхность дыхательных путей, замедлять абсорбцию  $\text{Na}^+$  и индуцировать секрецию СГ. При муковисцидозе за счет нарушения функции трансмембранного регулятора муковисцидоза эпителий теряет способность удерживать воду таким способом при снижении объема жидкости, выстилающей поверхность дыхательных путей, следовательно, ее объем хронически снижается. Именно этот патофизиологический процесс лежит в основе респираторной патологии у больных муковисцидозом.

В результате уменьшения объема жидкости, выстилающей поверхность дыхательных путей, формируется утолщенный слой густой слизи, плотно связанный с поверхностью дыхательных путей. Уменьшение объемов жидкости происходит постепенно, сначала в муциновом слое, а затем, когда исчезает около 50% жидкости этого слоя, начинает снижаться объем перилиарной жидкости. В результате этого муцины вступают в химическое взаимодействие с гликокаликсом клеточных поверхностей, что приводит к «приклеиванию» слизи к поверхности клеток и значительным нарушениям кашлевого клиренса.

Уменьшение объема перилиарной жидкости препятствует нормальному выпрямлению ресничек при движении, а утолщение слоя слизи и повышение вязкости замедляют скорость ее продвижения.

Таким образом, чрезмерная абсорбция жидкости, выстилающей поверхность дыхательных путей, оказывает двойное неблагоприятное влияние на механизмы очищения воздухопроводящих путей: повреждается как МЦК, так и кашлевой клиренс.

## Сочетанные нарушения мукоцилиарного клиренса

**Бронхиальная астма.** Приступы бронхиальной астмы вызывают значительную дисфункцию реснитчатого эпителия с уменьшением числа реснитчатых клеток, увеличением числа бокаловидных клеток и, как следствие, увеличением объема вязкой мокроты в дыхательных путях, что снижает скорость МЦК. Причиной этих изменений является воспалительный процесс в дыхательных путях, и чем тяжелее воспаление, тем более выражены деструктивные изменения реснитчатого аппарата. Такое повреждение эпителия является специфической морфологической характеристикой бронхиальной астмы. Значимое ухудшение МЦК появляется при повреждении как минимум 50% реснитчатых клеток. Изменения МЦК происходят во всех отделах дыхательных путей. Эти нарушения наблюдаются не только во время обострения бронхиальной астмы, но и сохраняются длительное время после восстановления нормальной проходимости бронхов и наступления ремиссии заболевания, усугубляясь при обострениях.

Не существует четких доказательств того, что изменения МЦК при бронхиальной астме коррелируют с тяжестью заболевания. Ранее считалось, что степень ухудшения МЦК зависит от выраженности бронхиальной обструкции, но последние исследования не подтвердили такую взаимосвязь. МЦК не менялся также и после ингаляций метахолина в бронхопровокационном тесте.

Следует отметить, что простагландины, лейкотриены, гистамин и ацетилхолин, брадикинины и продукты метаболизма арахидоновой кислоты, высвобождающиеся при бронхиальной астме, неоднородно воздействуют на разные компоненты МЦК: с одной стороны, они стимулируют двигательную активность ресничек и повышают частоту биения ресничек, а с другой — вызывают гиперсекрецию слизи, повышают ее вязкость и адгезивность. Итогом их влияний является замедление мукоцилиарного транспорта.

При бронхиальной астме, как и при других воспалительных процессах в бронхах, увеличивается число секреторных клеток и развиваются гипертрофия и гиперплазия подслизистых желез. Хотя больные бронхиальной астмой в стабильном состоянии выделяют очень небольшое количество мокроты, вязкость ее остается повышенной, и откашливание происходит труднее, чем у больных хроническим бронхитом, бронхоэктазами и муковисцидозом. Такая вязкость обусловлена более высоким содержанием альбуминов, липидов и гликопротеидов, что повышает адгезивность и снижает текучесть мокроты у больных бронхиальной астмой. Избыточное количество слизи вызывает активный транспорт воды и электролитов в просвет дыхательных путей, что снижает двигательную активность ресничек. Такой же эффект оказывают антигены, попадающие в дыхательные пути больного бронхиальной астмой.

