

9. *Cochrane G.M.* Bronchial asthma and the role of β_2 -agonists // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.66—70.
10. *Church M.K., Young K.D.* The Characteristics of inhibition of histamine release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine // Br. J. Pharmacol.— 1983.— Vol.78, № 4.— P.671—769.
11. *Church M.K., Hiroi J.* Inhibition of IgE dependent histamine release from human dispersed lung must cells by anti-allergic drugs and salbutamol // Ibid.— 1987.— Vol.90, № 2.— P.421—429.
12. *Higgins B.G., Powell R.M., Cooper S., Tattersfield A.E.* Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway colibree and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis // Eur. Respir. J.— 1991.— Vol.4, № 4.— P.415—420.
13. *Holgate S.T., Kay A.B.* Mast cells, mediators and asthma // Clin. Allergy.— 1985.— Vol.15, № 3.— P.221—234.
14. *Juniper E.F., Frith P.A., Hargreave F.E.* Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma // Thorax.— 1981.— Vol.36.— P.575—579.
15. *Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E.* Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardization.— Lund, 1991.
16. *Kerrebijn K.F.* Long-term drug treatment of asthma in childrens // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.142—153.
17. *Le Roux A.M., Kotze D., Wium C.A. et al.* Inhaled and oral salbutamol: how effective in the prophylaxis of asthma? // Respiration.— 1991.— Vol.58, № 3.— P.192—197.
18. Volmax Technical Monograph. Introduction. 5.— London, 1989.
19. Volmax Technical Monograph. Selektive β_2 -adrenoreceptor agonist: 6.— London, 1989.
20. *Ziment J.* Risk/benefit ratio of long-term treatment with β_2 -adrenoreceptor agonists // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.168—176.

Поступила 08.11.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-006.6-07:616.233-008.83-074

В.М.Провоторов, В.И.Бузуртанов

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫХ СМЫВОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Воронежский государственный медицинский институт имени Н.Н.Бурденко,
кафедра факультетской терапии

CLINICAL DIAGNOSTICAL BENEFIT OF ACID FAT CONTENT INVESTIGATION IN ENDOBONCHIAL FLUIDS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

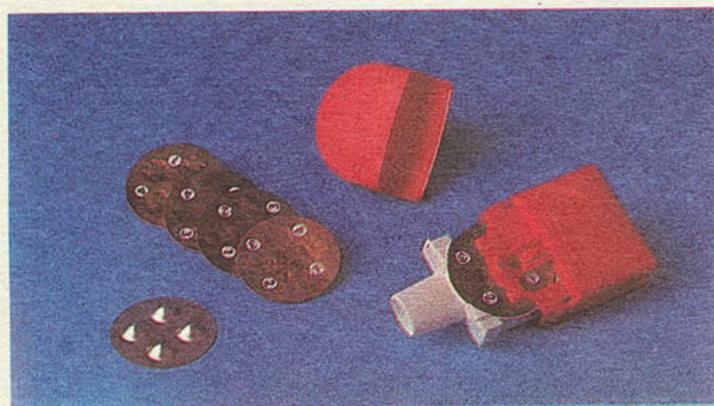
V.M.Provotorov, V.I.Buzurtanov

S u m m a r y

The comparative estimation of lipid content changes in tracheobronchial secretion in patients with malignant tumor and non-specific pulmonary diseases was carried out. The percent ratio of lipid acids content in lipid extracts of endobronchial lavage fluids was studied by the gase-fluid chromatography method. 20 patients with non-specific pulmonary diseases and 52 patients with verified pulmonary oncopathology were examined. It was found, that during malignant tumor, the percent content of stearinic and oleinic acids is significantly greater than in non-specific pulmonary diseases. During lung cancer, the arachidonic acid content is significantly lower in comparison with non-specific pulmonary diseases and control values. The diagnostical coefficient was calculated: the content of stearinic acid in percents plus the oleinic acid content in percents and all that is divided on the arachidonic acid content in percents. During that index increase in bronchial lavage lipid extract more than 8.5 r.u., the diagnosis of malignant pulmonary tumor may be established.

