

У.Р. Фархутдинов

Эффективность α -токоферола при внебольничной пневмонии

Больница № 21, г. Уфа

U.R. Farkhutdinov

Efficacy of α -tocopherol administration in community-acquired pneumonia

Summary

We studied effect of α -tocopherol on clinical course and production of reactive oxygen species (ROS) in the whole blood in patients with community-acquired pneumonia (CAP). The trial involved 70 patients with CAP. Generation of ROS was studied using the luminol-dependent chemiluminescence (LDCL) method. Conventional treatment was given to all the patients. Besides this, 35 patients received α -tocopherol. LDCL intensity of the blood was enhanced in all the patients. Treatment with α -tocopherol decreased ROS blood concentration and resulted in positive dynamics of clinical and laboratory parameters. By contrast, patients on the conventional treatment maintained high LDCL intensity and there was slowly-resolved course of inflammation in many cases. So, α -tocopherol improved redox status in patients with CAP and increased efficiency of the treatment.

Резюме

Изучено влияние α -токоферола на течение заболевания и продукцию активных форм кислорода (АФК) в цельной крови у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). В исследование были включены 70 больных ВП. Продукцию АФК в цельной крови больных изучали методом регистрации люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Общепринятую терапию получали 35 больных ВП. В комплексе лечения 35 больных был использован α -токоферол. У больных ВП интенсивность ХЛ цельной крови была повышена. Лечение α -токоферолом сопровождалось снижением генерации АФК в крови, положительной динамикой клинических и лабораторных показателей больных ВП. Напротив, у больных, получавших общепринятую терапию, сохранялась высокая интенсивность ХЛ цельной крови, воспалительный процесс часто приобретал затяжное течение. Следовательно, использование α -токоферола у больных ВП корригировало состояние свободнорадикального окисления и повышало эффективность их лечения.

Проблема внебольничной пневмонии (ВП) является одной из наиболее актуальных в современной медицине [1–3]. Несмотря на постоянное совершенствование антибактериальной терапии, заболеваемость ВП остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению [1, 2]. В литературе имеются указания на изменение характера течения ВП, частое развитие осложнений и рост летальности при этом заболевании [3, 4]. До настоящего времени затруднена этиологическая верификация ВП, остается низким уровень ее клинической и рентгенологической диагностики [5–7]. Вышеизложенное указывает на необходимость дальнейшего совершенствования лечебных и диагностических мероприятий при этом заболевании.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о важном значении процессов свободнорадикального окисления (СРО) в патогенезе неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) [8, 9]. В органах дыхания имеются все условия для развития окислительного стресса: прямой контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот, являющихся основным субстратом свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), присутствие альвеолярных макрофагов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода (АФК) [10, 11]. Избыточная генерация АФК фагоцитами, при несостоятельности защитной антиокси-

дантной системы, инициирует ПОЛ, оказывает повреждающее действие на окружающие ткани, вызывает появление ряда биологически активных соединений [12, 13]. Исходя из этого, использование препаратов, устраняющих нарушения СРО при заболеваниях легких, является патогенетически оправданным. Одним из эффективных средств воздействия на процессы СРО липидов при различных патологических процессах является природный антиоксидант α -токоферол (α -ТФ). Его привлекательной особенностью является способность выступать в роли как антирадикального, так и структурного стабилизирующего фактора биологических мембран, обрывающего цепи СРО липидов [14, 15].

Целью данной работы явилось изучение эффективности использования α -токоферола в комплексной терапии ВП.

Материалы и методы

В исследование были включены 70 больных ВП в возрасте от 20 до 60 лет, из них женщин — 18 (25,7 %), мужчин — 52 (74,3 %). Средний возраст обследованных составил $38,2 \pm 4,5$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Диагноз пневмонии устанавливался на основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [1].