Некоторые результаты гистологических исследований позволяют предположить, что гиперсекреция слизи обуславливает обструкцию дистальных отделов дыхательных путей даже в стабильной фазе заболевания.

**Хронический бронхит.** Больные хроническим бронхитом имеют разнообразные нарушения трахеобронхиального клиренса и реологических свойств бронхиального секрета.

МЦК нарушается как при простом, так и при обструктивном хроническом бронхите. Клинически простой хронический бронхит представляет собой хроническое откашливание слизистой мокроты без существенной обструкции. При сравнении скорости МЦК у больных с эмфиземой на фоне хронического бронхита и с хроническим бронхитом без эмфиземы обнаружено, что у больных с эмфиземой эластическое сопротивление легочной ткани было ниже и спонтанный клиренс из периферических отделов легких был выше, чем у больных хроническим бронхитом. Из этого следует, что у больных хроническим бронхитом кашель может компенсировать недостаточную эффективность МЦК. Таким образом,

в целом эффективность трахеобронхиального клиренса при хроническом бронхите может сохраняться удовлетворительной.

**Бронхоэктазы.** Одним из факторов, способствующих развитию бронхоэктазов, является резкое снижение функции реснитчатого эпителия. Скопление слизи в дыхательных путях является одной из основных клинических характеристик этого заболевания. У больных с бронхоэктазами скорость МЦК варьирует от нормальной до резко сниженной. Чем более нарушен МЦК, тем более выражены и постоянны респираторные симптомы заболевания, и появляются они в более раннем возрасте. У больных с бронхоэктазами МЦК, как правило, нарушен во всех отделах легких независимо от расположения самих бронхоэктазов. Застой слизи в бронхиальном дереве является причиной хронической колонизации микроорганизмов, при которой механизмы антибактериальной защиты не в состоянии поддерживать стерильность дыхательных путей.

# Глава 3.

## Показания, противопоказания и осложнения лечебной бронхоскопии.

### Аппаратура и инструментарий

**Показаниями** к лечебной бронхоскопии являются:

- хронический бронхит II и III степени интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов;
- атрофический бронхит;
- бронхоэктазы;
- бронхиальная астма;
- муковисцидоз;
- пневмония;
- абсцедирующая пневмония;
- острый и хронический абсцесс легкого;
- единичные и множественные кисты легких в стадии нагноения;
- доброкачественные эпителиальные и неэпителиальные опухоли трахеи и бронхов;
- туберкулез бронхов;
- постинтубационные изменения трахеи и крупных бронхов;
- инородные тела трахеобронхиального дерева;
- травматические и послеоперационные ателектазы;
- бронхиальные свищи.

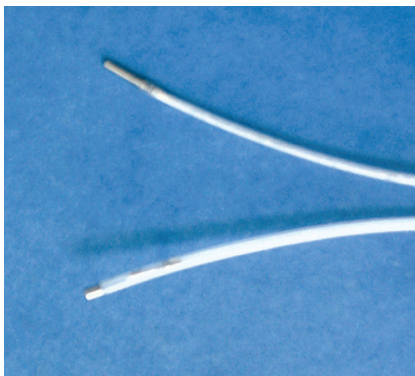
**Противопоказаниями** к лечебным бронхоскопиям служат:

- инфаркт миокарда в острой стадии;
- инсульт в острой стадии;
- легочно-сердечная и сердечно-сосудистая недостаточность III степени;
- нарушения свертывающей системы крови;
- инородные тела трахеи или бронха с явлениями медиастинита;
- крайне тяжелое состояние больного, когда невозможно выполнить диагностическое бронхоскопическое исследование.