Р е з ю м е

Проводилась сравнительная оценка изменений липидного состава трахеобронхиального секрета при злокачественном новообразовании и у больных с неспецифическими заболеваниями легких. Изучалось процентное соотношение жирных кислот в липидных экстрактах эндобронхиальных смывов методом газожидкостной хроматографии. Обследовано 20 больных с неспецифическими заболеваниями легких и 52 пациента с гистологически верифицированной онкопатологией легких. Установлено, что процентное содержание стеариновой и олеиновой кислот при злокачественной опухоли достоверно выше, чем при неспецифических заболеваниях легких. Содержание арахидоновой кислоты при раке легкого достоверно понижено по сравнению с неспецифическими заболеваниями легких и контрольной цифрой. Был выведен диагностический коэффициент: содержание стеариновой кислоты в процентах плюс содержание олеиновой



Фликсотид для ингаляций

Форма выпуска

Ингалятор Фликсотид

Выпускается в виде дозированного аэрозоля, высвобождающего при одном нажатии на специальный дозирующий клапан 25 мкг, 50 мкг, 125 мкг или 250 мкг активного вещества — флютиказона пропионата. Каждый ротадиск с флютиказоном пропионатом представляет собой блистер из двойной фольги, содержащий 4 равные дозы препарата, симметрично расположенные на диске. Каждая доза содержит смесь флютиказона пропионата (50, 100, 250 или 500 мкг) и лактозы с более крупным размером частиц. Вдыхать препарат необходимо с помощью специального прибора, специально разработанного для вышеописанных дисков.

Применение

Флютиказон пропионат обладает выраженным местным противовоспалительным действием.

Показания:

Взрослые:

Пациенты, нуждающиеся в регулярной терапии симптомов астмы, и пациенты с нестабильной или прогрессивно ухудшающейся астмой при существующем профилактическом лечении или получающие лечение только бронхолитическими средствами в настоящее время.

Пациенты с тяжелым течением астмы.

Дети:

Показано применение у детей, нуждающихся в профилактической лекарственной терапии астмы, включая

пациентов, симптомы которых не полностью купируются существующим профилактическим медикаментозным лечением в настоящее время.

Дозировка и введение

Флютиказон пропионат в виде ингалятора или ротадисков предназначен для использования в виде ингаляций. Необходимо убедить пациентов в регулярном использовании препарата. Начало лечебного эффекта лежит в пределах от 4 до 7 дней.

Дозы препарата должны быть индивидуально подобраны и составлены в зависимости от индивидуальных потребностей пациента.

Взрослые и дети старше 16 лет:

Рекомендуемая доза от 100 до 1000 мкг два раза в день ежедневно.

Рекомендована следующая схема применения препарата в зависимости от степени тяжести течения бронхиальной астмы.

Легкая степень тяжести течения БА — 100—250 мкг два раза в день.

Средняя степень тяжести течения БА — 250—500 мкг два раза в день.

Тяжелая степень течения БА — 500—1000 мкг два раза в день. Доза препарата может корректироваться, пока не будет достигнут контроль заболевания.

Дети старше 4 лет:

Рекомендуемая доза от 50 до 100 мкг ежедневно два раза в день. В зависимости от степени тяжести заболевания начальная доза препарата колеблется в интервале 50—100 мкг два раза в день ежедневно. Доза может корректироваться в зависимости от индивидуальной чувствительности пациентов и от степени выраженности симптомов астмы.

Противопоказания, предупреждения и т.д.

Противопоказания:

Ингаляции флютиказона пропионата противопоказаны пациентам, имеющим в анамнезе гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Предостережения:

При введении ингаляционного флютиказона пропионата функции надпочечников обычно остаются в пределах нормального диапазона.

У детей, принимающих рекомендованные дозы ингаляционного флютиказона пропионата, функции надпочечников остаются в пределах нормы. У детей, получавших ингаляционный флютиказон пропионат, не наблюдались какие-либо системные побочные эффекты, в особенности не было отмечено нарушения роста. Тем не менее, надо учитывать возможные эффекты от предыдущего периодического лечения пероральными стероидными препаратами. Ингалируемый флютиказон пропионат должен минимизировать потребность в пероральных стероидах.

Побочные явления:

В редких случаях может возникнуть кандидоз полости рта и горла (кандидозный стоматит). Таким пациентам полезно полоскать рот водой после применения ингалятора. Симптоматический кандидоз можно устранить местным противогрибковым лечением, пока продолжается применение ингалятора с флютиказоном пропионатом.

