

месяца назад. Находился в стационаре с 7.12.95 г. по 29.12.95 г. Заключительный диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, ДН I. Хронический лимфолейкоз, II стадия.

При поступлении жалобы на общую слабость, повышенную температуру, кашель с гнойной мокротой до 25—30 мл в сутки, одышку при физической нагрузке. У больного так же, как и в первом клиническом примере, наблюдалось увеличение шейных лимфоузлов до 1 см в диаметре. Пациент, помимо антибактериальной, противовоспалительной, отхаркивающей, цитостатической и стероидной терапии (лейкеран, преднизолон), получал диуцифон по 0,1 г два раза в день в течение пяти дней. До лечения время экспекторации 54 часа, тип выделения инулина — неравномерный (рис. 2, в). На 14-й день лечения кашель практически прекратился, одышка не наблюдалась, выделение мокроты не происходило, время экспекторации — 36 часов, тип выделения инулина — равномерный (рис. 2, г). Приведены туссограмма при поступлении (рис. 1, в), туссограмма на 14-й день (рис. 1, г).

В целом, нами отмечается положительная суммарная оценка общего клинического эффекта диуцифона. У больных основной группы уменьшилась длительность сохранения по дням общей слабости, потливости, лихорадки, продолжительности кашля, уменьшилась интенсивность выделения мокроты и быстрее происходило изменение ее характера от гнойного к слизисто-гнойному, слизистому. Клинико-иммунологическая оценка действия диуцифона, являющаяся наиболее эффективной, позволяет отчетливо выявить корреляцию динамики иммунологических показателей с клиническим эффектом препарата. Это дает возможность рекомендовать его для лечения сложной сочетанной патологии, а также в комплексном лечении ХЛЛ. Кроме того, использование диуцифона можно рассматривать в качестве фармакологической коррекции во время или после курсового применения полихимиотерапии. В

доступной литературе нами были обнаружены рекомендации применения препарата как иммуномодулятора у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [1, 2].

На данном этапе исследования мы не ставили перед собой цель изучения влияния диуцифона на лимфоидную пролиферацию и выработки наиболее эффективной схемы применения и дозировки.

### Выводы

1. Диуцифон может быть рекомендован в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронического лимфолейкоза.
2. Диуцифон может быть использован в комплексной терапии хронического лимфолейкоза.
3. Использование диуцифона можно рассматривать в качестве "терапии прикрытия" во время или после курсового применения цитостатической и стероидной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А.М., Глазко А.В., Деревнина Н.А. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С.90—93.
2. Лесков В.П., Костюк Л.Е., Горлина Н.К. и др. // Иммунология.— 1982.— №5.— С.34—37.
3. Провоторов В.М., Чесноков П.Е., Прицепов Ю.Л. и др. // Пульмонология.— 1992.— № 2.— С.49—51.
4. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. // Immunochemistry.— 1965.— Vol.2.— P.235—254.

Поступила 14.02.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-085.272.4

*С.В.Лапик, В.А.Жмуров, Т.В.Попова*

## ЭМОКСИПИН В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (Сообщение I)

Тюменская медицинская академия

EMOXYPYNE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMATIC PATIENTS. Part I

*S.V.Lapik, V.A.Zhmurov, T.V.Popova*

### Summary

We studied membranopathological processes in the alveolar macrophages (AM) of bronchial asthmatic patients in various phases of the disease: 59 affected with infection-dependent BA and 24 with atopic. Subject to monitoring were the activities of antioxidant AM compound system (superoxide dismutase, catalase, etc.), the contents of malonic dialdehyde (MDA), diene conjugates (DC) and hydrogen peroxide, and the levels of membrane phospholipids. The AM in acute BA demonstrated hyperactive lipid peroxidation, suppressed antioxidant potentials of lipids, and intense hydrogen peroxide generation processes. MDA and DC concentrations were reduced, though not to a normal level, during remissions, to reveal a trend toward higher AM antioxidant activity than in acute phases.