У всех больных в динамике проводились клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные методы исследования, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). В цельной крови больных ВП исследовали продукцию АФК методом регистрации спонтанной (СП) и индуцированной (ИН) люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) [16]. Регистрацию ЛЗХЛ осуществляли аппаратом "Хемилюминометр-0003" (УГАТУ, Россия). В качестве индуктора фагоцитоза клеток крови использовали 18-часовую культуру стафилококка штамма 209 концентрацией 10^9 микробных клеток в 1 мл. Анализировали спонтанное свечение (СпС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС), СПЛЗХЛ и ИНЛЗХЛ цельной крови больных. Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5,1 \times 10^5$ квант/с. Для количественной оценки состояния больных ВП проводили расчет клинического индекса тяжести заболевания (ПК) [17]. В зависимости от характера проводимого лечения все больные были разделены на 2 группы, рандомизированные по полу, возрасту, тяжести заболевания. В группу сравнения вошли 35 больных, получавших общепринятую терапию (ОТ) антибактериальными, дезинтоксикационными, муколитическими средствами. Основную группу составили 35 больных ВП, которым наряду с общепринятой терапией был назначен α -ТФ. Препарат больным вводили внутримышечно ежедневно по 1,0 мл 30%-ного раствора. Лечение α -ТФ проводили на фоне антибиотикотерапии в течение 7–10 дней. Результаты исследования в основной группе сопоставляли с данными, полученными при лечении больных группы сравнения. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов, лабораторных и рентгенологических данных, показателей ЛЗХЛ цельной крови больных.

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи программы *Statistica* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При госпитализации состояние у 63 больных ВП было расценено как средней тяжести, у 7 — как тяжелое. Экстренность госпитализации больных составила 81,4 % случаев, в первые 3 сут заболевания обратились в стационар 25,7 % пациентов. Повышение температуры наблюдалось у 87,1 % больных, кашель — у всех обследованных, гнойный характер мокроты — у 77,1 %, одышка различной степени выраженности у 68,6 %, боли в грудной клетке у 78,6 % больных. При физикальном обследовании укорочение перкуторного звука отмечалось у 78,6 %, а хрипы в легких выслушивались у 91,4 % пациентов. В анализах крови у 72,8 % больных выявлялся лейкоцитоз свыше $8,0 \times 10^9/\text{л}$, у 14,3 % — палочко-ядерный сдвиг нейтрофилов в лейкоформуле, у 92,8 % боль-

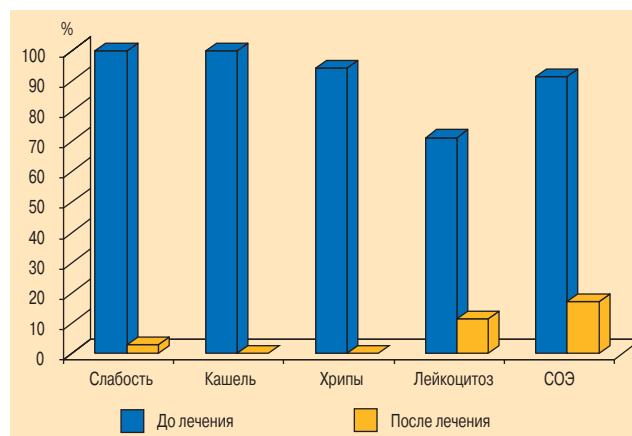


Рис. 1. Динамика клинических симптомов и показателей гемогаммы у больных ВП на фоне терапии α -токоферолом

ных — ускоренное СОЭ. При рентгенологическом исследовании в 60,0 % случаев пневмонический процесс локализовался в правом легком, а в 40,0 % — в левом легком. В 40,0 % случаев поражалась нижняя доля правого легкого. Объем поражения легочной ткани у 41,4 % обследованных составил один сегмент, у 22,9 % — два и более сегмента, у 35,7 % — занимал целую долю. При микробиологическом исследовании у 54,3 % пациентов удалось выделить из мокроты *Str. Pneumoniae*. Различного характера осложнения (шок, абсцедирование, плеврит) отмечались у 11,4 % больных. Клинический индекс тяжести (ПК) больных ВП, рассчитанный с учетом вышеперечисленных данных, составил $3,14 \pm 0,18$.