GlaxoWellcome

Россия, 117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61
Тел.: (095) 128-94-61, 128-94-69.
Факс: (095) 120-01-23.

Представительство в Санкт-Петербурге:

Россия, 199053, Санкт-Петербург, Большой проспект В.О., 9/6.
Тел./факс: (812) 119-62-73.

Проблема бронхиальной астмы, актуальность которой очевидна, особенно в последнее десятилетие, из-за неуклонного роста заболеваемости, тяжести течения и смертности, заставляет врачей и ученых брать новые вершины в улучшении диагностики и создании новых эффективных препаратов. Исторически терапия бронхиальной астмы концентрировалась на устранении обратимой обструкции дыхательных путей с помощью бронхолитических препаратов, таких как β_2 -агонисты и теофиллины. Однако, обеспечивая немедленное устранение симптомов, указанные препараты не предотвращают дальнейшее прогрессирование заболевания. И лишь в последние годы врачи пришли к выводу, что бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием и наиболее эффективно контролируется ингаляционными стероидами. Мирровая фармацевтическая индустрия стремится к созданию препаратов, обладающих высокой эффективностью в лечении бронхиальной астмы и минимальной возможностью возникновения побочных эффектов. Первым препаратом, разработанным в лабораториях компании Glaxo, был беклометазон дипропионат, который впервые дал возможность лечить бронхиальную астму ингаляционным способом и избежать побочных действий, характерных для пероральных стероидных препаратов. Дальнейшим достижением компании явилось создание Фликсотид (флутиказона пропионата), обладающего рядом преимуществ и отвечающего всем свойствам идеального ингаляционного стероидного препарата:

- высокая липофильность
- высокая селективность к глюкокортикостероидным рецепторам
- высокая афинность к глюкокортикостероидным рецепторам
- высокая местная активность и терапевтический индекс
- незначительная оральная биодоступность
- высокий системный клиренс
- неактивные метаболиты.

Разработка флутиказона пропионата открыла новые возможности в терапии бронхиальной астмы.

В настоящее время еще не достаточно выяснено, каким образом ингаляционные стероиды контролируют воспаление при бронхиальной астме, однако очевидно, что широта охвата основных звеньев воспаления делает их более эффективными, чем специфические антагонисты медиаторов. Механизм противовоспалительного действия препарата следующий. Благодаря высокой липофильности молекула препарата соединяется с глюкокортикостероидным рецептором в цитозоле клеток, участвующих в воспалении. Данный комплекс непосредственно влияет на транскрипцию генов через взаимодействие с молекулой ДНК. Данное влияние происходит двумя путями:

- угнетение функции имеющейся мРНК в синтезе воспалительных протеинов;
- образование новой мРНК и синтез новых противовоспалительных протеинов (липокортин, нейтральная пептидаза и т.д.). вновь синтезированные пептиды непосредственно угнетают фосфолипазу А₂, ответственную за продукцию простагландинов, лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов [1,2].

Успех противовоспалительного действия ингаляционных стероидов обусловлен физико-химическими и фармакокинетическими свойствами молекулы препарата.

Высокая липофильность

Молекула флутиказона пропионата обладает высокой липофильностью, что обеспечивает оптимальное внедрение препарата внутрь клетки и пролонгированное взаимодействие с глюкокортикостероидными рецепторами. Данное свойство также обуславливает низкую абсорбцию препарата в системное кровообращение и быструю инактивацию в печени.

Высокая селективность к глюкокортикостероидным рецепторам

Одним из наиболее важных моментов при создании фликсотид явилось обеспечение соответствующего взаимодействия с глюкокортикостероидными рецепторами и исключение влияния на другие рецепторы (прогестероновые, андрогеновые, эстрогеновые, минералокортикоидные), что дало возможность уменьшить количество побочных эффектов и повысить его противовоспалительную активность. В экспериментальных условиях было выяснено, что активность фликсотид в отношении прогестерона в 20 раз ниже, чем его глюкокортикостероидная активность, а влияние на андрогеновые, эстрогеновые и минералокортикоидные рецепторы практически отсутствует. При исследовании препарата в терапевтических дозировках не было отмечено влияния на указанные рецепторы.