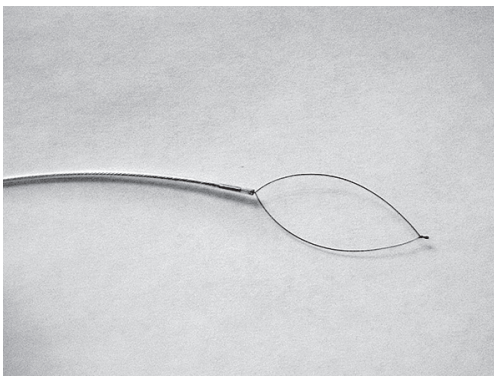
### **Осложнения лечебной бронхоскопии**

Наиболее частыми осложнениями лечебной бронхоскопии являются аллергические реакции на вводимые лекарственные препараты. Для того чтобы их избежать, необходимо предварительно выяснить у пациента, нет ли в анамнезе указаний на аллергические реакции, и, если они имели место, не использовать соответствующие лекарственные средства, а также выполнять бронхоскопию после введения димедрола, супрастина или любого другого антигистаминного препарата.

После выполнения лечебной бронхоскопии может повыситься температура, ухудшиться общее состояние, т.е. может развиваться резорбтивная лихорадка как ответная реакция на эндобронхиальное введение saniрующего раствора и всасывание продуктов распада. Клинически это проявляется повышением температуры, иногда до очень высоких значений, ухудшением общего состояния, увеличением количества мокроты. Необходимо применение жаропонижающих, а иногда – антибактериальных препаратов. Однако резорбтивная



**Рис. 8.** Шариковый и цилиндрический электроды для радиоволнового воздействия.



**Рис. 9.** Петля из моноснити для радиоволнового удаления доброкачественных опухолей.

используется антенная пластина, которую размещают в проекции операционного поля. Высокочастотная энергия концентрируется на кончике электрода, и хотя сам электрод не нагревается, сильно сконцентрированная энергия повышает образование молекулярной энергии внутри каждой клетки и разрушает ее, вызывая нагревание ткани и фактически испаряя клетку. Исключается эффект приваривания ткани к электроду.

Для эндоскопической остановки кровотечения используют специальные электроды – шариковый и цилиндрический (рис. 8). Принципиальной отличительной особенностью конструкции электродов является наличие моноснити из нержавеющей стали в качестве проводника электромагнитных колебаний с частотой 3,8–4,0 МГц. Оптимальная мощность для работы с шариковым и цилиндрическим электродами – 3,5. Радиоволна разрушает ткань на глубину 100–240 мкм, и механизм этого разрушения принципиально отличается от подобного воздействия электрической искрой. При воздействии формируется компактный слой поверхностного некроза с минимальными изменениями подлежащих слоев. Толщина этого слоя колеблется от 40 до 60 мкм. Электрическая же искра сжигает ткань при непосредственном контакте слизистой и электрода, а глубина ожогового некроза колеблется от 1500 до 3500 мкм с выраженными температурными изменениями подлежащих тканей.

Для удаления доброкачественных опухолей трахеобронхиального дерева используют петлю из моноснити (рис. 9) и на смешанном режиме «коагуляция – резание» при мощности прибора 4,5–5,5 опухоль отсекают.

При наличии у больного кардиостимулятора необходима консультация врача-кардиолога на предмет использования прибора «Сургитрон™» с лечебной целью.

# Глава 5.

## Патология органов дыхания

### **Хронический бронхит**

Среди взрослого населения России заболеваемость хроническим бронхитом варьирует от 10 до 20% (рассчитана на основании обращаемости больных; истинная распространенность заболевания может быть значительно выше).

Для хронического бронхита характерно чередование фаз ремиссии и обострения. Более чем в половине случаев обострения хронического бронхита обусловлены присоединением вторичной бактериальной инфекции, которая определяет дальнейшее течение и прогрессирование заболевания. Однако обострения хронического бронхита могут провоцировать также неинфекционные факторы, такие как застойная сердечная недостаточность, сердечные аритмии, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, желудочно-пищеводный рефлюкс и др.

Бронхиальная обструкция при хроническом бронхите обусловлена отеком слизистой оболочки дыхательных путей, скоплением в просвете бронхов густого и вязкого секрета, бронхоспазмом, утратой эластической тяги легочной ткани.