Целью настоящего исследования было изучение мембранопатологических процессов в альвеолярных макрофагах (АМ) больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от фазы заболевания. Наблюдалось 59 больных инфекционно-зависимой БА и 24 больных атопической БА. Замерялись деятельность составляющих противоокислительной системы АМ (перекись дисмутазы, каталаза и др.), содержание диальдегида малонила (МДА), диеновых соединений (ДК) и перекиси водорода, а также уровни мембранных фосфолипидов. АМ давали следующие результаты при обострении БА: сверхактивное перекисание липидов, подавленная противоокислительная способность липидов и четко выраженные генерационные процессы перекиси водорода. При ремиссии содержание МДА и ДК снижалось, хотя и не достигало нормы. Отчетливо наблюдалась тенденция к повышению противоокислительной активности АМ по сравнению с фазой обострения.

Широкая распространенность хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ), особенно бронхиальной астмы (БА), во всех странах, увеличение тяжелых форм и смертности от них, значительные трудности в подборе лечебных и профилактических средств определяют высокое медико-социальное значение этих заболеваний и обуславливают необходимость поиска новых патогенетических механизмов ХОЗЛ, разработки эффективных методов диагностики и лечения.

В настоящее время в генезе развития БА важное значение придается мембранопатологическим процессам в бронхолегочной ткани, в том числе на уровне клеточных факторов защиты. Среди важнейших механизмов, приводящих к дестабилизации клеточных мембран, необходимо отметить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), избыточную активность эндогенных и экзогенных фосфолипаз, влияние макромолекул, недостаточность антиоксидантной системы и другие [11]. Полноценное функционирование бронхов и легких тесно связано с эффективным действием защитных систем респираторного тракта, где ведущую роль играют альвеолярные макрофаги (АМ). Их роль не ограничивается фагоцитозом, они также влияют на возникновение и течение воспалительного процесса, вырабатывают целый ряд биологически активных веществ, участвуют в иммунных процессах, тесно взаимодействуют с другими клеточными и субклеточными механизмами [3,14].

Таким образом, изучение мембранопатологических процессов в АМ, как клетках многофункциональных, является перспективным направлением в изучении генеза бронхиальной обструкции при БА и открывает новые возможности в разработке лечебных и профилактических мероприятий на основе включения в комплексную терапию препаратов антиоксидантного и мембранопротекторного действия.

В работе исследовали механизмы дестабилизации клеточных мембран АМ у больных БА для оценки их клинического значения и разработки эффективных схем коррекции этих нарушений. Под наблюдением находились 24 больных с атопической формой БА (АБА) и 59 больных инфекционно-зависимой БА (ИЗБА). Из группы больных ИЗБА выделили две подгруппы, одна из которых получала традиционное комплексное лечение (40 чел.), другая — общепринятую терапию и антиоксидант эмоксипин (19 чел) [8]. Обследование больных проводили в период обострения заболевания

и по достижении периода ремиссии, то есть после окончания курса лечения. В качестве контрольной группы обследовали 25 человек с неизменной слизистой оболочкой бронхов и нормальной вентиляционной способностью легких. Материалом для специальных исследований служили АМ, полученные из бронхоальвеолярной лаважной жидкости методом селективного центрифугирования на градиенте плотности у перечисленных выше групп больных [2,5].

В АМ определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [9], диеновых конъюгатов (ДК) [10], шиффовых оснований (ШО) [4], перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) [15],  $\alpha$ -токоферола [7], основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидных кислот), холестерина и его эфиров методом тонкослойной хроматографии [13]. Оценивали активности супероксиддисмутазы (СОД) [12], каталазы (Кат) [13], глутатионпероксидазы (ГТП) [16], глутатионредуктазы (ГТР) [6], фосфолипазы А2 [1].