Высокая афинность к глюкокортикостероидным рецепторам

Качество взаимодействия препарата с рецептором обуславливает силу и длительность его противовоспалительной активности. В экспериментальных условиях было установлено, что флутиказона пропионат обладает высокой афинностью к глюкокортикостероидным рецепторам (в 18 раз больше, чем дексаметазон, и в 200 раз больше, чем натуральный глюкокортикостероид — гидрокортизон)

Местная активность и терапевтический индекс

Местная противовоспалительная активность препарата оценивалась по сосудосуживающему тесту. Полученные результаты свидетельствовали, что флутиказона пропионат более чем в 8,2 раза сильнее флуцинолона ацетонида, используемого в качестве стандартного показателя при изучении местного противовоспалительного действия стероидов.

Одним из важных показателей эффективности и безопасности препарата является его терапевтический индекс, оцениваемый как соотношение между

Фликсотид (флутиказона пропионат) — новый шаг в терапии бронхиальной астмы

местной противовоспалительной активностью и его системными эффектами. Установлено, что флутиказона пропионат имеет высокий терапевтический индекс, равный 200.

Системная биодоступность

Оральная биодоступность флутиказона пропионата составляет менее 1%, что значительно ниже, чем у других ингаляционных стероидных препаратов. Подтверждением этому явились исследования, проведенные с внутривенным, ингаляционным и пероральным введением фликсотид. Уровень препарата в плазме измерялся чувствительным специфическим радиоиммунным методом. При внутривенном введении 2 мг препарата его плазменный клиренс был очень высоким (около 900 мл/мин), в то время как почечный клиренс был минимальным. Плазменный клиренс препарата практически эквивалентен току плазмы в печени. При приеме флутиказона пропионата внутрь в дозе 16 мг уровень радиоактивности плазмы был обусловлен наличием его метаболитов. Менее 5% полученной дозы препарата выводилось путем почечной фильтрации и 95% через кишечник. При внутривенном и оральном введении флутиказона пропионата не было обнаружено конъюгированных метаболитов в плазме. Одновременно проводилась оценка функции адренгоипоталамогипофизарной системы. Не было отмечено влияния препарата на уровень кортизола в плазме крови. Данное исследование демонстрирует, что флутиказона пропионат выводится из системного кровообращения со скоростью эквивалентной току плазмы в печени. Препарат полностью подвергается метаболизму в печени при первом прохождении, а образовавшиеся метаболиты не обладают системной и противовоспалительной активностью.

Рассмотренные выше свойства флутиказона пропионата были подтверждены программой многоцентровых клинических испытаний. Целью проводимых исследований явилось изучение эффективности и безопасности препарата при лечении мягкой, средней степени тяжести и тяжелой астмы у всех возрастных групп. Результаты свидетельствуют, что флутиказона пропионат в дозах от 100 мкг до 800 мкг при лечении бронхиальной астмы средней степени тяжести обеспечивает [3]:

- значительное, дозозависимое улучшение функции легких
- снижение потребности в дополнительной бронхолитической терапии
- минимальное количество побочных эффектов и отсутствие влияния в терапевтической дозе на уровень кортизола в плазме крови
- снижение частоты обострений.

Следует также отметить, что флутиказона пропионат был эквивалентно эффективен в виде аэрозоля и в виде сухой пудры, не отмечено различий при использовании препарата со спейсером и без него.

Изучалась возможность использования флутиказона пропионата в высоких дозах (до 2000 мкг) у больных с тяжелой формой бронхиальной астмы [4].

Исследование проводилось в течение 12 месяцев. Фликсотид назначался в виде дозированного аэрозольного ингалятора и сухой пудры. Препарат в обеих формах доставки значительно улучшал функциональные показатели легких и не вызывал изменения уровня кортизола в крови у 93% пациентов. Отмечено снижение количества обострений в течение исследуемого периода; у 70% пациентов обострения отсутствовали.

Таким образом, благодаря высокой эффективности и низкому уровню побочных системных эффектов препарата фликсотид может быть использован длительно в высоких дозах для лечения тяжелой астмы и как альтернатива оральной стероидной терапии.

