

15. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid peroxides // *Lipids*.— 1980.— Vol.15, № 3.— P.137—140.
16. Cantin A.M., Larivee P., Begin R.O. Extracellular glutathione suppresses human lung fibroblast proliferation // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1990.— № 3.— P.79—85.
17. Meyers D.G., Maloley H.A., Weeds D. Safety of antioxidant vitamins // *Arch. Intern. Med.*— 1996.— Vol.156.— P.925—935.
18. Wallaert B., Aerts C., Gressier B. et al. Oxidative inactivation of α_1 -proteinase inhibitor by alveolar epithelial type II cells // *J. Appl. Physiol.*— 1993.— Vol.75.— P.2376—2382.

Поступила 15.05.97.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-036.12-06:616.155.32-036.12-085.281

В.М.Провоторов, Ю.Н.Чернов, А.Ю.Казабцов, Л.В.Попова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДИУЦИФОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Кафедра факультетской терапии и кафедра клинической фармакологии Воронежской
государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко

EFFECTIVITY OF DIUCIFON TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES WITH CHRONIC LYMPHOLEUCOTIC PATIENTS

V.M.Provotorov, Y.N.Chernov, A.Y.Kazabtsov, L.V.Popova

Summary

The immunomodulating effects of diucifon were studied on 29 chronic lympholeucotic patients at acute stages of chronic obstructive pulmonary diseases, with results compared to tests of 27 patients who were not receiving immunocorrective medication at acute COPD stages accompanied by CLL. Immunotherapy was combined with cytoxan, chlorambucil and prednisolone chemotherapy on universally accepted hematological patterns, and with permanently monitored clinical symptoms, expectoration time according to the amount of inhaled inulin excretion, and tussal clearance, studied by tussography for immunographic characteristics I and II.

Diucifon treatment removed COPD symptoms sooner than with controls. Same about inhaled inulin excretion, and numerical reduction of general and maximum tussal beats. The number of T and B lymphocytes remained unchanged, against an improved helper/suppressor ratio and a tangible improvement of phagocytic characteristics.

Резюме

У 29 больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на фоне хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) изучено влияние иммуномодулятора диуцифона. Результаты исследования сравнивались с результатами обследования 27 больных с обострением ХОБЛ с сопутствующим ХЛЛ, не получавших иммунокорректора. Иммунотерапия проводилась в сочетании с химиотерапией циклофосфаном, хлорбутином, преднизолоном по общепринятым в гематологии схемам. Под контролем находились динамика клинических проявлений, время экспекторации, определяемое по количеству выделенного ингалированного инулина, кашлевой клиренс, исследуемый путем мониторинга кашля туссографом ИКТ-I и параметров иммунограммы.

Оценка приведенного клинического материала показала, что у больных, получавших диуцифон, быстрее происходило исчезновение клинических симптомов ХОБЛ, выделение ингалированного инулина, уменьшение количества как общих кашлевых толчков, так и количества максимальных кашлевых толчков. При анализе изменений иммунологических показателей под влиянием диуцифона установлено, что у больных на фоне химиотерапии на том же уровне оставалось количество Т- и В-лимфоцитов, в положительную сторону изменялось соотношение хелперов и супрессоров, достоверно улучшались показатели фагоцитоза.

Серьезной проблемой, по нашему мнению, остается проблема иммунологической защищенности человеческого организма при лимфопролиферативных забо-

леваниях крови. Снижение иммунобиологической реактивности способствует развитию у больных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, что утя-

Таблица 1

Сравнительная оценка клинических проявлений у больных с обострением ХОБЛ с сопутствующим ХЛЛ на фоне приема диуцифона и без него

Показатели	Длительность сохранения (дни)	
	Контрольная группа	Основная группа
Слабость	11,4±2,1	9,1±1,4
Потливость	8,6±1,6	6,7±1,8
Лихорадка	8,8±1,1	6,1±1,3*
Кашель	15,4±1,7	11,5±1,9*
Выделение мокроты	12,6±2,9	10,5±2,5
Хрипы	7,4±1,3	7,5±0,9
Одышка	3,8±0,6	3,7±0,5
Значение СОЭ	18,7±2,4	15,2±2,1

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 * — достоверные различия от контроля ($p < 0,05$).

