

Е.П.Смуглов, Н.С.Кузнецов, В.Н.Нескоромный

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АНТИПРОТЕИНАЗНОГО ПОТЕНЦИАЛА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Кафедра госпитальной терапии № 2, Крымского медицинского института им.С.И.Георгиевского, г.Симферополь

ANTI-PROTEASE CORRECTION POSSIBILITIES IN ACUTE PNEUMONIA PATIENTS

E.P.Smuglov, N.S.Kuznetsov, V.N.Neskoromny

Summary

32 patients with different clinical and radiological acute pneumonia variants and severe onset, which were divided in two groups by blind method, were examined. Thyotriozalin's clinical efficacy and its influence to inhibitory blood potential in acute pneumonia were investigated. It was revealed that the inhibitory blood potential increased in taking thyotriozalin patients which associated with clinical improvement and more rapid recovering.

Резюме

Обследовано 32 больных различными клинико-рентгенологическими вариантами острой пневмонии с тяжелым началом заболевания, разделенных слепым методом на две группы. Изучена клиническая эффективность и влияние тиотриозалина на ингибиторный потенциал крови больных острой пневмонией. Выявлено, что у больных, получавших тиотриазалин, отмечалось повышение ингибиторного потенциала крови, сопровождавшееся позитивной клинической динамикой, и быстрее наступало разрешение заболевания.

Истощение ингибиторного потенциала лежит в основе затяжного и осложненного течения острой пневмонии (ОП) и других воспалительных заболеваний легких [2,4,8,10,11]. Приобретенный дефицит α -1-ингибитора протеиназ (α -1-ИП), основного белка, связывающего эластазу, может возникнуть в результате нарушения белково-синтетической функции печени при тяжелой интоксикации, а также вследствие окисления метионина в его активном центре перекисными соединениями, высвобожденными активированными фагоцитами и некоторыми видами патогенных микроорганизмов [3,7,9,12]. Становится очевидным, что совершенствование патогенетической терапии необходимо проводить с учетом механизмов развития воспалительного процесса в легких [2,4,7,10]. Одним из подходов к разрешению проблемы повышения ингибиторного потенциала и, следовательно, профилактики осложненного течения ОП является использование антиоксидантов [9,11], в первую очередь для восстановления активности окисленного α -1-ИП.

С целью уменьшения повреждающего действия на ингибитор свободных радикалов и увеличения уровня эндогенного α -1-ИП нами использовался тиотриазалин — новый оригинальный препарат, разработанный Запорожским госуниверситетом и государственным научным центром лекарственных средств. Препарат легко растворим в воде, активирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит перекисное окисление

липидов, способствует репаративной регенерации и нормализует все виды обмена. Он обладает также мембраностабилизирующим, противоишемическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Фармакологический эффект препарата обусловлен способностью усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ, стабилизируя тем самым метаболизм клеток. Доказана эффективность препарата при лечении ИБС и болезней печени [1,5,6]. В то же время указаний на использование тиотриазалина в пульмонологической практике в литературе нами не найдено, что послужило поводом для настоящего исследования.

Задача настоящего исследования заключалась в изучении влияния тиотриазалина на ингибиторный потенциал крови больных ОП. Для решения поставленной задачи нами было обследовано 32 больных с тяжелым дебютом ОП, разделенных слепым методом на две группы. В 1-ю группу вошли 17 больных, которым на фоне базисного лечения внутривенно капельно вводилось 4 мл 2,5 % раствора тиотриазалина на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия 1 раз в сутки в течение 10 дней. 2-ю группу составили 15 больных, не получавших тиотриазалин. Всем больным проводилось базисное лечение ОП, включающее антибактериальную и противовоспалитель-

Таблица

Влияние тиотриазолина на ингибиторный потенциал крови у больных с тяжелым началом острой пневмонии