Как показали проведенные исследования (таблица), у больных АБА в периоде обострения заболевания в АМ отмечалось значительное повышение содержания продуктов ПОЛ: ДК, ШО и особенно МДА ( $p < 0,001$ ). К периоду ремиссии их уровни достоверно снижались, но содержание ДК и МДА превышало показатели у группы здоровых лиц. При этом обращала на себя внимание динамика содержания  $H_2O_2$  — уменьшение ее концентрации от периода обострения к периоду ремиссии по сравнению с контролем, что, возможно, связано с генетическим дефектом системы, генерирующей  $H_2O_2$  в АМ у больных АБА.

У больных ИЗБА в периоде обострения заболевания наблюдалась значительная активация процессов ПОЛ в АМ на фоне накопления  $H_2O_2$ . В период ремиссии уровни ШО и МДА снижались, но достоверно превышали нормативные показатели, а содержание ДК почти не изменялось по сравнению с периодом обострения.

Сравнивая показатели ПОЛ и содержание  $H_2O_2$  в АМ у больных АБА и ИЗБА, следует обратить внимание на тот факт, что купирование обострения АБА происходило значительно быстрее, чем ИЗБА, с чем связана и меньшая длительность пребывания больных АБА в стационаре. При обследовании ряда больных этой группы в амбулаторных условиях через 2—3 месяца после выписки из клиники наблюдали почти

Показатели системы ПОЛ—антиоксиданты и липидного профиля в АМ у больных АБА и ИЗБА ( $M \pm m$ )

| Показатель  | Контроль     | АБА                          | ИЗБА                         |
|---|--------------|------------------------------|------------------------------|
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , мкмоль/л              | 21,950±1,153 | 20,283±0,696<br>15,270±0,517 | 26,108±1,433<br>23,131±1,051 |
| ДК, нмоль/мг лип.                                     | 4,112±0,329  | 8,728±0,606<br>5,495±0,434   | 7,784±0,547<br>6,703±0,488   |
| МДА, нмоль/мг лип.                                    | 12,586±0,605 | 26,486±1,147<br>21,078±1,412 | 22,884±0,9761<br>7,741±0,875 |
| ШО, у.е./мг лип.                                      | 13,759±0,928 | 17,762±1,009<br>12,567±0,844 | 18,731±0,897<br>16,069±0,682 |
| Кат, ед. акт/мг белка                                 | 0,360±0,021  | 0,323±0,021<br>0,359±0,022   | 0,257±0,017<br>0,327±0,024   |
| СОД, ед. акт/мг белка                                 | 0,490±0,013  | 0,317±0,025<br>0,542±0,015   | 0,425±0,017<br>0,446±0,015   |
| ГТР, ед. акт/мг белка                                 | 0,304±0,026  | 0,186±0,016<br>0,305±0,024   | 0,163±0,011<br>0,205±0,017   |
| ГТП, ед. акт/мг белка                                 | 0,248±0,024  | 0,171±0,020<br>0,247±0,024   | 0,125±0,011<br>0,212±0,015   |
| α-токоферол, нмоль/10 <sup>5</sup> кл                 | 10,110±0,251 | 3,000±0,251<br>4,780±0,289   | 2,354±0,176<br>3,613±0,296   |
| Свободный холестерин, нмоль/10 <sup>5</sup> кл        | 0,172±0,019  | 0,206±0,036<br>0,177±0,027   | 0,335±0,022<br>0,245±0,019   |
| Эфиры холестерина, нмоль/10 <sup>5</sup> кл           | 0,243±0,022  | 0,280±0,031<br>0,143±0,016   | 0,262±0,024<br>0,260±0,023   |
| Общий холестерин, нмоль/10 <sup>5</sup> кл            | 0,425±0,021  | 0,486±0,034<br>0,320±0,022   | 0,597±0,023<br>0,505±0,021   |
| Лизофосфатидилхолин, нмоль/10 <sup>5</sup> кл         | 0,023±0,002  | 0,036±0,004<br>0,035±0,004   | 0,036±0,002<br>0,032±0,001   |
| Фосфатидилсерин, нмоль/10 <sup>5</sup> кл             | 0,034±0,003  | 0,030±0,002<br>0,034±0,002   | 0,030±0,001<br>0,032±0,001   |
| Сфингомиелин, нмоль/10 <sup>5</sup> кл                | 0,031±0,003  | 0,027±0,003<br>0,025±0,003   | 0,027±0,001<br>0,026±0,001   |
| Фосфатидилхолин, нмоль/10 <sup>5</sup> кл             | 0,039±0,003  | 0,056±0,004<br>0,031±0,002   | 0,042±0,001<br>0,035±0,001   |
| Фосфатидилэтаноламин, нмоль/10 <sup>5</sup> кл        | 0,030±0,002  | 0,031±0,003<br>0,029±0,002   | 0,038±0,001<br>0,032±0,003   |
| Фосфатидные кислоты, нмоль/10 <sup>5</sup> кл         | 0,009±0,001  | 0,014±0,001<br>0,014±0,001   | 0,016±0,002<br>0,014±0,001   |
| Фосфолипаза А <sub>2</sub> , у.е./10 <sup>5</sup> кл. | 1,061±0,073  | 1,636±0,188<br>1,176±0,103   | 1,737±0,092<br>1,311±0,068   |