желаяет и учащает обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В соответствии с этим разработка методов иммунокорригирующей терапии — одна из актуальных задач клинической практики.

Целью нашей работы явилось изучение целесообразности применения иммунокорректора диуцифона у больных с обострением ХОБЛ на фоне хронического лимфолейкоза (ХЛЛ).

Диуцифон, ранее известный как противолепрозный препарат, рекомендован фармакологическим комитетом Минздрава СССР к применению как у взрослых, так и у детей в качестве иммуностимулятора. Химическое название его пара-пара-бис (2,6-диокси-6-метилпиримидинил-5-сульфоамида)-дифенилсульфон, эмпирическая формула $C_{22}H_{20}N_6O_{10}S_3$, молекулярная масса 624,6. Вещество представляет собой мелкокристаллический порошок, плохо растворимый в воде, спирте и хлороформе. Препарат применялся внутрь по 0,1 г два раза в день в течение пяти дней. Суммарная доза диуцифона на курс составила 1 г.

Эффективность иммуномодулятора изучали с учетом динамики клинических проявлений, оценки состояния времени экспекторации, кашлевого клиренса, показателей иммунитета. Для оценки лечебного действия диуцифона использовали следующие клинические критерии: общая слабость, потливость, лихорадка, кашель, выделение мокроты, одышка, наличие хрипов, изменение СОЭ. Оценка трахеобронхиального очищения проводилась по времени выделения ингалированного инулина, а исследование кашлевого клиренса проводилось путем мониторинга кашля туссографом ИКТ-I, разработанным профессором В.М.Провоторовым совместно с инженерами ОКБМ г.Воронежа [3]. При изучении иммунного статуса использовали показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звена иммунитета. Количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов определяли методом непрямой иммуофлюоресценции с использованием специфических моноклональных антител (ОКТ-11, ОКТ-4, ОКТ-8, ОКВ 2), уровень иммуноглобулинов — по G.Mancini et al. [4]. Фагоцитарное звено исследовали с применением строго стандартизированных функциональных тестов. Оценку поглотительной способности нейтрофилов характеризовали с помощью фагоцитарного индекса (ФИ) — процент нейтрофилов, поглотивших частички латекса диаметром 1,4—1,5 мкм и фагоцитарного числа (ФЧ) — среднее количество частиц, захваченных одной клеткой.

Исследования проводили на 1-3-й день от момента поступления в стационар и 13—14-й день нахождения в стационаре. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Нами обследовано 56 человек с обострением ХОБЛ и сопутствующими ХЛЛ (25 мужчин и 31 женщина). Диуцифон применен у 29 человек (13 мужчин и 16 женщин). Эти больные вошли в основную группу. Контрольную группу составили 27 человек (12 мужчин и 15 женщин), не получавших иммунокорректор. Возраст больных от 44 до 72 лет. Длительность заболевания ХОБЛ — от 2 до 12 лет, ХЛЛ — от 1 до 7 лет. Все больные основной и контрольной групп ранее и в момент обследования, а больные основной группы во время приема диуцифона получали цитостатическую и стероидную терапию (циклофосфан, хлор-

Таблица 2

Динамика показателей экспекторации у больных контрольной и основной групп

Показатели		Контрольная группа	Основная группа
Общее количество кашлевых толчков	до лечения	114,1±34,6	111,7±33,1
	после лечения	28,5±20,1	24,2±18,4
Количество максимальных кашлевых толчков	до лечения	31,2±14,6	33,4±15,4
	после лечения	11,2±4,2	7,2±3,1
Время выделения инулина, час	до лечения	61,8±6,1	61,4±5,9
	после лечения	42,7±2,8	35,8±2,5*