Изучалось применение препарата у детей [5]. Фликсотид обеспечивал оптимальную эффективность в уменьшении количества симптомов бронхиальной астмы и снижении частоты обострений, и что особенно важно для детской возрастной группы, отсутствие влияния на скорость роста при длительном использовании [6].

Таким образом, фликсотид является новым, эффективным, безопасным средством для лечения бронхиальной астмы. Идеальные для ингаляционных стероидов фармакологические свойства фликсотид определяют его клинические преимущества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. Cell. 1989; 56: 335-44.
2. Adcock I.M., Bronnegard M., Barnes P.J. Glucocorticosteroid receptor mRNA localisation and expression in human lung. Am Rev Respir Dis 1991; 143: A628.
3. Dahl R., Uundback B., Malo J.L. et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. Chest 1993.
4. Noonan M.J., Chervinsky P., Weisberg S.G. et al. Fluticasone propionate aerosol in the treatment of oral corticosteroid dependent asthmatics. European Respiratory Journal 1993.
5. MacKenzie C.A., Weisberg E.G., Tabachnik E. et al. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. European Journal of pediatrics 1993.
6. Wolthers O.D., Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. Archives of Disease in Childhood 1993; 68: 673-676.

кислоты в процентах в отношении к процентному составу арахидоновой кислоты. При увеличении этого показателя в липидном экстракте эндобронхиального смыва свыше 8,5 диагностируют злокачественную опухоль легких.

Несмотря на усилия клиницистов всего мира проблема рака легких продолжает занимать одно из центральных мест в современной структуре заболеваемости населения. Как правило, во фтизиопульмонологическом стационаре возникают большие сложности при дифференциальной диагностике злокачественных новообразований с неспецифическими заболеваниями легких. Создавшееся положение требует поиска новых дополнительных средств диагностики рака легких, по возможности на более ранних стадиях [2,5].

В последние годы большой интерес как у онкологов, так и у терапевтов вызывает проблема патогенетической роли нарушений липидного обмена в процессе формирования злокачественной опухоли. Так, *C.R.Thompson* (1990), ссылаясь на результаты многих своих коллег, утверждает, что обратная корреляция между уровнем холестерина в сыворотке крови и смертностью от рака является не только результатом понижения холестерина как метаболического эффекта при еще не выявленных опухолях, но и определяется воздействием гиперхолестеринемии на процесс развития самой опухоли [6,12]. В 1985 г. были опубликованы данные группы исследователей из Высшей медицинской школы в Хаммерсмите о значительном влиянии злокачественных новообразований, в основном желудочно-кишечного тракта, на жирнокислотный спектр мембран эритроцитов и сочетание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [13]. На большом клиническом материале показано, что на ранних стадиях развития опухоли происходит снижение отношения процентного содержания стеариновой к олеиновой кислоте в мембранах эритроцитов почти вдвое, что дает значительный диагностический эффект. Впоследствии утверждалось, что показатели десатурации, выражающиеся в увеличении процентного состава ненасыщенных жирных кислот могут довольно точно характеризовать массу опухоли, стадию заболевания и даже степень злокачественности [9]. В возникшей затем полемике многие авторы возражали против использования коэффициента соотношения стеарат/олеат как диагностически значимого показателя степени десатурации высших жирных кислот [10,11]. В частности, указывалось на значение понижения содержания арахидоновой кислоты в мембранах эритроцитов при опухолевом процессе. Вообще в методике Вуда и его коллег отмечали большое количество неточностей, затрудняющих достоверную оценку результатов исследования. Само по себе изучение липидного состава мембран эритроцитов является достаточно неспецифичным исследованием, особенно для постановки диагноза опухоли конкретной локализации. Кроме того, необходимо учитывать особенности питания обследуемых больных, поскольку показатели липидного метаболизма и, соответственно, жирнокислотный спектр могут быть весьма вариабельны в зависимости от диеты [7,11].

Целью нашего исследования являлась более тщательная разработка дополнительных диагностических критериев

злокачественной опухоли легких. В связи с этим предполагалось проследить динамику показателей жирнокислотного состава эндобронхиального смыва, полученного по возможности в участке новообразования и из неповрежденных зон противоположного легкого у тех же больных в качестве контроля.