Проблема разработки эффективных методов лечения больных хроническим бронхитом приобретает в настоящее время все большую актуальность в связи с очевидным увеличением их числа. Лечение больных должно быть направлено на купирование воспаления и приостановление прогрессирования процесса, конечным этапом которого является рубцовый стеноз бронхов, профилактику повторных обострений, повышение качества жизни.

Лекарственная терапия определяется концепцией патогенеза хронического бронхита. Необходимо применять лекарственные средства, действующие на ключевые звенья патогенеза в зависимости от стадии заболевания и темпов его прогрессирования. Лечение является наиболее эффективным, если оно начато на ранней стадии заболевания, когда еще не развились такие тяжелые осложнения, как легочно-сердечная недостаточность и легочное сердце (Федорова Т.А., 1998).

При обострении хронического бронхита, вызванном бактериальной инфекцией, основным методом лечения является эмпирическая антибактериальная терапия. Для лечения хронического бронхита в период обострения применяют противомикробные препараты следующих групп: макролиды, пенициллины, тетрациклины, фторхинолоны, цефалоспорины. Предпочтение отдается пероральным противомикробным препаратам (Чучалин А.Г., 2000).

При отсутствии эффекта от применения лекарственных средств выбора проводится бактериологическое исследование мокроты или бронхоальвеолярной лаважной жидкости и назначаются альтернативные препараты с учетом чувствительности выявленного возбудителя.

Применение муколитических препаратов обосновано у пациентов с густой, трудно отделимой мокротой. Кроме того, благодаря длительному применению ацетилицистеина, обладающего антиоксидантными свойствами, частота и тяжесть обострений уменьшается (Овчаренко С.И., 2002).

Рецидивирующее воспаление бронхиального дерева с отеком, гиперсекрецией, обструкцией, иммунологическими и микроциркуляторными расстройствами обуславливает целесообразность применения лазеротерапии в комплексном лечении больных хроническим бронхитом.

Показаниями к применению низкоинтенсивного лазерного излучения при хроническом бронхите являются:

- обострение хронического бронхита;
- хронический бронхит с выраженной бронхиальной обструкцией;
- хронический бронхит с выраженными фоновыми изменениями в гомеостазе и иммунном статусе;
- хронический бронхит в периоде ремиссии в наиболее уязвимое время (холод, сырость) для профилактики ожидаемых обострений.

При хроническом бронхите применяют следующие методики лазеротерапии:

- внутривенное облучение крови. Гелий-неоновый лазер с длиной волны 0,63 мкм, мощность излучения на конце световода — 0,6–0,8 мВт. Однократная доза — 0,5 мДж/мл (203 Дж за сеанс) и курсовая доза — 5 мДж/мл (суммарно 20–30 Дж). Количество сеансов — 5–10 на курс лечения;
- накожное воздействие по полям на грудной клетке (паравертебрально справа и слева — Th3–Th8), по полю Кренига, облучение активных точек классической бронхолитической акупунктуры по 30 с не более 6 за сеанс, средняя линия грудины, проекция бифуркации трахеи;
- эндобронхиально с воздействием на бронхи с наиболее выраженным воспалительным процессом (см. главу 4);
- сочетание эндобронхиального или внутривенного облучения с последующим накожным использованием низкоинтенсивного лазерного излучения.

Клинический опыт использования низкоинтенсивного лазерного излучения свидетельствует о том, что лазеротерапия повышает эффективность лечения больных хроническим бронхитом, позволяет сократить период обострения, длительность антибактериальной и противовоспалительной терапии.

У больных хроническим обструктивным бронхитом доза энергии излучения, необходимая для достижения максимального эффекта, определяется, помимо клинического улучшения, снижением степени бронхиальной обструкции. Наиболее информативными следует считать показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ и пиковую скорость выдоха, положительная динамика которых отмечается уже после 1–2 сеансов.

Мы считаем, что обострение хронического бронхита, которое проявляется кашлем с выделением мокроты и одышкой и не поддается традиционной терапии, является показанием к проведению лечебных бронхоскопий.