Влияние диуцифона на иммунологические показатели

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФИ, %	59,2±1,5	55,6±1,2	58,3±0,9	72,8±1,3*
ФЧ, усл. ед.	3,75±0,1	3,64±0,08	3,88±0,08	6,63±0,1*
Лимфоциты, %	37,5±0,9	32,2±1,1	38,1±0,7	32,5±0,9
абс. (10/л)	2,9±0,2	2,2±0,3	2,8±0,1	2,6±0,2
Т-лимфоциты, %	65,1±0,9	59,1±1,4	67,7±1,2	66,8±1,7*
Т-хелперы, %	32,2±1,1	25,6±1,0	30,9±0,8	28,8±1,3*
Т-супрессоры, %	26,1±1,2	23,8±0,9	25,3±0,9	20,8±0,7*
В-лимфоциты, %	10,2±0,5	9,7±0,6	10,9±0,6	13,2±1,1*
Хелперно-супрессорный индекс	1,23±0,07	1,07±0,09	1,22±0,1	1,38±0,08*
Ig A, г/л	2,12±0,2	1,69±0,1	1,85±0,1	1,14±0,15
Ig M, г/л	1,44±0,3	1,51±0,1	1,54±0,2	1,48±0,15
Ig G, г/л	6,28±0,7	6,38±0,6	6,47±0,8	8,07±0,6*

бутин, преднизолон) по общепринятым в гематологии схемам.

Оценка динамики клинических проявлений у больных, получавших диуцифон, и больных без соответствующей иммунокорригирующей терапии представлена в табл.1. Результаты лечения оценивались по степени продолжительности представленных нами в таблице клинических симптомов. В основной и контрольной группах различали больных с отчетливым улучшением, улучшением, отсутствием эффекта и ухудшением. Динамику клинических симптомов сравнивали с больными, не получавшими диуцифон, на 13—14-й день нахождения в стационаре. Отчетливым улучшением считалось исчезновение к указанному сроку лихорадки, кашля, потливости, одышки, сухих хрипов, практически прекращалось выделение мокроты, отмечалась положительная динамика лабораторных показателей. Улучшением считалась выраженная положительная динамика клинических симптомов. При ухудшении имела место отрицательная динамика 1—3 указанных показателей. Таким образом, по данной градации больные основной группы распределялись следующим образом: отчетливое улучшение — 9 больных, улучшение — 19 больных, ухудшение — 1. В контрольной группе соотношение было следующим: отчетливое улучшение — 5, улучшение — 13, отсутствие эффекта — 7, ухудшение — 2.

Изучая время экспекторации, определяемое по количеству выделенного инулина в каждой порции мокроты, было выявлено увеличение его у всех больных обеих групп в момент обострения ХОБЛ. При этом преобладал неравномерный тип его выделения, характеризующийся то увеличением, то уменьшением количества инулина в последовательных порциях мокроты, что указывает на наличие цилиарной дискинезии. Динамика показателей экспекторации у больных контрольной и основной групп представлена в табл.2. Время экспекторации инулина у всех больных суще-

ственно не отличалось до лечения. Однако к 13—14-му дню лечения быстрее выделение ингалированного индикатора происходило у больных, получавших диуцифон (35,8±2,5 часа), где время экспекторации стало на 16,2% меньше. К 13—14-му дню лечения неравномерность выделения инулина в контрольной группе сохранилась у 10 больных (до лечения у 19), в основной группе — у 7 (до лечения у 22).

Исследуя кашлевой клиренс в течение 8 часов в дневное время, можно видеть, что у больных с обострением ХОБЛ с сопутствующим ХЛЛ после приема диуцифона к указанному сроку в целом несколько больше уменьшилось количество как общих кашлевых толчков, так и количество максимальных кашлевых толчков.