При исследовании ЛЗХЛ у больных ВП было выявлено повышение интенсивности свечения цельной крови (табл. 1). По сравнению со здоровыми, у больных СС СПЛЗХЛ была повышена до $0,43 \pm 0,06$ (отн. ед. ($p < 0,05$)), а СС ИНЛЗХЛ увеличена до $102,69 \pm 8,04$ отн. ед. ($p < 0,05$). Проведенный сравнительный анализ показал наличие корреляционной связи СС СПЛЗХЛ и СС ИНЛЗХЛ с содержанием лейкоцитов ($r = 0,44$; $r = 0,46$; $p < 0,05$) и палочко-ядерных нейтрофилов в периферической крови ($r = 0,35$; $r = 0,42$; $p < 0,05$), с СОЭ ($r = 0,49$; $r = 0,51$; $p < 0,05$) и сывороточным уровнем γ -глобулинов ($r = 0,78$; $r = 0,76$; $p < 0,05$). Таким образом, для боль-

Таблица 1
Показатели ЛЗХЛ крови (отн. ед.)
у больных ВП ($M \pm m$)

Показатели	Контроль ($n = 30$)	Больные ВП ($n = 70$)
СПЛЗХЛ:СпС	$0,43 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,06^*$
МС	$1,49 \pm 0,09$	$5,6 \pm 0,55^*$
СС	$8,8 \pm 0,62$	$34,59 \pm 4,71^*$
ИНЛЗХЛ:СпС	$1,54 \pm 0,13$	$3,98 \pm 0,44^*$
МС	$2,73 \pm 0,18$	$16,51 \pm 1,6^*$
СС	$22,17 \pm 1,08$	$102,69 \pm 8,04^*$

Примечание: СПЛЗХЛ — спонтанная люминол-зависимая хемилюминесценция; ИНЛЗХЛ — индуцированная люминол-зависимая хемилюминесценция; СпС — спонтанное свечение; МС — максимальная светимость; СС — светосумма свечения; * — отличия от группы контроля ($p < 0,05$).

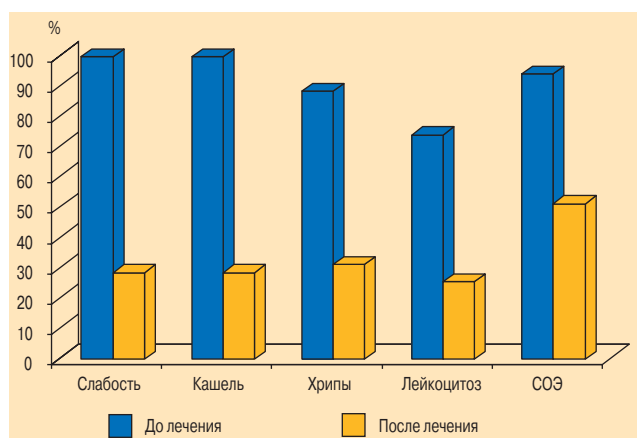


Рис. 2. Динамика клинических симптомов и показателей гемограммы у больных ВП на фоне общепринятой терапии

ных ВП в разгар заболевания было характерным повышение генерации АФК в крови.

Полученные данные явились основанием для включения природного антиоксиданта α -ТФ в комплексную терапию больных ВП.

На 3 сутки антиоксидантной терапии у 80,0 % больных основной группы нормализовалась температура тела. После лечения с использованием α -ТФ у них прекратился кашель, исчезли хрипы в легких, в единичных случаях отмечались слабость и повышенная потливость (рис. 1). Демонстративной оказалась и динамика показателей общеклинического анализа крови у больных основной группы. Умеренный лейкоцитоз выявлялся у 11,4 %, а ускоренное СОЭ — у 17,1 % обследованных. Полное разрешение рентгенологических признаков ВП к исходу лечения α -ТФ отмечалось у 71,4 % больных, затяжное течение заболевания у них наблюдалось только в 2 случаях (5,7 %). После лечения у больных пневмонией основной группы ПК составил $0,60 \pm 0,01$.