Эндоскопическая картина обострения хронического бронхита соответствует II или III степени интенсивности воспаления слизистой оболочки (по классификации J.Lemoine [1965], Г.И.Лукомского и соавт. [1982]), или первично-воспалительной форме атрофического бронхита, или гипертрофическому бронхиту с большим количеством слизисто-гнойного секрета.

Санационные бронхоскопии выполняют через день. При наличии очень вязкого секрета интрабронхиально вводят 5 мл муколитика N-ацетилцистеина (флуимуцила).

После 1–2-й санационной бронхоскопии все больные, как правило, отмечают улучшение состояния: уменьшаются кашель, одышка, легче и в большем количестве начинает отходить мокрота. Показанием к окончанию санационных бронхоскопий служит улучшение состояния больного (нормализация температуры тела, прекращение кашля, уменьшение или исчезновение одышки). Во время эндоскопического исследования отмечается уменьшение или исчезновение отека и гиперемии слизистой оболочки бронхов, секрет становится преимущественно слизистым (рис. 10).

Больным с бронхитом II степени интенсивности воспаления на курс лечения назначают не менее 5–6 санационных бронхоскопий с введением во время каждого сеанса 60–80 мл санирующего раствора.

Больным с бронхитом III степени интенсивности воспаления необходимо проводить 7–8 санационных бронхоскопий на курс лечения с введением в бронхиальное дерево 80–100 мл санирующего раствора за один сеанс лечебной бронхоскопии. Лечебную бронхоскопию



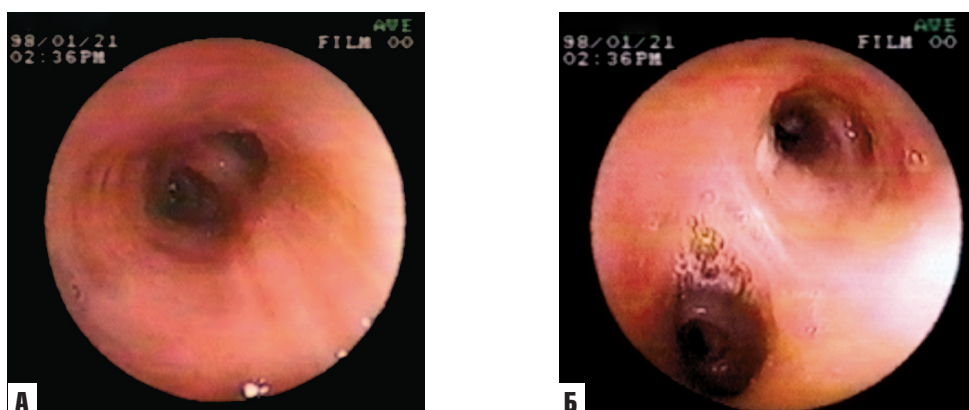


Рис. 10. Картина бронхита III степени интенсивности воспаления: А – до лечения; Б – по окончании курса лечения – картина бронхита I степени интенсивности воспаления.