Исследуемый показатель	Статисти- ческий показатель	Сроки исследования			
		исходный уровень	3—5-й день	15—20-й день	35—50-й день
1 - я клиническая группа					
α-1-ИП	$M \pm m$	55,4±2,34	65,4±2,73	46,1±3,21	43,8±4,18
	n	17	17	15	4
	p	<0,001	<0,001	<0,05	<0,2
	p_1	—	<0,02	<0,05	<0,05
	p_2	—	—	<0,001	<0,01
	p_3	—	—	—	>0,5
α-2-М	$M \pm m$	2,85±0,19	3,45±0,20	3,49±0,23	3,51±0,24
	n	17	17	15	4
	p	>0,5	<0,05	<0,05	<0,05
	p_1	—	<0,05	<0,05	<0,05
	p_2	—	—	>0,5	>0,5
	p_3	—	—	—	>0,5
α-2-АП	$M \pm m$	145,3±4,3	148,9±4,8	118,6±5,4	114,9±6,5
	n	17	17	15	4
	p	<0,001	<0,001	<0,05	<0,1
	p_1	—	<0,5	<0,01	<0,01
	p_2	—	—	<0,01	<0,01
	p_3	—	—	—	>0,5
2 - я клиническая группа					
α-1-ИП	$M \pm m$	58,2±3,78	52,1±3,07	53,2±2,98	45,0±4,12
	n	15	15	15	8
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,1
	p_1	—	<0,5	<0,5	<0,05
	p_2	—	—	>0,5	<0,2
	p_3	—	—	—	<0,2
α-2-М	$M \pm m$	2,95±0,23	3,31±0,24	3,62±0,21	3,47±0,23
	n	15	15	15	8
	p	>0,5	<0,2	<0,01	<0,05
	p_1	—	<0,5	<0,1	<0,2
	p_2	—	—	<0,5	>0,5
	p_3	—	—	—	>0,5
α-2-АП	$M \pm m$	156,2±5,1	151,4±4,2	131,1±4,9	121,6±4,4
	n	15	15	15	8
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
	p_1	—	<0,5	<0,01	<0,001
	p_2	—	—	<0,01	<0,001
	p_3	—	—	—	<0,2

Примечание. Контроль: α -1-ИП — 36,6 $\pm$ 2,12 мкмоль/л, $n=20$; α -2-М — 2,90 $\pm$ 0,12 мкмоль/л, $n=20$; α -2-АП — 100,0 $\pm$ 5,0%, $n=20$.
 p — достоверность различий по сравнению с нормой;
 p_1 — достоверность различий по сравнению с 1-м этапом;
 p_2 — достоверность различий по сравнению с 2-м этапом;
 p_3 — достоверность различий по сравнению с 3-м этапом.

тельную терапию, бронхо- и муколитики, отхаркивающие средства. Материалом исследования служила кровь из локтевой вены, взятая натощак. У всех

больных определяли исходный уровень (до начала лечения) ингибиторного потенциала крови, а также через 3—5 и 15—20 дней. При затяжном и осложненном течении ОП исследование проводилось через 35—50 дней.

Содержание α -1-ИП и α -2-макроглобулина (α -2-М) изучали методом Веремеенко К.Н. и др. (1988), активность α -2-антиплазмина (α -2-АП) — методом Niewiarowski S. (1959). Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. По нашим данным, содержание α -1-ИП в плазме крови здоровых лиц составляло 36,6 $\pm$ 2,12 мкмоль/л, содержание α -2-М — 2,9 $\pm$ 0,12 мкмоль/л, а активность α -2-АП — 100,0 $\pm$ 5,0%, что совпадает с данными большинства исследователей [2,3,4,9]. Как видно из таблицы, у больных 1-й и 2-й групп содержание α -1-ИП при поступлении было повышенным до 55,4 $\pm$ 2,34 мкмоль/л ($p<0,001$) и 58,2 $\pm$ 3,78 мкмоль/л ($p<0,001$) соответственно, концентрация α -2-М в обеих группах не превышала уровня здоровых — 2,85 $\pm$ 0,19 мкмоль/л ($p>0,5$) и 2,95 $\pm$ 0,25 мкмоль/л ($p>0,5$) соответственно, а антиплазминовая активность возрастала до 145,3 $\pm$ 4,3% ($p<0,001$) и 156,2 $\pm$ 5,1% ($p<0,001$) соответственно. Существенных различий α -1-ИП, α -2-М и α -2-АП в 1-й и 2-й группах нами не выявлено ($p>0,5$; $p>0,5$; $p<0,2$).