П р и м е ч а н и е. В двух последних колонках первый показатель — фаза обострения, второй — в фаза ремиссии.

полную нормализацию содержания продуктов ПОЛ с сохранением низкой концентрации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в АМ. Этот факт позволяет нам говорить о более доброкачественном течении АБА в условиях нашего региона по сравнению с ИЗБА.

Проведённые исследования активности основных ферментов антиоксидантной защитной системы и содержания α-токоферола выявили, что у больных АБА в период обострения заболевания отмечалось достоверное снижение активности СОД ( $p < 0,001$ ), ГТР ( $p < 0,001$ ), ГТП ( $p < 0,05$ ) и недостоверно — Кат. В периоде ремиссии у этой группы больных наблюдалась нормализация уровней Кат, ГТР, ГТП и увеличение активности СОД. Кроме этого у больных АБА снижалось содержание α-токоферола, которое не нор-

мализовывалось в период ремиссии. У больных ИЗБА в период обострения регистрировалось значительное снижение активности всех антиоксидантных ферментов и уменьшение в четыре раза содержания α-токоферола по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ). К периоду ремиссии все антиоксиданты повышали свою активность, но оставались ниже нормативных показателей, особенно СОД, ГТР и α-токоферол.

Характеризуя липидный профиль мембран АМ у больных АБА (см. таблицу), следует отметить, что в периоде обострения значительно увеличивалось содержание лизофосфатидилхолина ( $p < 0,01$ ), фосфатидилхолина ( $p < 0,001$ ) и фосфатидных кислот по сравнению с нормативными показателями; почти не изменялось содержание фосфатидилэтанолamina и незна-

чительно снижалось содержание фосфатидилсерина и сфингомиелина. В периоде ремиссии у этой группы больных уровни лизофосфатидилхолина и фосфатидных кислот почти не отличались от таковых в периоде обострения заболевания, снижался уровень фосфатидилхолина и нормализовывалось содержание фосфатидилсерина. Наряду с этим у больных АБА в мембранах АМ происходило накопление свободного холестерина и его эфиров со снижением к периоду ремиссии.

У больных ИЗБА в мембранах АМ в периоде обострения заболевания в полтора раза повышалось содержание лизофосфатидилхолина ( $p < 0,001$ ), фосфатидилэтаноламина ( $p < 0,001$ ) и фосфатидных кислот по сравнению с нормативными показателями. К периоду ремиссии уровни фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидных кислот, сфингомиелина и лизофосфатидилхолина снижались. Содержание общего холестерина в мембранах АМ в период обострения ИЗБА повышалось в основном за счет свободного холестерина, а в период ремиссии их уровни достоверно снижались, но превышали контрольные показатели.

Основной мембранодестабилизирующий фермент фосфолипаза  $A_2$  усиливал свою активность при обострении БА. В периоде ремиссии активность этого фермента возвращалась к исходному уровню только у больных АБА, а у больных ИЗБА активность фосфолипазы  $A_2$  сохранялась на довольно высоком уровне.