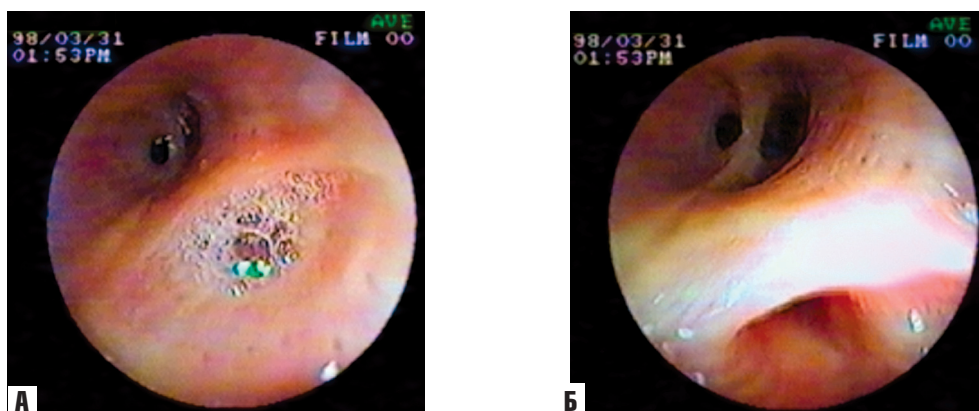
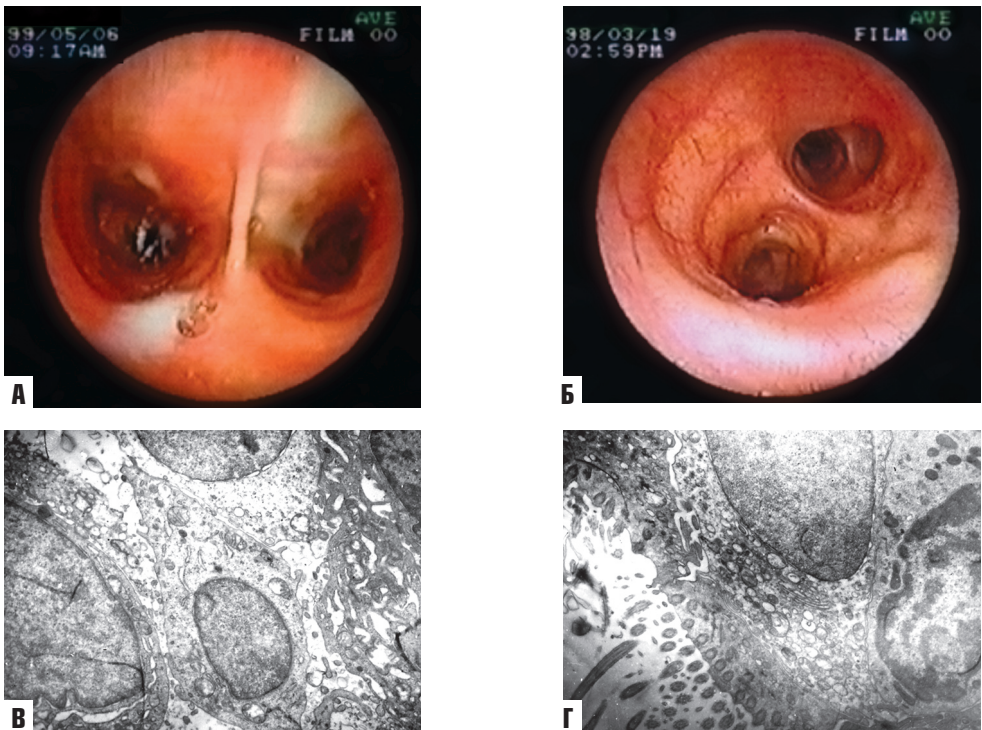


Рис. 11. Картина гипертрофического бронхита с большим количеством слизисто-гнойного секрета: А – до лечения; Б – после выполнения курса санационных бронхоскопий.

заканчивают регионарным лимфатическим введением антибиотика, к которому чувствительна флора больного, в разовой дозировке.

Больным с гипертрофическим бронхитом со слизисто-гнойным секретом в бронхиальном дереве выполняют 4–5 санационных бронхоскопий на курс лечения с введением в бронхиальное дерево 60 мл санирующего раствора (рис. 11).

Больным с первично-воспалительной формой атрофического бронхита (см. рис. 12 А, Б) также следует выполнять санационные бронхоскопии, обычно 4–5 сеансов на курс лечения, с введением в бронхиальное дерево 60–80 мл санирующего раствора за один сеанс лечебной бронхоскопии. При первично-воспалительной форме атрофического бронхита показано интрабронхиальное регионарное лимфатическое введение иммуномодулятора, который ускоряет разрешение воспалительного процесса, и количество санационных бронхоскопий сокращается на 1–2 процедуры. Как считает А.В. Кононов (1985), финальная атрофия слизистой оболочки является морфологическим выражением относительной пластической недостаточности покровного эпителия и иммунокомпетентных клеток, прогрессирование которой может быть приостановлено коррекцией воспаления иммуномодуляторами. В конце санации выполняют интрабронхиальное регионарное лимфатическое введение 0,006 г полиоксидония, а при наличии очень вязкого секрета – дополнительно интрабронхиально 5 мл муколитика N-ацетилцистеина (флуимуцила).