На 2-м этапе исследования (через 3—5 дней после начала лечения) у больных 1-й группы, получавших тиотриазолин, содержание α -1-ИП повышалось на 18% от исходного уровня ($p<0,02$) и составляло 65,4 $\pm$ 2,73 мкмоль/л ($p<0,001$), концентрация α -2-М повышалась на 21% ($p<0,05$) и достигла 3,45 $\pm$ 0,20 мкмоль/л, превысив уровень контроля ($p<0,05$), а антиплазминовая активность не претерпевала существенных изменений, составляя 148,9 $\pm$ 4,8% ($p<0,5$) и на 48,9% превышала норму ($p<0,001$). У 10 больных 1-й группы улучшилось самочувствие, уменьшились боли в грудной клетке, одышка, быстрее наступала нормализация температуры тела, исчезли симптомы интоксикации, появился аппетит. У больных 2-й группы, получавших только базисную терапию, ингибиторный потенциал крови сохранялся на исходном уровне, составляя соответственно: α -1-ИП 52,1 $\pm$ 3,07 мкмоль/л ($p<0,5$), α -2-М — 3,31 $\pm$ 0,24 мкмоль/л ($p<0,5$), α -2-АП — 151,4 $\pm$ 4,2% ($p<0,5$). У всех больных этой группы сохранялись лихорадка, слабость, потливость, одышка, кашель с трудноотделяемой мокротой. Таким образом, нами установлено, что у больных с тяжелым началом ОП использование тиотриазолина уже на 3—5-й день приводило к повышению ингибиторного потенциала и сопровождалось положительной клинической динамикой.

На 3-м этапе исследования (15—20-й день) нами обследованы 15 больных 1-й группы (2 пациента были выписаны из стационара в связи с разрешением ОП). У больных этой группы отмечалось уменьшение содержания α -1-ИП и активности α -2-АП на 29,5% ($p<0,001$) и на 30,3% ($p<0,01$) от результатов предыдущего этапа соответственно, однако нормы изучаемые показатели по-прежнему не достигали, составляя 46,1 $\pm$ 3,21 мкмоль/л ($p<0,05$) и 118,6 $\pm$ 5,4% ($p<0,05$). Концентрация α -2-М оставалась прежней и составляла

3,49±0,23 мкмоль/л ($p>0,5$). У 8 больных исчезли мелко- и среднепузырчатые хрипы, крепитация, отмечалась положительная рентгенологическая динамика.

У больных 2-й группы (все 15 пациентов) на этом этапе наблюдалось уменьшение лишь антиплазминовой активности на 20,3% от результата предыдущего этапа ($p<0,01$), которая составляла $131,1\pm4,9\%$ и также не достигала уровня контроля ($p<0,001$). Содержание α -1-ИП и α -2-М не изменялось сравнительно со 2-м этапом, составляя $53,2\pm2,98$ мкмоль/л ($p>0,5$) и $3,62\pm0,21$ мкмоль/л ($p<0,5$) соответственно. У большинства больных этой группы сохранялись субфебрильная температура тела, слабость, потливость, малопродуктивный кашель, мелко- и среднепузырчатые хрипы, у 4 пациентов возникло абсцедирование.