Совершенно иной была картина заболевания у больных ВП, получавших только общепринятую терапию. На фоне лечения у них в 74,3 % случаев наблюдался длительный субфебрилитет. После лечения жалобы на слабость и кашель отмечались у 28,6 % больных, хрипы в легких сохранялись у 31,4 % об-

следованных (рис. 2). В общеклинических анализах крови у этих больных в 25,3 % случаев выявлялся лейкоцитоз, и в 51,4 % — ускоренное СОЭ. После окончания антибактериальной терапии рентгенологические признаки ВП регистрировались у 62,8 % больных. Затяжное течение заболевания у них наблюдалось в 31,4 % случаев, т. е. чаще чем в основной группе. После общепринятой терапии у больных пневмонией ПК был выше, чем у лечившихся α -ТФ ($1,02 \pm 0,08$ против $0,60 \pm 0,01$; $p < 0,05$).

Клинический эффект антиоксидантной терапии у больных ВП сопровождался нормализацией ЛЗХЛ крови. На фоне лечения с использованием α -ТФ отмечалось снижение повышенных показателей ЛЗХЛ крови больных (табл. 2). В этой группе СС СПЛЗХЛ снизилась с $34,81 \pm 4,69$ отн. ед. до $7,12 \pm 0,88$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС ИНЛЗХЛ понизилась с $102,82 \pm 8,01$ отн. ед. до $28,94 \pm 3,81$ отн. ед. ($p < 0,05$). При общепринятой терапии у больных динамика показателей ЛЗХЛ крови была менее выраженной. Большинство из них превышали контрольные данные, что свидетельствовало о сохраняющихся нарушениях продукции АФК в крови.

Таким образом, применение α -ТФ в комплексной терапии больных ВП способствовало улучшению течения заболевания, более полному разрешению воспалительного процесса, нормализации лабораторных показателей и рентгенологической картины в легких, снижению интенсивности генерации АФК в крови. В группе больных, получавших только общепринятую терапию, чаще наблюдались случаи затяжного течения заболевания и замедленная динамика клинико-лабораторных показателей, сохранялись нарушения в состоянии СРО.

Обсуждая механизмы терапевтической эффективности α -ТФ у больных ВП нельзя не учитывать роль, принадлежащую СРО в осуществлении типовых реакций организма. С одной стороны, СРО — необходимый биологический процесс, обеспечивающий нормальную жизнедеятельность организма, с другой — его нарушение является универсальным механизмом, лежащим в основе различных патологических состояний, в том числе и заболеваний

Таблица 2
Влияние α -ТФ на показатели ЛЗХЛ крови (отн. ед.) у больных ВП ($M \pm m$)

Показатели	Контроль ($n = 30$)	Больные ВП ($n = 70$)			
		ОТ + α -ТФ ($n = 35$)		ОТ ($n = 35$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПЛЗХЛ:СпС	$0,43 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,05^*$	$0,35 \pm 0,06^{**}$	$0,82 \pm 0,04^*$	$0,37 \pm 0,05^{**}$
МС	$1,49 \pm 0,09$	$5,7 \pm 0,51^*$	$1,09 \pm 0,13^{***}$	$5,6 \pm 0,53^*$	$2,01 \pm 0,37^{**}$
СС	$8,8 \pm 0,62$	$34,81 \pm 4,69^*$	$7,12 \pm 0,88^{***}$	$34,31 \pm 4,55^*$	$11,23 \pm 0,88^{**}$
ИНЛЗХЛ:СпС	$1,54 \pm 0,13$	$4,01 \pm 0,42^*$	$1,31 \pm 0,18^{***}$	$3,97 \pm 0,43^*$	$2,03 \pm 0,2^{**}$
МС	$2,73 \pm 0,18$	$16,57 \pm 1,58^*$	$4,37 \pm 0,61^{***}$	$16,46 \pm 0,52^*$	$5,32 \pm 0,61^*$
СС	$22,17 \pm 1,08$	$102,82 \pm 8,01^*$	$28,94 \pm 3,81^{***}$	$102,44 \pm 7,93^*$	$44,67 \pm 4,6^{**}$