Анализ изменений иммунологических показателей под влиянием диуцифона показал, что в большинстве случаев у больных на фоне приема цитостатиков и гормонов происходило абсолютное снижение Т- и В-лимфоцитов, а относительное количество их оставалось примерно на том же уровне. В контрольной группе больных отмечалось снижение и абсолютного, и относительного количества Т- и В-лимфоцитов. В положительную сторону изменялось соотношение ОКТ-4 и ОКТ-8 (табл.3) у больных основной группы. На фоне приема диуцифона прослеживалось снижение Т-супрессоров и замедление темпа снижения Т-хелперов. Таким образом, у больных основной группы в большинстве случаев повышался хелперно-супрессорный индекс. Наибольший эффект применение иммунокорректора произвело на фагоцитарное звено иммунитета. Нами обнаружено бесспорное улучшение показателей фагоцитоза, несмотря на сопутствующую химиотерапию. ФИ к 13—14-му дню увеличился на 25%, а ФЧ на 71%, в то время как в контрольной группе оба показателя к указанному сроку имели тенденцию к снижению. Нами не обнаружено каких-либо закономерностей влияния диуцифона на синтез иммуногло-

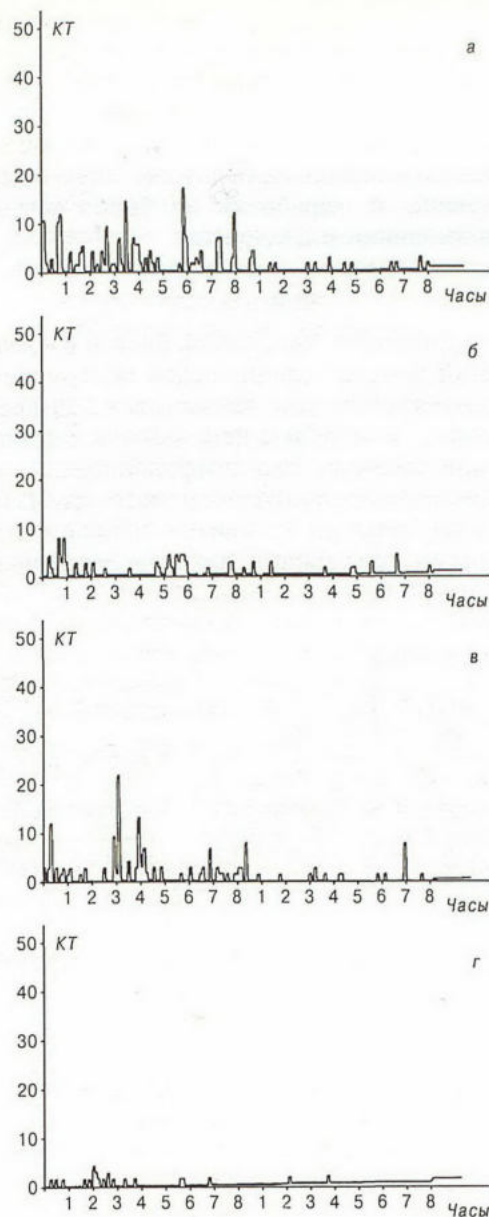


Рис.1. Туессограммы обследованных больных. а — больного С. до лечения; б — того же больного на 14-й день пребывания в стационаре; в — больного П. до лечения; г — того же больного на 14-й день пребывания в стационаре.

На рисунках по оси абсцисс — время наблюдения в часах, по оси ординат — количество кашлевых толчков (КТ). Слева на туессограмме регистрация общего количества кашлевых толчков за 8 часов. Справа на туессограмме — регистрация количества максимальных по уровню кашлевых толчков за 8 часов.

булинов (Ig). Отмечен лишь незначительный рост IgG у больных основной группы. Можно предположить, что иммуномодулирующее действие диуцифона в первую очередь связано с активирующим влиянием на фагоцитарное звено иммунитета, а также, возможно, с увеличением количества Т- и В-лимфоцитов, изменением соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров.