Четвертый этап исследования (35—50-й день) проводился только при затяжном и осложненном течении ОП. Таких больных в 1-й группе было 4, во 2-й — 8. Изучаемые показатели оставались на уровне предыдущего этапа, составляя как в 1-й, так и во 2-й группах соответственно: α -1-ИП — $43,8\pm4,18$ мкмоль/л ($p>0,5$) и $45,0\pm4,12$ мкмоль/л ($p<0,2$), α -2-М — $3,51\pm0,24$ мкмоль/л ($p>0,5$) и $3,47\pm0,23$ мкмоль/л ($p>0,5$), α -2-АП — $114,9\pm6,5\%$ ($p>0,5$) и $121,6\pm4,4\%$ ($p<0,2$).

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что у всех больных 1-й группы под влиянием базисной терапии в комбинации с тиотриазолином отмечалось повышение ингибиторного потенциала крови, сопровождающееся позитивной клинической динамикой уже на 3—5-й день после лечения. У пациентов этой группы в 1,5—2 раза сокращался период интоксикации, быстрее наступала нормализация температуры тела, улучшение общего состояния. После проведения указанного курса лечения у 13 (76,5%) больных пневмония принимала остротекущий характер, у 3 (17,6%) — затяжной, у 1 (5,9%) пациента возникла гнойная деструкция легочной ткани. В отличие от больных 1-й группы, у 8 (53,3%) пациентов 2-й группы, не получавших тиотриазолин, наблюдалось затяжное и осложненное течение ОП.

Наши данные дают основание рекомендовать включение тиотриазолина в комплекс патогенетической терапии ОП и неспецифических воспалительных заболеваний легких. Однако разработанный нами метод коррекции ингибиторного потенциала не приводит к предупреждению затяжного и осложненного течения ОП, что требует дальнейших исследований и разработок в указанном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А. Клинический отчет (Киевский НИИ кардиологии имени Н.Д.Стражеско) — Киев, 1992.
2. Братчик А.М., Хренов А.А. Ферментативные механизмы развития бронхолегочных заболеваний и методы их патогенетического лечения // Применение ферментов в медицине.— Симферополь, 1987.— С.5—7.
3. Веремеенко К.Н. α -1-ингибитор протеиназ и его исследование в клинике // Клин. мед.— 1985.— № 12.— С.21—27.
4. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии.— Киев: Здоров'я, 1988.
5. Вигovskyй В.П. Застосування тиотриазоліну при хронічних гепатитах // Ліки.— 1994.— № 1—3.
6. Дрогозов С.М. Перспективи створення синтетичних гепатопротекторів в Україні // Ліки.— 1994.— № 1—3.
7. Котова Т.С., Басис В.Ю., Атовмян О.И. и др. α -1-ингибитор протеиназ: характеристика биохимических и биологических свойств и определение уровня при различных заболеваниях // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С.77—80.
8. Кубышкин А.В. Изменение баланса протеиназы-ингибиторы бронхоальвеолярного смыва при экспериментальном воспалении легких // Пробл. туб.— 1988.— № 1.— С.61—65.
9. Кубышкин А.В., Богадельников И.В., Русаков С.В. Возможности использования антиоксидантов в терапии заболеваний легких // Пульмонология.— 1993.— № 1.— С.83—88.
10. Оглоблина О.Г. Роль протеиназ гранулоцитов и их ингибиторов в патогенезе неспецифических эндобронхитов // Вопр. мед. химии.— 1984.— № 1.— С.3—13.
11. Провоторов В.М., Зименская Е.В. Клиническая эффективность лечения больных острыми пневмониями с применением медикаментозной и квантовой коррекции системы перекисного окисления липидов — антиоксиданты // Тер. арх.— 1992.— № 3.— С.29—32.
12. Хренов А.А. Роль печени в формировании иммунного и протеолитического потенциала легких у больных острой пневмонией, хроническим бронхитом и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.

Поступила 09.09.97.