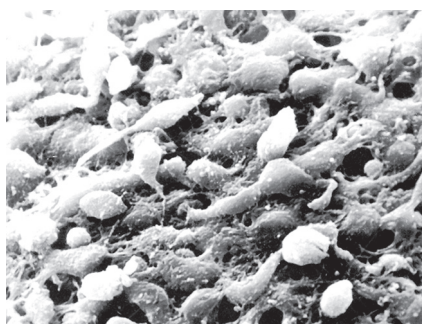


**Рис. 12.** Картина атрофического бронхита, первично-воспалительная форма: *А* – до лечения; *Б* – по окончании курса лечебной бронхоскопии, гнойный секрет отсутствует; *В* – деструктивные изменения эпителия слизистой оболочки сегментарного бронха. Электронограмма,  $\times 10\,000$ ; *Г* – в результате лимфотропной терапии формирование реснитчатого аппарата на апикальной поверхности эпителия слизистой оболочки бронха с появлением отдельных бокаловидных клеток. Электронограмма,  $\times 6000$ .

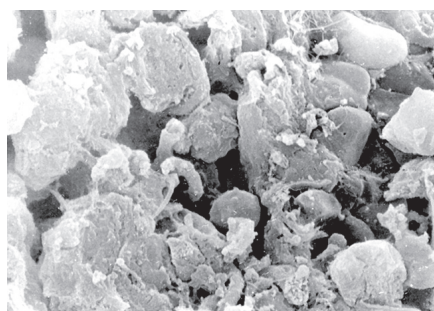
У больных с первично-воспалительной формой атрофического бронхита на фоне проведенного лечения полностью прекращается кашель, нормализуется температура. Слизистая оболочка бронхов имеет прежнюю картину, однако секрет из гнойного и слизисто-гнойного превращается в слизистый, и количество его значительно уменьшается (рис. 12 *Б*). Для оценки эффективности лечебных бронхоскопий больным после окончания курса лечения выполняют биопсию с последующим гистологическим и ультразвуковым структурными исследованиями биопсийного материала.

Анализ бронхобиоптатов, взятых из шпор сегментарных бронхов до лечения, свидетельствует о том, что микрорельеф слизистой оболочки представлен в основном популяциями клеток типичного однослойного эпителия, который уже не может выполнять функции, присущие мерцательному эпителию. При исследовании эпителия с помощью световой электронной микроскопии отдельные эпителиоциты не сохраняли контакты с соседними клетками, обнажая структуру рыхлой волокнистой соединительной ткани, давая возможность клеточным элементам собственной пластинки слизистой оболочки, в основном лимфоцитам и макрофагам, свободно мигрировать на поверхность эпителиального пласта. На больших площадях препаратов видны участки дезэпителизации с выраженной дезорганизацией эпителиоцитов, на апикальной поверхности которых видны отдельные деформированные реснички (рис. 12 *В*).

На фоне комплексной интрабронхиальной регионарной лимфатической терапии видно формирование ресничек на апикальной поверхности клеток, а также восстановление единичных секреторных клеток. Между клетками регистрируются плотные контакты (рис. 12 *Г*).



**Рис. 13.** Восстановление эпителиального покрова сегментарного бронха в результате комплексной лимфотропной терапии. СЭМ нативных препаратов,  $\times 160$ .



**Рис. 14.** Обилие бластных форм лимфоцитов в системе БАЛТ сегментарного бронха в результате иммуномодулирующей лимфотропной терапии. СЭМ нативных препаратов,  $\times 520$ .

Имеющаяся до лечения дезорганизация в системе бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ) в виде разволокнения ее матрикса, появления липоцитов сменилась усилением пролиферативной активности клеток БАЛТ. Формировались полноценные ретикулярные волокна с обилием лимфобластов, подверженных дифференцировке на полноценные лимфоциты с гладким рельефом (рис. 13, 14).