Всего нами обследовано 93 больных обоего пола в возрасте 20—60 лет. Из них у 20 пациентов диагностировали неспецифические заболевания легких, у 52 гистологически верифицирован диагноз злокачественной опухоли и у 21 при биопсии онкопатологии не выявлено. Среди лиц с установленным диагнозом рака легких 47 мужчин и 5 женщин. В анамнезе 32 пациента отмечали длительное интенсивное курение (до 1 пачки сигарет в день и более). При обследовании у 45 больных установлена центральная форма рака легкого и у 7 — периферическая. Гистологически у 25 больных выявлялся плоскоклеточный рак, у 11 — умеренно-дифференцированная аденокарцинома, у 6 — малодифференцированная аденокарцинома, у 4 — недифференцированный рак и у 6 пациентов — рак без уточнения. Клиническая картина также была различной в зависимости от стадии опухоли. В связи с этим мы выделяли три основные группы больных раком легкого. В 1-ю группу исследования входили 11 человек, у которых основным и почти единственным клиническим симптомом являлся приступообразный сухой кашель, сохраняющийся в течение нескольких месяцев. У 3 человек наблюдалось кровохарканье, у 2 субфебрильная температура, небольшое увеличение острофазовых показателей крови. При рентгенологическом исследовании у больных 1-й группы не выявлялось достоверных признаков поражения легких. Однако у 7 человек из этой группы наблюдалось слабо выраженное обеднение легочного рисунка, повышение воздушности легочных полей. Злокачественные новообразования у лиц 1-й группы являлись находкой при эндоскопическом обследовании. 2-я группа включала 31 пациента, при рентгенологическом обследовании которых выявлялись сегментарные или долевые затенения по типу воспалительной инфильтрации. Повышение температуры наблюдалось у 24 (77%) человек, интенсивный кашель у 27 (87%), кровохарканье у 14 (45%) больных, одышка определялась у 6 (19%) пациентов. Из лабораторных исследований: СОЭ у лиц 2-й группы не превышала 20 ± 7 мм/час, лейкоцитоз составлял $8,1 \pm 3,3 \times 10^9$ /л. На томограммах определялось сужение просвета бронхов у 7 человек, тень опухоли выявлялась у 4. 3-ю группу составили 10 пациентов, при рентгенологическом обследовании которых отчетливо выявлялся ателектаз, уменьшение доли легкого в объеме, на томограммах — выраженный бронхостеноз, у 4 чел. — “культя бронха”.

Всем пациентам проводилась фибробронхоскопия с прицельной биопсией. Эндобронхиальные смывы получали в объеме 10—15 мл по методике, описанной *Г.И.Лукомским и соавт.* [3]. Контролем служили смывы из неповреж-

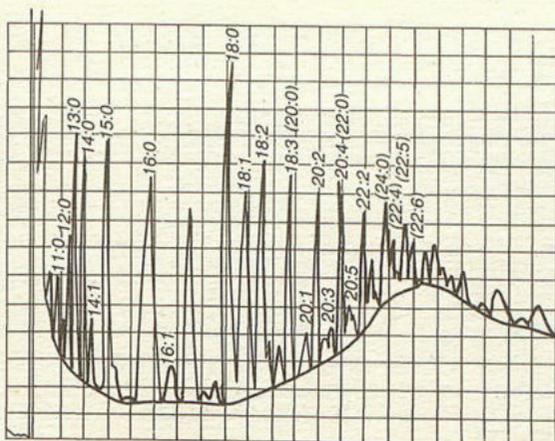


Рис. Газожидкостная хроматограмма у больного К., 50 лет, страдающего хроническим бронхитом.

Хроматограмма иллюстрирует четкое разделение пиков жирных кислот в липидном экстракте эндобронхиального смыва.