Для объективной оценки влияния дисбаланса в системе ПОЛ—антиоксиданты и патологических изменений липидной фазы мембран на генез синдрома бронхиальной обструкции нами проведен корреляционный анализ, характеризующий связь основных исследованных биохимических показателей со степенью обструкции бронхов по спирографическим тестам (ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>), выраженной в баллах (от 0 до 5). Как оказалось, активация перекисления липидов, дефицит ферментативных и неферментативных антиоксидантов, усиление деградации фосфолипидов на фоне повышения активности фосфолипазы  $A_2$  в АМ оказывали существенное влияние на формирование и прогрессирование бронхиальной обструкции у больных БА.

Таким образом, для БА характерны интенсификация процессов ПОЛ в АМ, сопровождающаяся неадекватной реакцией антиоксидантной защитной системы на свободнорадикальный стресс, а также нарушения липидного состава мембран АМ на фоне повышения активности эндогенных фосфолипидов и избыточной активации ПОЛ, приводящие к изменениям физико-химического состояния мембран и усилению аллергического фона.

#### Выводы

1. При атопической форме бронхиальной астмы в периоде обострения заболевания в альвеолярных макрофагах накапливаются продукты перекисного окисления липидов и деградации фосфолипидов на фоне умеренной депрессии антиоксидантной защитной системы и относительно низкого уровня перекиси водорода; к периоду ремиссии происходит

частичное восстановление липидной фазы клеточных мембран и ферментативного звена антиоксидантной системы.

2. Инфекционно-зависимая форма бронхиальной астмы характеризуется более выраженным дисбалансом в системе перекисное окисление липидов—антиоксиданты и липидной фазы мембран альвеолярных макрофагов в периоде обострения заболевания и с сохранением указанных изменений в периоде ремиссии.
3. На мембранопатологические процессы в альвеолярных макрофагах у больных бронхиальной астмой оказывают влияние хроническая гипоксия и гипоксемия, которые развиваются у больных по мере нарастания бронхиальной обструкции, аллергическое и инфекционное воспаление в бронхах и окружающей ткани.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова Г.А., Рубин В.И. Метод определения фосфолипазной активности эритроцитов // Лаб. дело.— 1989.— № 8.— С.18—20.
2. Каминская Г.О., Омаров Т.О., Блонская Г.Ю. и др. Оценка функциональной активности альвеолярных макрофагов по результатам исследования клеток крови // Там же.— 1991.— № 2.— С.30—34.
3. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд.— Новосибирск: Наука, 1989.
4. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко В.В. и др. Активация перекисного окисления липидов при эмоционально-болевым стрессе // Бюл. exper. биол.— 1979.— № 10.— С.404—406.
5. Провоторов В.М., Солодовникова Б.Ю. Изучение ферментов макрофагов альвеолярного лаважа при различных формах хронического бронхита // Лаб. дело.— 1987.— № 9.— С.663—665.
6. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы // Методы биохимических исследований.— Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982.— С.181—183.
7. Рудакова-Шилина Н.К., Матюхова Н.П. Оценка антиоксидантной системы организма // Лаб. дело.— 1982.— № 3.— С.19—22.
8. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М.  $\beta$ -оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов, синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Хим.-фарм. журн.— 1982.— № 4.— С.28—44.
9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С.66—68.
10. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Там же.— М.: Медицина, 1977.— С.63—64.
11. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / Федосеев Г.Б. и др.— Л.: Наука, 1984.
12. Чумаков В.С., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-, медьзависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопр. мед. химии.— 1977.— № 5.— С.712—716.
13. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с англ.— М.: Мир, 1965.
14. du Bios R. The alveolar macrophage // Thorax.— 1985.— Vol.40.— P.321—327.
15. Graf E., Gona T. Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay // J. Clin. Chem.— 1980.— Vol.26, № 5.— P.658—660.
16. Paglia O., Valentine W. Studies on the quantitative characterisation of erythrocyte glutathione // J. Lab. Clin. Med.— 1967.— Vol.70, № 1.— P.158—169.