Для оценки эффективности лечебных бронхоскопий всем больным после окончания курса лечения выполняют повторное определение функции внешнего дыхания (ФВД) (табл. 1).

Как видно из данной таблицы, показатели ФВД были изменены у всех пациентов, а после проведенного лечения они нормализовались у 26% больных.

Нарушения ФВД по обструктивному типу диагностированы у 49 больных, при этом I степень нарушения была у 32,7% пациентов, II степень – у 42,8%, III степень – у 24,5% больных, тогда как после лечения I степень отмечена у 22,5% больных, II степень – у 34,7%, III степень – у 16,3% пациентов. У 13 больных (26,5%) показатели ФВД нормализовались.

Нарушения ФВД по рестриктивному типу обнаружены у 12 больных. При этом если до лечения I степень нарушения была у 7 пациентов (58,3%), то после лечения – у 5 (41,7%), II степень нарушения до лечения – у 4 (33,3%), после лечения – у 2 (16,6%), III степень – лишь

Таблица 1

**Тип и степень нарушения ФВД у больных с первично-воспалительной формой атрофического бронхита**

Тип нарушения ФВД	Степень	Первично-воспалительная форма атрофического бронхита	
		до лечения	после лечения
Обструктивный	I	16	11
	II	21	17
	III	12	8
Рестриктивный	I	7	5
	II	4	2
	III	1	–
Смешанный	I	9	8
	II	3	3
	III	–	–
Отсутствие нарушений		–	19
Всего		73	73

*Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В.* Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. — М.: МЕДпресс-информ. — 2-е изд. — 2011. — 255 с.

*Чернеховская Н.Е., Ярема И.В.* Деформирующий бронхит. — М.: Экономика и информатика, 2000. — 120 с.

*Чернеховская Н.Е., Ярема И.В.* Хронические обструктивные заболевания легких. — М.: Петит, 1998. — 140 с.

*Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. — 395 с.

*Чучалин А.Г.* Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких. — М.: ООО «Колор Ит Студио», 2002. — 66 с.

*Чучалин А.Г., Синальников А.И., Чернеховская Н.Е.* Пневмония. — М.: ООО «Экономика и информатика», 2002. — 480 с.

*Шулутко А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я.* Эндоскопическая торакальная хирургия. — М.: Медицина, 2006. — 391 с.

*Andre S., Coreia J.M., Raposo M.* Pulmonary carcinoid tumours // *Breathe*. — 2006. — Vol. 2(4). — P. 323–331.

*Costabe U.* Bronchoalveolaren Lavage. — Germany, 1998.

*Drent M., Costabel U.* Sarcoidosis // *European Respiratory Monograph*. — 2005. — Vol. 10. — 340 p.

*Edell E.S.* Detection and phototherapy of lung cancer. *Phototherapy of Cancer*. — London: Harwood, 1990. — P. 185.

*Kato H., Konaka C.* Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy // *Chest*. — 1986. — Vol. 90. — P. 768–770.

*Pass H.I.* Photodynamic therapy in oncology. Mechanisms and clinical use // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85(6). — P. 443–456.

*Soulas A., Mounier-Kuhn P.* *Bronchologia*. — Paris, 1956. — Vol. 1, 2.

**Чернеховская** Наталья Евгеньевна,  
**Андреев** Владимир Георгиевич,  
**Поваляев** Алексей Владимирович

ЛЕЧЕБНАЯ БРОНХОСКОПИЯ  
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ISBN 978-5-98322-757-6



9 785983 227576 >

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Редактор: *О.В.Азафонова*

Корректор: *К.В.Резаева*

Компьютерный набор и верстка: *А.Ю.Кишканов*

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 26.08.11. Формат 70×100/16.

Бумага мелованная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 11,61

Гарнитура Таймс. Тираж 500 экз. Заказ №P-1268

Издательство «МЕДпресс-информ».

119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3

E-mail: [office@med-press.ru](mailto:office@med-press.ru)

[www.med-press.ru](http://www.med-press.ru)

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленного оригинал-макета  
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс»  
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2  
e-mail: [idelpress@mail.ru](mailto:idelpress@mail.ru)