Примечание: СПЛЗХЛ — спонтанная люминолзависимая хемилюминесценция; ИНЛЗХЛ — индуцированная люминолзависимая хемилюминесценция; СпС — спонтанное свечение; МС — максимальная светимость; СС — светосумма свечения; * — отличия от группы контроля ($p < 0,05$); ** — отличия от данных до лечения ($p < 0,05$); * — отличия между группами больных после лечения ($p < 0,05$).

органов дыхания [8, 12]. Нарушение состояния равновесия между инициаторами СРО, в том числе АФК и механизмами, сдерживающими этот процесс, приводит к развитию патологии. Поэтому вполне обоснованным является использование антиоксидантов в комплексной терапии у больных НЗЛ. Природный антиоксидант α -ТФ обладает высокой антирадикальной активностью, способностью ингибировать АФК, регулировать скорость ПОЛ и физико-химические свойства биомембран, обрывать СРО липидов [14]. Устраняя нарушения СРО у больных ВП, α -ТФ позволяет оптимизировать результаты их лечения.

Заключение

1. У больных ВП высокая интенсивность ЛЗХЛ цельной крови свидетельствует о повышенной генерации АФК.
2. Использование α -ТФ в комплексной терапии у больных ВП снижает продукцию АФК в крови, улучшает результаты лечения.

Регистрация ЛЗХЛ крови у больных ВП позволяет обосновать назначение им антиоксидантной терапии и контролировать ее эффективность.

Литература

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.: М — Вести; 2006.
2. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community — acquired pneumonia. Ann. Intern. Med. 2003; 138: 109—118.
3. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. Practice guidelines for the management of community — acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 347—382.
4. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Каминский В.В. Внебольничные стафилококковые пневмонии. Инфекции и антимикроб. тер. 2001; 3: 44—47.
5. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония: диагностика и дифференциальная диагностика. Атмосфера 2003; 3: 7—10.
6. Зубков М.Н. Внебольничные пневмонии: этиологическая диагностика и антимикробная терапия. Рус. мед. журнал 2004; 5: 290—296.
7. Черняев А.Л. Диагностические ошибки в пульмонологии. Пульмонология 2005; 3: 5—9.
8. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в генезе ХОБЛ. Атмосфера 2002; 4: 24—25.
9. Kelly F.J., Mudway I., Biomberg A. et al. Altered lung antioxidant status in patients with mild asthma. Lancet 1999; 354 (9): 482—483.
10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. Л.; 1987.
11. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). СПб.: Игра; 2000.
12. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. Вестн. РАМН 1999; 2: 3—10.
13. Yoshida Y., Maruyama M., Fujita T. et al. Reactive oxygen intermediates stimulate interleukin — 6 production in human bronchial epithelial cells. Am.J. Physiol. 1999; 276: 900—908.
14. Евстигнеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран. Биол. мембраны 1998; 2: 119—136.
15. Niki E. α -Tocopherol. In: Cadenas E., Packer L., eds. Handbook of antioxidants. Antioxidants in health and disease. New-York: Dekker Inc.; 1996. 3—25.
16. Фархутдинов Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминесценции ХЛ — 003. В кн.: Бурлакова Е.В. (ред.) Методы оценки антиоксидантной активности веществ лечебного и профилактического назначения. М.: РУДН; 2005. 147—155.
17. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита и бронхиальной астмы. Тер. арх. 1986; 3: 63—71.

Поступила 20.07.06
© Фархутдинов У.Р., 2007

УДК 616.24-002-085.356:577.161.3