денных зон противоположного легкого. Липиды выделялись по методу *Y.Folch* в модификации *К.М.Синяка и соавт.* [4]. Гидролиз и метилирование липидов проводили путем прогревания экстрактов в избытке метанола и в присутствии серной кислоты, метод описан там же [4]. К концентрированным до капли экстрактам липидов добавляли 5 мл 1% серной кислоты в метаноле и в стеклянных пробирках с наглухо завинчивающимися изолирующими пробками, прогревали на водяной бане при 80°C в течение 20 мин, приливая к пробе перед окончанием инкубации 2 мл дистиллированной воды. После охлаждения проводили 3-кратную последовательную экстракцию метилированных продуктов гидролиза тремя миллилитрами гексан-эфирной смеси (1:1). Затем гексан-эфирные экстракты объединили и концентрировали в вакууме водоструйного отсоса до 50 мкл. Газохроматографическое исследование проводилось в хроматографе "Хром-5" с пламенно-ионизационным детектором. Вводили 2—3 мкл конечной смеси с предварительным исследованием спектра стандартного набора метиловых эфиров жирных кислот. Количественную оценку хроматограмм проводили методом внутренней нормализации, путем измерения площадей интересующих нас пиков и определения их доли (в относительных процентах) к общей сумме площадей пиков (рисунок). Результаты обрабатывали методом вариационной статистики (*t*-критерий Стьюдента) и корреляционного анализа.

Результаты нашего исследования показали прежде всего изменения процентного состава стеариновой, олеиновой и арахидоновой кислот в общем липидном наборе эндобронхиального смыва (табл.). Не было статистически достоверных отличий процентного содержания пальмитиновой кислоты при злокачественном новообразовании. В то же время отмечалась тенденция к повышению содержания стеариновой кислоты по сравнению с данными при неспецифических заболеваниях легких. Мы выявляли также значительное увеличение уровня олеиновой кислоты при опухоли по сравнению с неспецифическими заболеваниями

легких (НЗЛ) и контрольными цифрами. Но наиболее выраженные изменения касались уровня арахидоновой кислоты, который при злокачественном новообразовании достоверно понижался по сравнению с НЗЛ и контролем. По мнению некоторых авторов [1,8] арахидоновая кислота может оказывать селективный цитотоксический эффект на опухолевые клетки. Повышение уровня арахидоновой кислоты в клетках влияет на перекисные окисления липидов клеточных мембран, может способствовать значительному повышению содержания свободных радикалов. Точные механизмы предполагаемого избирательного эффекта в настоящее время изучены мало. Могут играть роль нарушения в обмене липидов, приводящие к дисбалансу протеинов и нуклеиновой кислоты, подавление митохондриальной функции [8]. Есть данные, что арахидоновая кислота, регулируя синтез простагландинов Е, способна влиять на активность защитной системы макрофагов при опухолевом процессе [1]. Для удобства диагностики мы свели полученные показатели стеариновой, олеиновой и арахидоновой кислот в единый коэффициент: процентное содержание стеариновой кислоты + процентное содержание олеиновой кислоты по отношению к процентному составу арахидоновой кислоты. Как видно из таблицы, в участках злокачественной опухоли этот показатель более чем в два раза превышал уровень при неспецифических заболеваниях легких и контрольную цифру. Учитывая доверительные границы показателя соотношения жирных кислот, можно говорить о диагностическом значении этого признака при величине свыше 8,5 ($11,8 \pm 1,1 \times 3$; $k=3$, при $p<0,001$).

Таким образом, при обследовании выявлялась определенная динамика показателей процентного соотношения жирных кислот эндобронхиального смыва в участке локализации злокачественной опухоли, прежде

Т а б л и ц а

Содержание жирных кислот в эндобронхиальном смыве больных различных групп ($M \pm m$), отн. %

Жирнокислотный состав	Контроль	Неспецифические заболевания легких	Злокачественная опухоль
C14:0	2,0±0,4	3,1±0,3	1,8±0,3
C15:0	1,9±0,1	1,7±0,2	2,0±0,15
C16:0	24,6±1,1	19,1±0,9	21,8±1,2
C16:1	3,3±0,4	3,7±0,3	4,4±0,45
C18:0	15,1±0,75	13,4±0,8	17,0±0,91*
C18:1	29,6±1,35	26,3±0,9	34,5±1,1**
C18:2	7,4±0,4	8,1±0,55	8,3±0,35
C20:4	9,6±0,8	10,2±0,75	5,9±0,66***
C22:1	4,2±0,2	4,9±0,25	5,1±0,3
(C18:0+C18:1)/C20:4	5,5±0,8	5,8±0,9	11,8±1,1***

П р и м е ч а н и е. * — статистически достоверные различия по сравнению с НЗЛ ($p<0,01$),