В представленных ниже клинических примерах действие диуцифона показательно.

Клинический пример 1 (контрольная группа). Больной С., 51 год, болен ХЛЛ около 3 лет. Страдает хронической обструктивной болезнью легких в течение 5 лет. Обострения 3—4 раза в год.

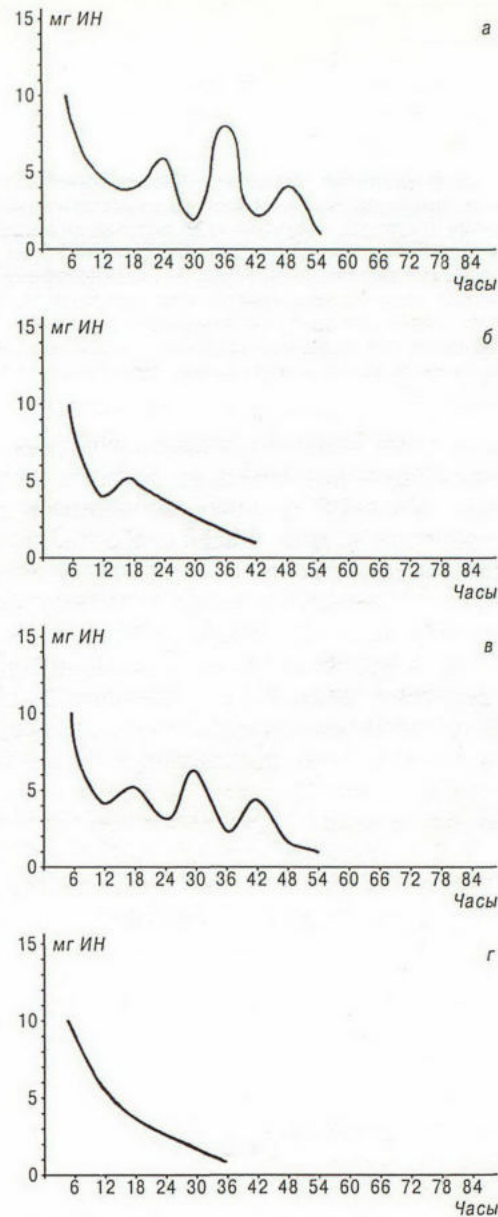


Рис.2. Выделение инулина обследованными больными. а — больным С. при поступлении в стационар; б — тем же больным на 14-й день лечения; в — больным П. при поступлении в стационар; г — тем же больным на 14-й день лечения.

Последнее стационарное лечение 1,5 месяца назад. Находился в стационаре с 10.01.96 г. по 08.02.96 г. Заключительный диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, ДН I. Хронический лимфолейкоз, II стадия.

При поступлении жалобы на сильную общую слабость, повышенную температуру до 38,9°C, кашель с мокротой желто-зеленого цвета до 30 мл в сутки. Объективно у больного отмечались увеличенные подчелюстные лимфатические узлы до 0,5 — 1 см в диаметре, безболезненные, подвижные. Больной, наряду с традиционной терапией (антибиотики, противовоспалительные, отхаркивающие, бронхолитики и др.), получал курсовую терапию хлорбутином и преднизолоном. До лечения время экспекторации 54 часа, тип выделения инулина — неравномерный (рис.2,а). На 14-й день нахождения в стационаре кашель стал реже, мокрота преимущественно слизисто-гнойного характера, небольшое количество. Время экспекторации 42 часа, тип выделения инулина — неравномерный (рис.2,б). На рисунках приведены туессограмма при поступлении (рис.1,а), туессограмма на 14-й день (рис.1,б).

Клинический пример 2 (основная группа). Больной П., 53 года, болен ХЛЛ 3,5 года. Страдает ХОБЛ в течение 4,5 — 5 лет. Обострения до 2—4 раз в год. Последнее стационарное лечение 3

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 перекрытия" 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.