** — статистически достоверные различия по сравнению с НЗЛ ($p<0,001$) и контролем ($p<0,01$),

*** — статистически достоверные различия ($p<0,001$).

всего значительно понижался уровень процентного содержания арахидоновой кислоты. Данные изменения позволили вывести коэффициент отношения содержания стеариновой и олеиновой кислот к арахидоновой и при увеличении этого показателя в общем липидном экстракте эндобронхиального смыва свыше 8,5 диагностировать злокачественную опухоль легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов Л.Е., Прохорович А.Л., Верткин А.Л. и др. Жирные кислоты и злокачественные опухоли // Клин. мед.— 1992.— № 7—8.— С.20—23.
2. Коган Е.А. Предрак и рак легкого // Арх. пат.— 1990.— № 6.— С.76—83.
3. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопупмонология.— М., 1982.— С.400.
4. Синяк К.М., Оргель М.Я., Крук В.И. Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования // Лаб. дело.— 1976.— № 1.— С.37—41.
5. Трахтенберг А.Х. Рак легкого.— М., 1987.— С.304.
6. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии: Пер. с англ.— М., 1990.— С.380.

7. Borgeson C.E., Pardini L., Pardini R.S., Reitz R.C. Effects of Dietary fish oil on human mammary carcinoma on lipid metabolizing enzymes // Lipids.— 1989.— Vol.24, № 4.— P.290—295.
8. Das V.N., Begin M.E., Ells G. et al. Polyunsaturated fatty acid augment free radical ceneration in tumor cells in vitro // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1987.— Vol.145, № 1.— P.15—24.
9. Habib N.A., Hershman M.I., Smadija C. et al. Desaturation of cell membrane fatty by urine from patients with cancer // Surg. Res. Commun.— 1987.— № 1.— P.111.
10. Lawson N., Taylor A.Y., Manche A. et al. Inadequacy of oleic acid in erithrocytes as a marker of malignancies // Br. Med.J.— 1987.— Vol.294.— P.769.
11. Neoptolemos J.P., Clauton H., Heagerty A.M. et al. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer // Br. J. Cancer.— 1989.— Vol.58, № 5.— P.575—579.
12. Salmong C.E., Beaglenole R., Prior I.A. Are low cholesterol values associated with excess mortality // Br. Med. J.— 1985.— Vol.290.— P.422—424.
13. Wood C.B., Habib N.A., Thompson A. et al. Increase of oleic acid in erythrocytes associated with malignancies // Br. Med. Med. J.— 1958.— Vol.291.— P.163—164.

Поступила 21.03.94.

© Коллектив авторов, 1995

УДК 616.233-002.2-084.3

Н.Г.Яковлева, Н.И.Александрова, В.К.Кузнецова

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ

ГНЦ пульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург

THE AIRWAYS CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS DURING THE LONG-TERM DISPENSARY FOLLOW-UP

N.G.Jackovleva, N.I.Alexandrova, V.K.Kuznetsova

Summary

The prolonged study of airway pass was performed in 94 patients with various entities of chronic bronchitis (CB). The dynamics of airway pass was evaluated according to year averaged reductions (YAR) of FEV₁. This index was compared with physiological reduction standard (0.03 l). The negative dynamics of YAR FEV₁ was found in all the entities of CB but in most cases in chronic obstructive bronchitis (COB) In these cases FEV₁ diminution to the critical level (1.0 l) was occurred. After that the further decrease of FEV₁ wasn't noted, if particularly the treatment was proceeded. In patients with chronic non-obstructive bronchitis YAR FEV₁ was less expressed, but in most cases, the negative dynamics was occurred. The YAR FEV₁ study in patients with CB with reversible airway limitation was difficult because of clinical courses variations and occurrence of the negative dynamics.

Therefore, the YAR FEV₁ index may be available as one of diagnostic criteria in estimation of functional state dynamics in patients with various entities of CB.

Резюме

Проводилось продолжительное исследование проходимости дыхательных путей у 94 больных с различными формами хронического бронхита. Динамика бронхиальной проходимости оценивалась по среднегодовому снижению (СГС) FEV₁. Этот показатель сравнивался со стандартом физиологического снижения (0,03 л). Отрицательная динамика СГС FEV₁ была выявлена во всех формах хронического